



# Cardiologia Hungarica

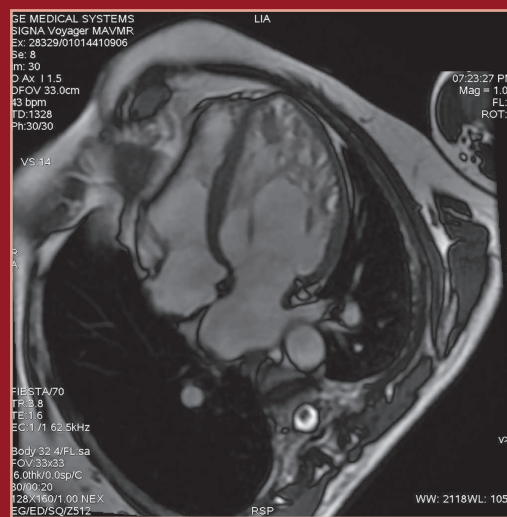
A Magyar Kardiológusok Társasága tudományos folyóirata

2022. 52. évfolyam, 5–6. szám

[cardiologia.hungarica.eu](http://cardiologia.hungarica.eu)

- 373** Az egyénre szabott vérlemezkegátló-kezelés szerepe PCI után
- 380** Adherencia és perzisztencia jelentősége az orális antikoaguláns kezelés során
- 386** Direkt orális antikoaguláns kezelés billentyűhibák esetén: múlt-jelen-jövő

*Non-compaction cardiomyopathy MR képe.  
(Dr. Majoros Zsuzsanna felvétele)*



# Cardiologia Hungarica

**Alapította/Founded by:** Ghyczy Kálmán dr.  
**Főszerkesztő/Editor-in-Chief:** Kiss Róbert Gábor prof. dr. PhD, FESC és FACC  
**Főszerkesztő-helyettes/Associate Editor:** Papp Zoltán prof. dr. PhD, DSc, Vámos Máté dr. PhD, med. habil.  
**Szerkesztőségi titkár/Editor secretary:** Kupó Péter dr. PhD  
**Szerkesztőség címe:** Promenade Publishing House, 1037 Budapest, Montevideo u. 7. cardhung.editor@promenade.hu

## Szerkesztőbizottság/Editorial board

**Ablonczy László dr.** (Gottsegen György, Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Budapest)  
**Andrássy Péter dr. PhD** (Bajcsy-Zsilinszky Endre Kórház, Budapest)  
**Apor Astrid dr.** (SE, VSZÉK, Budapest)  
**Aradi Dániel dr. PhD** (SE, VSZÉK, Budapest)  
**Ágoston Gergely dr. PhD** (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Sürgősségi Belgyógyászati Osztály, Szeged)  
**Barta Judit dr. PhD** (DE Klinikai Központ, Debrecen)  
**Babik Barna prof. dr. PhD** (SZTE, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet, Szeged)  
**Becker Dávid prof. dr. PhD, FESC** (SE, VSZÉK, Budapest)  
**Benczúr Béla dr.** (Tolna Megyei Balassa János Okt. kórház, Szekszárd)  
**Bencsik Péter dr. PhD** (SZTE, Farmakológiai és Farmakoterápiás Int., Szeged)  
**Clemens Marcell dr. PhD** (DE Klinikai Központ, Debrecen)  
**Csanádi Zoltán prof. dr. PhD, DSc, FESC, FACC** (DE Klinikai Központ, Debrecen)  
**Dézi Csaba prof. dr. PhD, FESC** (Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Győr)  
**Édes István prof. dr. PhD, DSc, FESC** (DE Klinikai Központ, Debrecen)  
**Faludi Réka dr. PhD** (PTE ÁOK, Szívgyógyászati Klinika, Pécs)  
**Ferdinandy Péter prof. dr. PhD, DSc, FESC** (SE, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Budapest)  
**Forster Tamás prof. dr. DSc, FESC, FACC, FAHA** (SZTE, Belgyógyászati Klinika Szeged)  
**Gellér László prof. dr. PhD, FESC, FEHRA** (SE, VSZÉK, Budapest)  
**Habon Tamás dr. PhD, FESC, FHFA** (PTE, Klinikai Központ, I.sz. Belgyógy. Klinika, Pécs),  
**Jambrik Zoltán dr. PhD** (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Invazív Kardiológiai, Szeged)  
**Kancz Sándor dr.** (Gottsegen György, Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Budapest)  
**Kerkovits András dr.** (Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház, Budapest)  
**Kohári Mária dr. PhD** (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Szeged)  
**Komócsi András prof. dr. PhD, DSc** (PTE ÁOK, Szívgyógyászati Klinika, Pécs)  
**Kőszegi Zoltán dr. PhD, FESC** (DE Klinikai Központ, Debrecen)  
**Lupkovic Géza dr. PhD** (Zala Megyei Szt. Rafael Kórház, Zalaegerszeg)  
**Maurovich Horvat Pál dr. PhD, MPH, FSCCT, FESC** (SE, VSZÉK, Budapest)  
**Merkely Béla prof. dr. PhD, DSc, FESC, FACC** (SE, VSZÉK, Budapest)  
**Müller Gábor dr.** (Markhot Ferenc Oktatókórház, Eger)  
**Nagy Lajos prof. dr. PhD** (Markusovszky Oktatókórház, Szombathely)  
**Nyolczas Noémi dr. PhD** (Gottsegen György, Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Budapest)  
**Pálkás Attila dr. PhD** (Csongrád Megyei Ellátó Központ, Hódmezővásárhely)  
**Pap Róbert dr. PhD** (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Elektrofiziológiai Részleg, Szeged)  
**Radovits Tamás dr. PhD, FESC** (SE, VSZÉK, Budapest)  
**Ruzsa Zoltán dr. PhD** (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Invazív Kardiológiai Részleg, Szeged)  
**Sághy László dr. PhD** (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Elektrofiziológiai Részleg, Szeged)  
**Szűcsboros Tamás dr.** (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Invazív Kardiológiai, Szeged)  
**Tomcsányi János prof. dr. PhD** (Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest)  
**Tóth Kálmán prof. dr. PhD, DSc, FACC, FESC** (PTE, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs)  
**Varga Albert prof. dr. PhD, FESC** (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Szeged)  
**Vágó Hajnalka dr. PhD** (SE, VSZÉK, Budapest)  
**Varró András prof. dr. PhD, DSc** (SZTE, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Szeged)  
**Vértés András dr.** (Szt. István Kórház, Budapest)  
**Zima Endre prof. dr. PhD, FESC, FEHRA, FACCA** (SE, VSZÉK, Budapest)

## Nemzetközi Tanácsadó Testület/ International Advisory Board

**Anastazija Stojšić-Milosavljević prof. dr. PhD** (Újvidék, Szerbia), **Benedek Teodóra prof. dr. PhD** (Marosvásárhely, Románia), **Benedek Imre MD** (Marosvásárhely, Románia), **Kutyifa Valentina dr. PhD, FHRS, FESC, FACC** (University of Rochester, USA), **Eugenio Picano MD, PhD** (Pisa, Olaszország), **George J. Klein MD, FRCPC, FCAHS** (London, Kanada), **László Littmann MD** (Charlotte, USA), **Miklós Rohla MD** (Krems, Austria), **Paul Dorian MD, MSc, FRCPC** (Toronto, Kanada), **Szili-Török Tamás dr. PhD** (Rotterdam, Hollandia)

# A Magyar Kardiológusok Társasága Elnöksége/Presidium of the Hungarian Society of Cardiology

**Elnök/President:** Becker Dávid prof. dr. PhD, FESC  
**Örökös Tiszteletbeli elnök/Honorary Life President:** Papp Gyula prof. dr., az MTA rendes tagja  
**Tiszteletbeli elnök/ Honorary President:** Merkely Béla prof. dr. PhD, DSc, FESC, FACC  
**Leendő elnök/President Elect:** Gellér László prof. dr. PhD, FESC, FEHRA  
**Előző elnök/Past President:** Csanádi Zoltán prof. dr. PhD, DSc, FESC, FACC  
**Főtítkár/Secretary General:** Járjai Zoltán prof. dr. PhD  
**Alelnökök/Vice Presidents:** Habon Tamás dr. PhD, FESC, FHFA  
**Titkár/Secretary (Budapest):** Vágó Hajnalka dr. PhD  
**Titkár/Secretary (Vidék/country):** Ruzsa Zoltán dr. PhD  
**Jegyző/Notar:** Zima Endre dr. PhD, FESC, FEHRA, FACCA  
**Ellenőr/Controller:** Nyolczas Noémi dr. PhD  
**MKT Ifjúsági Bizottság elnöke/President of Young Committee:** Takács Hedvig dr.  
**Határon Túli Magyar Kardiológusok Szekciója:** Szabó Erzsébet dr.  
**Gyermekkardiológiai Szekció elnöke/President of Pediatric Cardiology Section:** Környei László dr.  
**Magyar Szívsebészeti Társaság elnöke/President of Hungarian Cardiac Surgery:** Hartayánszky István ifj. dr. PhD  
**A Cardiologia Hungarica szerkesztői/Editors:** Kiss Róbert Gábor prof. dr. PhD, FESC és FACC, főszerkesztő/Editor in Chief  
**Földes István Csaba dr.,** az Aritmia és pacemaker munkacsoport vezetője  
**Édes István Ferenc dr. PhD,** az Intervenciós kardiológia munkacsoport vezetője  
**Szabados Eszter dr. PhD,** a Kardiovaszkuláris prevenció és rehabilitációs munkacsoport vezetője,  
**Faludi Réka dr. PhD,** a Kardiovaszkuláris képző munkacsoport vezetője,  
**Sepp Róbert prof. dr. PhD, DSc,** a Szívelégtelenség és szívizombetegségek munkacsoport vezetője  
**Baczkó István prof. dr. PhD, DSc,** a Transzlációs kardiiovaszkuláris kutatások munkacsoport vezetője  
**Aradi Dániel dr. PhD, med. habil,** a Thrombosis Munkacsoport vezetője

## Tudományos Bizottság/ Scientific Committee:

prof. dr. Halmosi Róbert, dr. Barta Judit, dr. Aradi Dániel, prof. dr. Becker Dávid, az MKT elnöke (ex officio), dr. Borbély Attila, dr. Clemens Marcell, dr. Duray Gábor, dr. Faludi Réka, prof. dr. Gellér László, az MKT leendő elnöke (ex officio), prof. dr. Járjai Zoltán, az MKT főtítkára (ex officio), prof. dr. Kiss Róbert Gábor, a CH főtítkára (ex officio), prof. Maurovich Horvat Pál, dr. Radovits Tamás, prof. dr. Sepp Róbert

## Kiadó/Publisher

**Kiadó/Publisher:** Rosegger Kft.  
a Promenade Kiadói Csoport tagja.  
**Lapigazgató/General manager:** Veress Pálma  
1037 Budapest, Montevideo u. 7.  
**Postacím/Post address:** 1300 Budapest, Pf. 176  
**E-mail:** recepcio@promenade.hu  
**Salesmanager:** Jenován Zsuzsanna,  
jenovan.zsuzsanna@promenade.hu, +36-70 600-0821  
**Tördelőszerkesztő/Layout editor:** Kónya Erika, konya.erika@promenade.hu

**Nyomás/Press:** Pharma Press Nyomdaipari Kft.  
**Felelős vezető:** Fabók Dávid  
**Megjelenés:** kéthavonta, 3000 példányban.  
Terjesztés: a Magyar Kardiológusok Társasága tagjai címlista alapján, az érdeklődő belgyógyászok, ér- és szívsebészek, háziorvosok ingyenes regisztrációt követően postai úton megkapják.  
**Előfizetési díj/Individual subscription fee:** 12 863 Ft/év  
Frequency: four regular issues per year. Circulation: 3000.  
Free for members of the Hungarian Society of Cardiology, and after free registration for interested Hungarian internists, cardiac surgeons, general practitioners.

**A szerkesztőség és a kiadó csak a számozott oldalak tartalmáért vállal felelősséget./Editorial and Publishing office bear the responsibility of the contents only of the numbered pages.**

©2022 Rosegger Kft. Minden jog fenntartva. All rights reserved.  
HU ISSN 0133-5596

<b>Bevezető</b>	<b>354</b>	<b>Tisztelt Olvasó, kedves Kolléga!</b> Aradi Dániel	
<b>Current Opinion</b>	<b>355</b>	<b>The year in cardiovascular medicine 2021: acute cardiovascular care and ischaemic heart disease</b> Susanna Price, Jason Katz, Christoph C. Kaufmann, Kurt Huber	
<b>Iszkémiás szívbetegség, antitrombotikus terápiák</b>	<b>363</b>	<b>Subokkluzív óriásthrombus a koronáriában: mi lehet a preferált kezelési stratégia?</b> <b>Subocclusive giant thrombus in the coronary artery: what should be the preferred treatment strategy?</b> Óvári Péter, Veress Gábor, Aradi Dániel	
	<b>368</b>	<b>Pszichés distressz és betegségrepresentáció koszorúér-áthidaló műtéten átesett betegek körében</b> <b>Psychological distress and illness representation of patients underwent coronary artery bypass grafting</b> Teleki Szidalisz Ágnes, Lénárd László, Komócsi András, Kiss Enikő Csilla, Tiringer István	
	<b>373</b>	<b>Az egyénre szabott vérlemezkegátló-kezelés szerepe PCI után</b> <b>The role of individualized antiplatelet therapy after PCI</b> Aradi Dániel, Óvári Péter, Nagy-Kardos Cintia, Tihanyi László, Veress Gábor	
	<b>380</b>	<b>Adherencia és perzisztencia jelentősége az orális antikoaguláns kezelés során</b> <b>The importance of adherence and persistence in oral anticoagulant treatment</b> Tornyos Dániel, Lukács Réka Aliz, Komócsi András	
	<b>386</b>	<b>Direkt orális antikoaguláns kezelés billentyűhibák esetén: múlt-jelen-jövő</b> <b>Direct oral anticoagulant therapy in valvular heart disease: Past-Present-Future</b> Kancz Sándor	
	<b>392</b>	<b>A tromboembóliás események kockázata és megelőzése COVID-19 betegségben</b> <b>Risk and prevention of thromboembolic events in COVID-19 disease</b> Nagy-Kardos Cintia, Tihanyi László, Veress Gábor, Merkely Béla, Aradi Dániel	
<b>Bemutatók egy EKG-t</b>	<b>400</b>	<b>Bemutatók egy EKG-t</b> <b>I show you an ECG</b> Vámos Máté	
<b>Szív-amyloidosis</b>	<b>401</b>	<b>Szívamyloidosisban a bal kamrai falvastagodás sokkal gyakrabban látott eltérés, mint a tipusosnak gondolt EKG-jelek</b> <b>In Cases of Cardiac Amyloidosis Increased Wall Thickness Is more Common than the Typical Electrocardiogram Signs</b> Nagy Daniella, Peskó Gergely, Tóth András Dávid, Révész Katalin, Varga Gergely, Vágó Hajnalka, Czibor Sándor, Masszi Tamás, Pozsonyi Zoltán	
	<b>409</b>	<b>Antitrombotikus kezelés szívamyloidosis esetén</b> <b>Antithrombotic treatment in cardiac amyloidosis</b> Révész Katalin, Apor Astrid, Nagy Daniella, Pozsonyi Zoltán	
<b>Szívelégtelenség</b>	<b>417</b>	<b>Echokardiográfia a szívelégtelenség diagnózisában, különös tekintettel a megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenségre</b> <b>Echocardiography in the diagnosis of heart failure</b> Forster Tamás	
<b>Prevenció</b>	<b>421</b>	<b>A prevenció rendezésének jelentősége a kardiovaszkuláris megbetegedések szűrésében és gondozásában</b> <b>Importance of prevention order in the screening and care management of cardiovascular diseases</b> Galvács Henrietta, Mongel Istvánné, Dózsa Katalin	
	<b>428</b>	<b>A kardiovaszkuláris történést jelző új európai SCORE2-rizikómodell és a kapcsolódó ESC-ajánlás lipidológiai tapasztalatai</b> <b>The new European SCORE2 risk model for cardiovascular events and the lipidological experiences of the related ESC guideline</b> Császár Albert	
<b>In memoriam</b>	<b>433</b>	<b>Dr. Vaszily Miklós 1949–2022</b>	
<b>Összefoglaló közlemény</b>	<b>434</b>	<b>Szívelégtelenség kezelése 2022-ben – Fókuszban az SGLT2-gátlás</b> <b>The treatment of heart failure in 2022. Focus on SGLT2 inhibitors</b> Gál Roland, Halmosi Róbert	
<b>Beszámoló</b>			<b>440</b>
<b>Akkreditált továbbképző tanfolyam</b>			<b>447</b>

## Tisztelt Olvasó, kedves Kolléga!

A XXI. század jelentős előrelépést hozott a szív- és érrendszeri halálozással szembeni küzdelemben: a heveny szívinfarktuszban meghaltak száma 1993-hoz képest 2008-ra 48%-kal, a standardizált halálozási arány 57,7%-kal csökkent (*prof. dr. József Péter*, KSH 1993–2008). Ebben az óriási sikerben tagadhatatlan szerepe van a koronáriaintervenció (PCI) elterjedésének és a sürgősségi infarktusellátás magyar megszervezésének, de nem szabad megfeledkeznünk a kiegészítő gyógyszeres kezelés átütő fejlődéséről sem, amelyen belül az antitrombotikus kezelés talán az elmúlt két évtized legnagyobb és legtöbb kardiológiai beteg ellátását érintő forradalmát hozta el. A P2Y<sub>12</sub> ADP-receptor-gátló gyógyszeres család fejlesztése a PCI-t nagyon hatékony és biztonságos eljárássá tette, a direkt orális antikoagulánsok (DOAK) megjelenése a pitvarfibrilláló betegek tömegeinek biztosít hatékony stroke-védelmet kevesebb intrakraniális vérzéssel, a laboratóriumi monitorozás nehézségei nélkül. Az antitrombotikus kezelés lehetőségei és indikációi az új vérlemezkegátló gyógyszerekkel és a DOAK-okkal egyértelműen kiszélesedtek, de kétségtelen, hogy bizonyos speciális betegcsoportokban a klinikai vizsgálatok óvatosságra intenek bennünket. Az elmúlt évtized tudományos forradalmát látva a Magyar Kardiológusok Társaságának Thrombosis Munkacsoportja úgy gondolta, hogy bizonyos betegcsoportokban áttekintést ad az antitrombotikus kezelés aktuális helyzetéről, új klinikai eredményekről, és megpróbálja evidenciákkal támogatni a gyakorló orvosok terápiás döntéseit a minél jobb és biztonságosabb betegellátás céljából. Az újság jelen száma ennek a törekvésnek a gyümölcse. Őszintén bízom benne, hogy a tisztelt olvasó értékesnek találja majd a speciális betegcsoportokat felölelő közleményeket és esetbemutatókat, és megerősíti magában a fő üzenetet: ha jól használjuk (megfelelő indikációban, megfelelő intenzitással, megfelelő időtartamig), az antitrombotikus kezelés az egyik legfőbb támaszunk a szív- és érrendszeri események elleni küzdelemben!



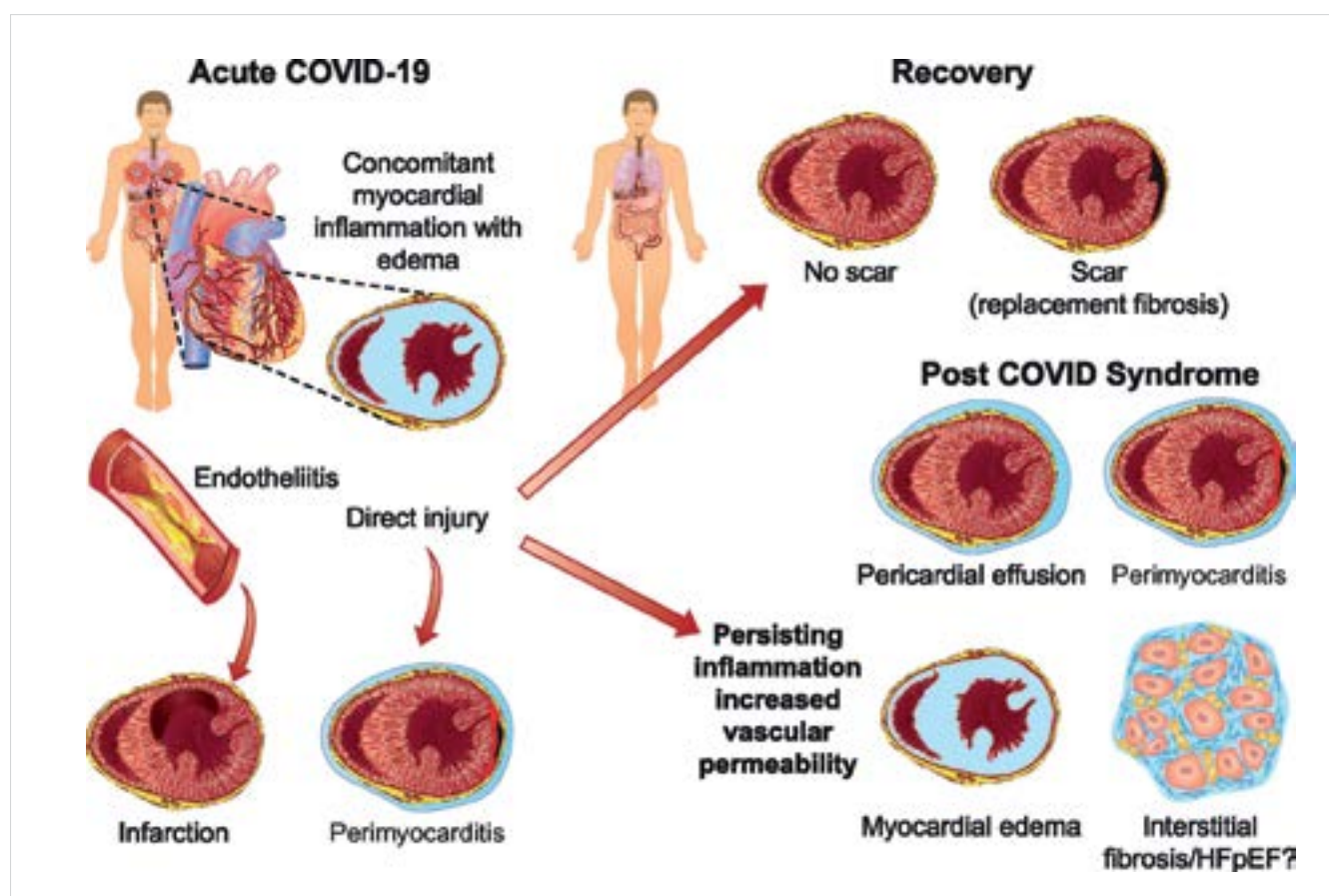
*Dr. Aradi Dániel PhD, med. habil.*  
A Thrombosis Munkacsoport vezetője

# The year in cardiovascular medicine 2021: acute cardiovascular care and ischaemic heart disease

Susanna Price<sup>1,2\*</sup>, Jason Katz<sup>3</sup>, Christoph C. Kaufmann<sup>4</sup>, Kurt Huber<sup>4,5,6</sup>

<sup>1</sup>Consultant Cardiologist & Intensivist, Royal Brompton Hospital, London, UK; <sup>2</sup>National Heart & Lung Institute, Imperial College, London, UK; <sup>3</sup>Duke University, Durham, NC, USA; <sup>4</sup>3<sup>rd</sup> Medical Department, Cardiology and Intensive Care Medicine, Klinik Ottakring (Wilhelminenhospital), Montleartstrasse 37, 1160, Vienna, Austria; <sup>5</sup>Medical School, Sigmund Freud University, Vienna, Austria; and <sup>6</sup>Ludwig Boltzmann Institute for Cardiovascular Research, Vienna, Austria

Received 15 December 2021; accepted 23 December 2021; online publish-ahead-of-print 3 January 2022



**GRAPHICAL ABSTRACT** Mechanisms and clinical phenotypes: the potential impact of acute COVID-19 on the heart and its longer-term sequelae. Reprinted with permission from: Friedrich MG, Cooper LT Jr. What we (don't) know about myocardial injury after COVID-19. *Eur Heart J* 2021;42:1879–1882.

From Price et al. *European Heart Journal* 2022; 43(8, 21): 800–806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab908>, by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology

## Preamble

In a year when COVID-19 continued to dominate healthcare, its impact on cardiovascular disease in the acute and emergency settings remained evident. The cardiovascular literature documented persistent disruption in healthcare delivery, with continued reduction in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and increased late presentations of STEMI, infarct size, and complications (1, 2), delay in revascularization (3), reduction in admissions for acute heart failure (AHF), and an associated increased in-hospital AHF mortality (4). The extent, nature, and aetiology of COVID-19-related cardiac injury were the focus of numerous studies (5, 6), PIMS-TS (paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2) became well recognized as a disease entity with potential significant cardiac involvement, and defined diagnostic criteria and treatment strategies (7, 8). The important but rare side effect of mRNA vaccine-related myocarditis emerged (9), and the syndrome of thrombosis with thrombocytopenia after ChAdOx1 NCoV-19 vaccination (10) prompted development of a novel score (FAPIC) to predict mortality (11). Despite this immense disruption to healthcare, significant advances were nonetheless made in the fields of acute coronary syndromes (ACS), ischaemic heart disease, and acute cardiovascular care, with a number of important papers published in the European Heart Journal and elsewhere that significantly furthered our knowledge in these fields.

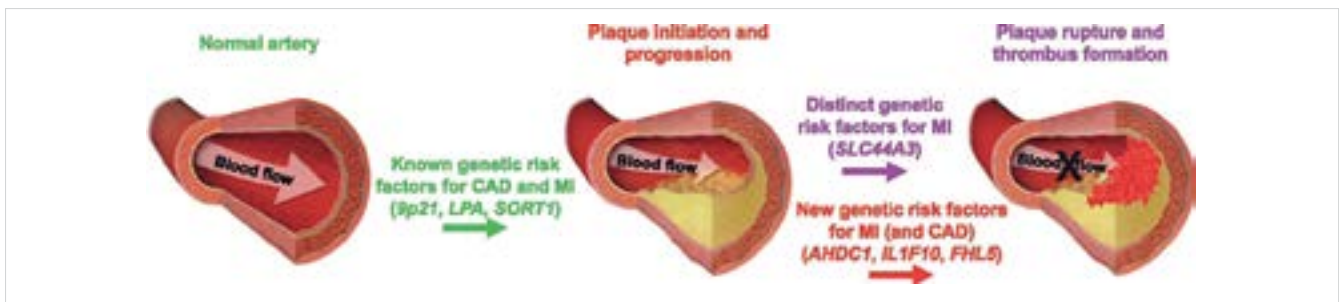
## Pathophysiology

It is well recognized that not all patients with coronary artery atheroma develop an acute myocardial infarction (AMI), but the reasons why are less well understood. In this context, Hartiala and co-workers postulated that genetic factors for atherosclerosis might differ from those predisposing to plaque vulnerability, erosion, rupture or thrombosis (12). Based on a meta-analysis of genome-wide association study (GWAS) data from the UK Biobank and CARDIoGRAMplusC4D consortium, they performed multiple independent replication analyses and functional approaches, to prioritize loci and evaluate candidate genes for MI. They established eight novel genetic risk loci for MI, with six showing a stronger effect size for MI vs. atheroma. Additionally, a locus on chromosome 1p21.3 harbouring the choline-like transporter 3 gene (SLC44A3) was significantly associated with MI in those with coronary atheroma, but not with lifetime risk of coronary atherosclerosis. Further, the SLC44A3 locus was unrelated to cardiovascular risk factors, prothrombotic biomarkers, and a series of proatherosclerotic metabolites. It was, however, expressed in the aorta of carriers of the AMI risk allele at

chromosome 1p21.3, increased in ischaemic coronary arteries, and associated with smooth muscle cell migration *in vitro*, thus potentially implicating SLC44A3 in the pathophysiology of vulnerable plaques (Figure 1). New clues regarding plaque erosion emerged from the prospective, multicentre study OPTICO-ACS (13). Here Leistner and colleagues analysed the microenvironment of culprit plaques in 170 ACS patients integrating *in vivo* high-resolution optical coherence tomography (OCT) imaging and the local immune response (Figure 2). Intact fibrous cap (IFC) was characterized by lower lipid content, less calcification, and localization near a coronary bifurcation when compared with ruptured fibrous cap (RFC-ACS). The microenvironment of IFC-ACS lesions showed selective enrichment in T lymphocytes (predominantly CD8+) and higher T-cell-associated extracellular circulating microvesicle levels. Further, significantly higher numbers of CD8+ T lymphocytes were detectable in thrombi aspirated from IFC-culprit sites and higher levels of soluble cytotoxic effector mediators. Finally, co-culture demonstrated the proapoptotic effect of CD8+ T cells and their cytotoxic effector molecules on endothelial cells, and *in vivo* experiments showed enhanced adhesion of CD8+ T cells to endothelial cells subjected to culture in disturbed (vs. laminar) flow conditions. Whether T-cell activation is a key step in the sequence leading to plaque erosion and thrombus formation, or an epiphenomenon, remains to be determined.

Appreciation of inflammation in cardiovascular disease has prompted the search for additional mechanisms, including those where remote events may worsen/accelerate plaque formation. Kyaw and co-workers used an apolipoprotein-E-deficient (ApoE<sup>-/-</sup>) mouse model of MI-accelerated atherosclerosis to assess the importance of B cells in accelerated plaque formation (14). Here, 1-week post-MI B cells were depleted using an anti-CD20 antibody, resulting in attenuation of IgG accumulation in plaques and MI-induced accelerated atherosclerosis. Further, adoptive transfer of reactive B cells into atherosclerotic ApoE<sup>-/-</sup> mice without MI increased IgG accumulation in plaque, and accelerated atherosclerosis. These findings suggest that B cells are key for lesion enhancement, and suggest that MI could potentially worsen atheroma via the development of autoimmunity against the vessel wall through autoreactive B-cell memory. If these findings transfer to humans, the implications for secondary prevention strategies are significant.

Recognition of the potential role of white blood cell subtypes has resulted in numerous studies evaluating their role in the mechanism and risk prediction in cardiovascular disease. Adamstein and co-workers performed an analysis of the neutrophil–lymphocyte ratio (NLR) from five major randomized controlled trials (RCTs) (15). Collecting baseline and on-treatment NLRs in ~60 000 participants, they aimed to determine whether



**FIGURE 1.** Key findings from the Hartiala study determining distinct genetic risk factors for MI. Here, acting on a normal vessel, known genetic risk factors for CAD lead to plaque initiation and progression; subsequently, two distinct risk factors act, resulting in plaque rupture and thrombus formation. MI, myocardial infarction; CAD, coronary artery disease. Reprinted with permission from Hartiala et al. (12)

From Price et al. *European Heart Journal* 2022; 43(8, 21): 800–806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab908>, by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology

the NLR predicts incident major adverse cardiovascular events and is modified by anti-inflammatory therapy. They demonstrated that baseline NLR consistently and independently predicted cardiovascular events and death, and although lipid-lowering agents had no significant impact, NLR decreased during canakinumab therapy. This readily available biomarker could in future be used for risk stratification and potentially to guide anti-inflammatory treatment; however, the biological basis for these findings and their potential effects on outcomes, demand further evaluation.

### Cardiovascular risk and biomarkers

A pre-specified analysis of the SWEDEHEART registry revealed that STEMI patients without standard modifiable cardiovascular risk factors (SMuRFs) have significantly increased risk of early all-cause mortality (females, 17.6%; males, 9.6%) compared with patients with  $\geq 1$  SMuRF (females, 11.1%; males, 6.3%;  $P < 0.0001$ ) (16). After correction for confounders, this difference persisted, but disappeared after inclusion of guideline-recommended pharmacotherapy at discharge. The authors concluded that evidence-based optimal pharmacotherapy at discharge should be given to “low-risk” patients to reduce mortality.

To identify predictors of future type 1 and type 2 MI within 1-year follow-up, the High-STEACS investigators conducted a secondary analysis of a trial population of >48,000 consecutive patients presenting with suspected ACS (17). Risk factors for recurrent MI included age, diabetes, hyperlipidaemia, known coronary artery disease, and renal dysfunction ( $P < 0.05$ ).

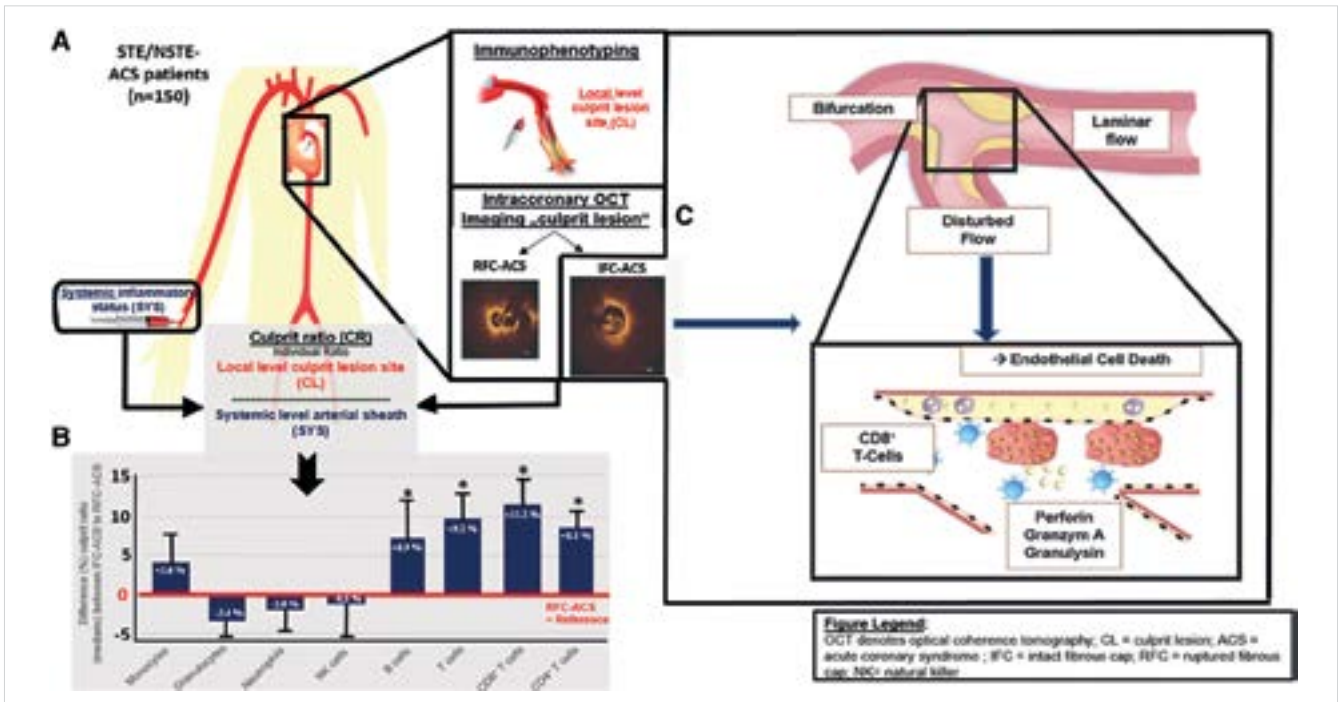
The range of biomarkers to enhance diagnosis in the emergency setting is increasing. Neumann and colleagues investigated the discriminative value of 29 biomarkers in the emergency room to differentiate type 1 and type 2 MI, and myocardial injury (18). By multi-

variate analysis, N-terminal probrain natriuretic protein (NT-proBNP), copeptin, apolipoprotein AII, and cardiac troponin I (cTnI) remained significant discriminators between type 1 and type 2 MI. For discrimination between MI and myocardial injury, adiponectin, NT-proBNP, cTnI, copeptin, transthyretin, and pulmonary and activation-regulated chemokine were selected. In both discriminations, internal validation showed an area under the curve  $> 0.8$ . In contrast, the utility of some older biomarkers is increasingly questioned. Last year (2021) may signal the end of the use of CK-MB (creatin kinase myocardial band), with reasons proposed including its lower sensitivity in detecting myocardial injury/infarction compared with cardiac troponin, lack of additional value for risk stratification in suspected MI, temporal appearance, and poor performance in re-infarction/peri-procedural myocardial injury (19).

### Clinical outcomes

Even in the acute setting, long-term outcomes are important. A study compared long-term all-cause and cardiovascular mortality among 3829 adults (median age 44 years; 30% women) presenting with type 1 MI (55%), type 2 MI (32%), or myocardial injury (13%) (20). Long-term mortality (>10 years) was lowest for type 1 MI (12%), followed by type 2 MI (34.2%) and myocardial injury (45.6%) ( $P < 0.001$ ). Those with myocardial injury/type 2 MI were younger, had fewer classical cardiovascular risk factors, but increased non-cardiovascular comorbidities. Accordingly, their all-cause mortality was significantly higher [hazard ratio (HR) 1.8; 95% confidence interval (CI) 1.2–2.7;  $P \leq 0.004$ ]. Cardiovascular mortality was also higher in this group (HR 2.7; 95% CI 1.4–5.1;  $P = 0.003$ ); however, many had suboptimal therapy at discharge.

There is little information regarding long-term outcomes in patients with late-presentation STEMI (12–48 h after



**FIGURE 2.** A graphical abstract summarizing the main features and findings of the OPTICO-ACS study. STE, ST elevation; NSTE, non-ST elevation; ACS, acute coronary syndrome; OCT, optical coherence tomography; CL, culprit lesion; IFC, intact fibrous cap; RFC, ruptured fibrous cap; NK, natural killer cell. Reprinted with permission from Leistner et al. (13)

From Price et al. *European Heart Journal* 2022; 43(8, 21): 800–806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab908>, by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology

symptom onset). In a nationwide prospective Korean registry, Hoon and colleagues investigated 624 late-presenting STEMI patients compared with early presenters (<12 h of symptom onset; n = 5202) for 180-day and 3-year mortality (21). As expected, late presenters had a significantly higher all-cause mortality after 180 days (10.7 vs. 6.8%; P < 0.001) and 3 years (16.2 vs. 10.6%; P < 0.001) attributed in part to fewer percutaneous coronary intervention (PCI) procedures (acute and total) in late presenters. Future studies should determine those late presenters that might benefit from intervention.

### Therapeutic strategies

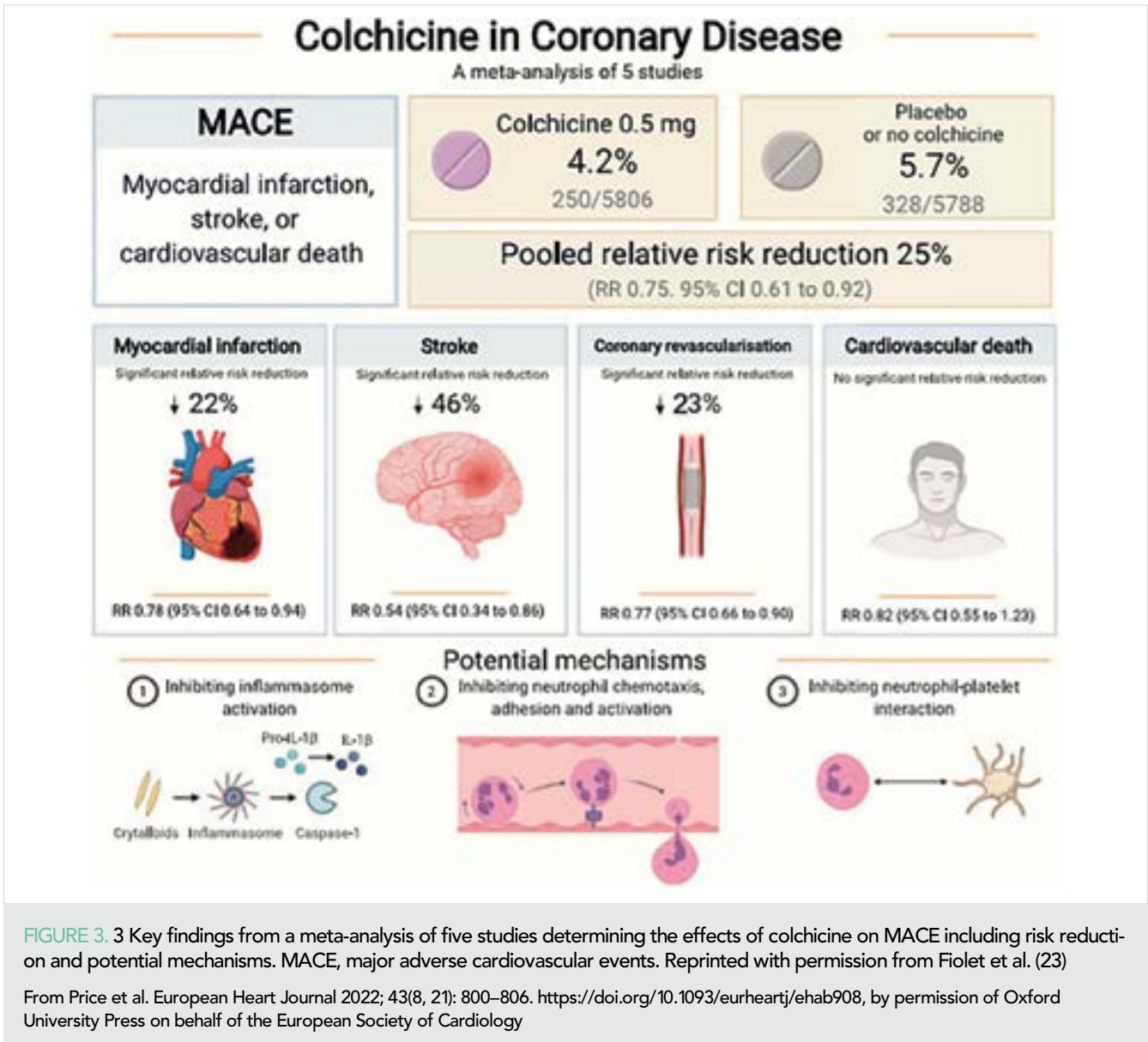
Two studies addressed the role of inflammation in cardiovascular disease. In AMI, Broch et al. performed a randomized trial of tocilizumab (n = 101) vs. placebo (n = 98) in patients with STEMI within 6 h of symptom onset in order to evaluate its effect on myocardial salvage (22). They reported a significantly larger myocardial salvage index in tocilizumab-treated patients compared with placebo (adjusted difference 5.6%; 95% CI 0.2–11.3; P < 0.04). To date, the clinical significance remains uncertain, and larger studies are required to investigate the effects on clinical endpoints. A number

of RCTs have demonstrated a benefit of the addition of low-dose colchicine to guideline-based treatment in patients with recent MI or chronic coronary disease. Fiolet and colleagues performed a systematic review and meta-analysis of five trials comprising 11,816 patients with the aim to determine major adverse cardiac events (MACE; composite of MI, stroke, or cardiovascular death) (23). Their findings showed that colchicine reduced the risk for the primary endpoint by 25% [relative risk (RR) 0.75; 95% CI 0.61–0.92] (Figure 3).

Optimal transfusion thresholds in AMI remain uncertain. The French REALTY (Restrictive and Liberal Transfusion Strategies in Patients With Acute Myocardial Infarction) investigators aimed to determine whether a restrictive transfusion strategy (haemoglobin trigger  $\geq 8$  g/dL) was non-inferior to a liberal strategy (haemoglobin trigger  $\geq 10$  g/dL) in AMI (24). The restrictive strategy (11%; 95% CI –8.4 to 2.4%) fulfilled the non-inferiority criterion vs. the liberal strategy (14%; 95% CI 10.0–17.9%) for the composite outcome of all-cause death, stroke, recurrent MI, or emergency revascularization at 30 days.

Debate concerning antithrombotic therapy post-PCI continues. Two post-hoc analyses of the TWILIGHT trial, comparing short (3-month) dual antiplatelet therapy (DAPT) with aspirin and ticagrelor followed by ticagrelor monotherapy up to 12 months vs. 12-month DAPT





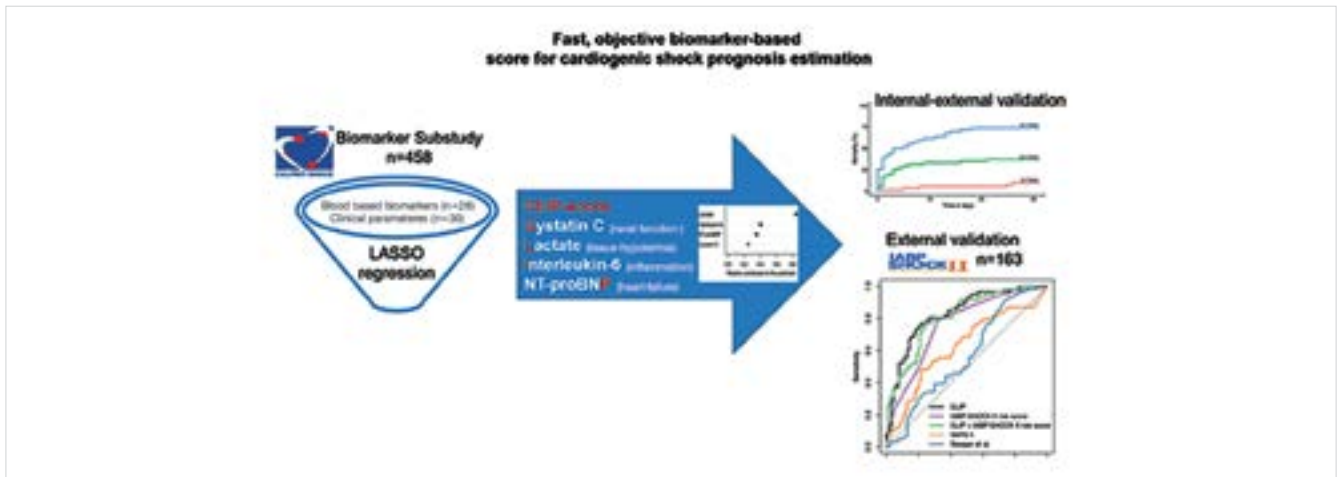
in high- and very high-risk patients undergoing PCI and stent implantation, were recently published. The TWILIGHT-CKD trial studied the impact of chronic kidney disease, demonstrating that ticagrelor monotherapy when started early significantly reduced the risk of bleeding without significantly increasing thrombo- ischaemic endpoints (combination of death, MI, stroke; all-cause death; MI; stent thrombosis) (25). Comparable results were demonstrated in the TWILIGHT-HBR study where patients with high bleeding risk (HBR) with 3 months DAPT (aspirin plus ticagrelor followed by ticagrelor monotherapy) vs. 12 months DAPT exhibited significantly reduced bleeding without an increase in ischaemic events (26). In a meta-analysis of patients with HBR after revascularization receiving short (1 month) vs. longer (3–6 month) DAPT (aspirin + different P2Y<sub>12</sub> inhibitors, followed by P2Y<sub>12</sub> inhibitor monotherapy), *Valgimigli et al.* reported that early P2Y<sub>12</sub> inhibitor mono-

therapy showed comparable risk of death, MI, or stroke but significantly lower bleeding risk compared with prolonged DAPT (27). It seems therefore that shortening of DAPT in patients undergoing PCI is associated with significantly less bleeding and no increase in risk of thrombo-ischaemic events.

### Resuscitation science

Out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) remains a major public health challenge with a global incidence of 55/100,000 person-years and poor survival. There is ongoing discussion regarding management priorities, in particular in post-resuscitation care.

Aiming to determine whether routine immediate coronary angiography potentially followed by revascularization is superior to a deferred/selective approach, the



**FIGURE 4.** Development of the CLIP score in cardiogenic shock. Fifty-eight parameters were studied in patients included in the IABP SHOCK II study, and with internal and external validation a simple four-point biomarker score was developed for mortality risk stratification. IABP, intra-aortic balloon pump; SAPS, simplified Apache physiological score. Reprinted with permission from Ceglarek et al. (36)

From Price et al. *European Heart Journal* 2022; 43(8, 21): 800–806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab908>, by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology

TOMAHAWK investigators examined all-cause 30-day mortality in 558 patients with haemodynamically stable resuscitated OHCA without STEMI (28). Outcomes were not significantly different between patient groups, suggesting that – if stable – it is appropriate to prioritize immediate post-resuscitation care over angiography.

The ARREST study (Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation) aimed to determine whether implementation of early extracorporeal membrane oxidation (ECMO)-facilitated resuscitation vs. standard resuscitation improved survival (29). This phase II single-centre open-label adaptive safety and efficacy RCT included adults with OHCA and refractory ventricular fibrillation with a primary outcome of survival to hospital discharge. The trial was terminated at the first pre-planned interim analysis after enrolling only 30 patients because the posterior probability of ECMO superiority exceeded the pre-specified monitoring boundary (survival in 1 of 15 patients with standard resuscitation vs. 6 of 14 with early ECMO; risk difference 36.2%, 3.7–59.2; posterior probability of ECMO superiority 0.9861). The results of further randomized trials are awaited.

Two studies added to our understanding of targeted temperature management (TTM) post-arrest. First, in an open-label trial, 1900 adults with coma post-OHCA were randomized to TTM (33 °C) or normothermia ( $\geq 37.8$  °C) (30). The primary outcome of 6-month all-cause mortality was no different between the groups. In the CAPITA-CHILL study (single-centre, double-blind randomized clinical superiority trial), 389 patients with OHCA were randomly assigned to 31 °C (193 patients) vs. 24 °C (196 patients) for 24 h (31). Primary outcome

was 180-day all-cause mortality/poor neurological outcome with no difference between the groups. These findings support recommendations in current resuscitation guidelines.

Systemic inflammation is a major component of the post-resuscitation syndrome. In a double-blinded placebo-controlled trial aiming to determine the efficacy of interleukin-6 (IL-6) inhibition to reduce systemic inflammation post-OHCA, 80 patients were randomized to an infusion of tocilizumab vs. placebo in addition to standard care (32). The primary endpoint was C-reactive protein reduction from baseline, and secondary endpoints included markers of inflammation, and myocardial and brain injury. Here tocilizumab resulted in a significant reduction in inflammatory markers and myocardial injury. Whether this will translate into improved outcomes remains to be evaluated.

### Cardiogenic shock

The landscape for cardiogenic shock (CS) is shifting. In a nationwide registry, changes in epidemiology, interventions, and outcomes were studied in 14 363 patients, comparing 2005 and 2017 (33). ACS as the underlying cause decreased (37.1% 2005 vs. 21.4% 2017), as did heart failure (16.3% vs. 12.0%) and arrhythmia (13.0% vs. 10.9%); however, CS complicating cardiac arrest increased significantly (11.3% vs. 2.5%). In parallel, the use of mechanical circulatory support (MCS) increased significantly, and although overall 30-day and 1-year mortality were relatively stable, there were significant decreases in those with ACS and arrhythmias. Recognizing evidence from the last 5 years,

key changes regarding CS in the latest ESC guidelines included modification of the definition to increase the focus on hypoperfusion rather than hypotension, removing adrenaline as a recommended inotrope, and upgrading recommendations for acute MCS (34).

The heterogeneity of the CS population means that accurate risk stratification for individual patients and populations within clinical trials remains challenging (35). Using data from the CULPRIT-SHOCK trial, a biomarker-based risk score for 30-day mortality was developed from 458 patients with CS complicating AMI. Of 58 candidate variables, the four strongest predictors for mortality were cystatin C, lactate, IL-6, and NT-proBNP (CLIP, *Figure 4*) (36). The score outperformed the SAPS II and IABP-SHOCK II risk scores (0.83 vs. 0.62 and 0.83 vs. 0.76, respectively) and may contribute to early decision-making in CS after AMI; however, as with all biomarker-related scores in the acute/emergency setting, point-of-care testing and turnaround times remain problematic.

Data guiding choice of inotropic agent in CS are limited. The expanding evidence base suggesting potential harm from adrenaline has increased focus on other drugs. In the DOREMI (Dobutamine Compared with Milrinone) trial, 192 patients with CS were randomly assigned to receive milrinone or dobutamine in a double-blind fashion (37). Here, there was no difference in the primary composite outcome (in-hospital death from any cause, resuscitated cardiac arrest, receipt of cardiac transplant or MCS, non-fatal MI, transient ischaemic attack or stroke, or initiation of renal replacement therapy) between the groups, and in-hospital mortality remained disappointingly high. Whether these findings would be replicated across all phenotypes, aetiologies, and severity of CS remains to be determined.

## Conclusions

Significant advances in understanding the underlying pathological mechanisms, the role of inflammation

and the immune system, and in risk stratification of our most acute and critically ill cardiac patients continue to be made. The increasing collaboration between basic and clinical science, cardiology, critical care, and acute medicine continues to drive our knowledge base further, providing the evidence that will surely underpin best practice in these most challenging areas of cardiology in the future.

Conflict of interest: none declared.

## References

1. Pessoa-Amorim G, Camm CF, Gajendragadkar P, et al. Admission of patients with STEMI since the outbreak of the COVID-19 pandemic: a survey by the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2020; 6: 210–216.
2. Lechner I, Reindl M, Tiller C, et al. Impact of COVID-19 pandemic restrictions on ST-elevation myocardial infarction: a cardiac magnetic resonance imaging study. *Eur Heart J* 2021; 42: ehab621
3. Tokarek T, Dziejewicz A, Malinowski K, et al. Treatment delay and clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the COVID-19 pandemic. *Eur Heart J* 2021; 42(Suppl 1): ehab724.1470.
4. Kubica-Malgorzata J, Wioleta O, Stolarek M, et al. Impact of COVID-19 pandemic on acute heart failure admissions and mortality: a multicentre study (COV-HF-SIRIO 6 study). *ESC Heart Fail* 2021; doi: 10.1002/ehf2.13680
5. Satterfield BA, Bhatt DL, Gersh BJ. Cardiac involvement in the long-term implications of COVID-19. *Nat Rev Cardiol* 2021; doi: 10.1038/s41569-021-00631-3
6. Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* 2021; 42: 1866–1878.
7. Schlapbach LJ, Andre MC, Graziol, et al. Best practice recommendations for the diagnosis and management of children with pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS; multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C) in Switzerland. *Front Pediatr* 2021; 9: 667507.
8. Carter MJ, Shankar-Hari M, Tibby SM. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally-associated with SARS-CoV-2 infection: an overview. *Intensive Care Med* 2021; 47: 90–93.
9. Witberg G, Barda N, Hoss S, Richter I, Wiessman M, Aviv Y, et al. Myocarditis after COVID-19 vaccination in a large health care organization. *N Engl J Med* 2021; 385: 2132–2139.
10. Foltran D, Delmas C, Flumian C, et al. Myocarditis and pericardi-

Reproduced from: *European Heart Journal* 2022; 43(8, 21): 800–806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab908>, by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology

### Drug and Material Disclaimer:

The mention of trade names, commercial products organizations, and the inclusion of advertisements in the journal does not imply endorsement by the European Heart Journal, the editors, the editorial board, Oxford University Press or the organization to which the authors are affiliated. The editors and publishers have taken all reasonable precautions to verify drug names and doses, the results of experimental work and clinical findings published in the journal. The ultimate responsibility for the use and dosage of drugs mentioned in the journal and in interpretation of published material lies with the medical practitioner, and the editors and publisher cannot accept liability for damages arising from any error or omissions in the journal. Please inform the editors of any errors.

The opinions expressed in the *European Heart Journal* are those of the authors and contributors, and do not necessarily reflect those of the European Society of Cardiology, the editors, the editorial board, Oxford University Press or the organization to which the authors are affiliated.

Published on behalf of the European Society of Cardiology. © The Author(s) 2022.

For Permissions, please e-mail: [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com)

All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise without the prior written permission of the Publishers.

- tis in adolescents after first and second doses of mRNA COVID-19 vaccines. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2021; qcab090. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcab090>
11. Hwang J, Park SH, Lee SW, et al. Predictors of mortality in thrombotic thrombocytopenia after adenoviral COVID-19 vaccination: the FAPIC score. *Eur Heart J* 2021; 42: 4053–4063.
12. Hartiala JA, Han Y, Jia Q, et al. Genome-wide analysis identifies novel susceptibility loci for myocardial infarction. *Eur Heart J* 2021; 42: 919–933.
13. Leistner DM, Krankel N, Meteva D, et al. Differential immunological signature at the culprit site distinguishes acute coronary syndrome with intact from acute coronary syndrome with ruptured fibrous cap: results from the prospective translational OPTICO-ACS study. *Eur Heart J* 2020; 41: 3549–3560.
14. Kyaw T, Loveland P, Kanellakis P, et al. Alarmin-activated B cells accelerate murine atherosclerosis after myocardial infarction via plasma cell-immunoglobulin-dependent mechanisms. *Eur Heart J* 2021; 42: 938–947.
15. Adamstein NH, MacFadyen JG, Rose LM, et al. The neutrophil-lymphocyte ratio and incident atherosclerotic events: analyses from five contemporary randomized trials. *Eur Heart J* 2021; 42: 896–903.
16. Figtree GA, Vernon ST, Hadziosmanovic N, et al. Mortality in STEMI patients without standard modifiable risk factors: a sex-disaggregated analysis of SWEDHEART registry data. *Lancet* 2021; 397: 1085–1094.
17. Wereski R, Kimenai DM, Bulgara A, et al. Risk factors for type 1 and type 2 myocardial infarction. *Eur Heart J* 2022; 43: 127–135.
18. Neumann JT, Weimann J, Sörensen NA, et al. A biomarker model to distinguish types of myocardial infarction and injury. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 781–790.
19. Jaffe AS, Lindahl B, Giannitsis E, et al. ESC study group on cardiac biomarkers of the Association for Acute Cardiovascular Care: a fond farewell at the retirement of CKMB. *Eur Heart J* 2021; 42: 2260–2264.
20. Singh A, Gupta A, DeFilippis EM, et al. Cardiovascular mortality after type 1 and type 2 myocardial infarction in young adults. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 1003–1013.
21. Cho KH, Han X, Ahn JH, et al. Long-term outcomes of patients with late presentation of ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 1859–1870.
22. Broch K, Anstensrud AK, Woxholt S, et al. Randomized trial of interleukin-6 receptor inhibition in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 1845–1855.
23. Fiolet ATL, Opstal TSJ, Mosterd A, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine in patients with coronary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2021; 42: 2765–2775.
24. Ducrocq G, Gonzalez-Juanatey JR, Puymirat E, et al. Effect of a restrictive vs. liberal blood transfusion strategy on major cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction and anemia. *JAMA* 2021; 325: 552–560.
25. Stefanini GG, Briguori C, Cao D, et al. Ticagrelor monotherapy in patients with chronic kidney disease undergoing percutaneous coronary intervention: TWILIGHT-CKD. *Eur Heart J* 2021; 42: 4683–4693.
26. Escaned J, Cao D, Baber U, et al. Ticagrelor monotherapy in patients at high bleeding risk undergoing percutaneous coronary intervention: TWILIGHT-HBR. *Eur Heart J* 2021; 42: 4624–4634.
27. Valgimigli M, Gragnano F, Branca M, et al. P2Y<sub>2</sub> inhibitor monotherapy or dual antiplatelet therapy after coronary revascularisation: individual patient level meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021; 373: n1332.
28. Desch S, Freund A, Akin I, et al. Angiography after out-of-hospital cardiac arrest without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2021; doi: 10.1056/NEJMoa2101909
29. Yannopoulos D, Bartos J, Raveendran G, et al. Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2020; 396: 1807–1816.
30. Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, et al. Hypothermia versus normothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2021; 384: 2283–2294.
31. Le May M, Osborne C, Russo J, et al. Effect of moderate vs mild therapeutic hypothermia on mortality and neurologic outcomes in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: the CAPITAL CHILL randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 326: 1494–1503.
32. Meyer MAS, Wiberg S, Grand J, et al. Treatment effects of interleukin-6 receptor antibodies for modulating the systemic inflammatory response after out-of-hospital cardiac arrest (the IM-ICA trial): a double-blinded, placebo-controlled, single-center, randomized, clinical trial. *Circulation* 2021; 143: 1841–1851.
33. Petersen LT, Riddersholm S, Andersen DC, Temporal trends in patient characteristics, presumed causes, and outcomes following cardiogenic shock between 2005 and 2017: a Danish registry-based cohort study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021; 10: 1074–1083.
34. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599–3726.
35. Arrigo M, Price S, Baran DA, et al. Optimising clinical trials in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a statement from the 2020 Critical Care Clinical Trialists Workshop. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 1192–1202.
36. Ceglarek U, Schellong P, Rosolowski M, et al. The novel cystatin C, lactate, interleukin-6, and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (CLIP)-based mortality risk score in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2021; 42: 2344–2352.
37. Mathew R, Di Santo P, Jung RG, et al. Milrinone as compared with dobutamine in the treatment of cardiogenic shock. *New England J Med* 2021; 385: 516–525.

# Szubokkluzív óriásthrombus a koronáriában: mi lehet a preferált kezelési stratégia?

Óvári Péter<sup>1</sup>, Veress Gábor<sup>1</sup>, Aradi Dániel<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Állami Szívkórház, Balatonfüred

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest



A főszerkesztő  
video-összefoglalója

Levelezési cím:

Dr. Óvári Péter, e-mail: ovar979@gmail.com

Az ST-elevációval járó miokardiális infarktus (STEMI) leggyakrabban plakkrúptúra hatására létrejövő trombotikus okklúzió talaján alakul ki. A jelenlegi szakmai irányelvek alapján a STEMI javasolt kezelési módszere a primer PCI, gyógyszerkibocsátó stent implantációjával. Vannak azonban olyan speciális esetek, amikor a stentimplantáció nem kivitelezhető, vagy vélelmezhetően magas szövődésménnyel jár. Jelen esetrportunkban egy olyan különleges STEMI ellátását szeretnénk bemutatni, amelynél az urgens koronarográfia során szubokkluzív óriásthrombus igazolódott. A lézió jellege miatt a klasszikus primer PCI-t igen magas embolizációs kockázatúnak tartottuk, és ehelyett képalkotóval szorosan követett kombinált antitrombotikus kezelést alkalmaztunk. Angiográfiás követés során, ellátásunk 10. napjára a thrombus rezolúcióját láttuk és intravaszkuláris képalkotás (OCT) alapján a thrombus teljes oldódása után már jelentős, stentimplantációt igénylő intimasérülés nem igazolódott.

Válogatott STEMI-esetekben, ha a megtartott flow és a klinikai tünetek hiánya lehetővé teszi, jelentős embolizációs kockázatot jelentő igen nagy thrombusteher kezelése intenzifikált antitrombotikus stratégiával és szoros képalkotó követéssel kedvező klinikai kimenetelhez vezethet.

**Kulcsszavak:** thrombus, antitrombotikus kezelés, OCT, STEMI

## Subocclusive giant thrombus in the coronary artery: what should be the preferred treatment strategy?

The most common cause of ST-elevation myocardial infarction (STEMI) is thrombotic coronary occlusion due to plaque rupture. According to the most recent guidelines, primary PCI with implantation of a drug eluting stent is the treatment of choice in case of STEMI. However, there are some special cases, when implantation of a stent is not feasible or the potential complication rate is high. In our case report, we would like to present a special STEMI case, where a subocclusive giant thrombus was verified as a culprit lesion on coronary angiography. The embolic risk of classic PCI was high because of the character of the lesion. Therefore, instead of primary PCI, we initiated a combined antithrombotic strategy followed by serial control angiography and intravascular imaging. The thrombus was fully dissolved in 10 days according to angiography, and intravascular imaging (OCT) did not show any intimal injury requiring stent implantation. In selected STEMI cases where the culprit lesion is highly thrombotic and carries a high embolic risk, intensified combined antithrombotic treatment with serial intravascular imaging may be a feasible option if the flow is preserved and there are no signs of ischemia with favorable clinical outcome.

**Keywords:** thrombus, antithrombotic therapy, OCT, STEMI

## Bevezetés

Az akut koronáriaszindróma (ACS) kezelésének alapvető lépése a kulprit lézió ellátása perkután koronária-intervencióval, amely során gyógyszerkibocsátó stent implantációja (DES) javasolt. STEMI esetén a primer PCI egyértelműen preferált a trombolízissal szemben, ha a szívkatéteres labor 120 percen belül elérhető (1). Vannak azonban olyan ritka esetek, amely során a koronária-angiográfia alapján stentimplantáció nem kivitelezhető. Ennek számos oka lehet, például: gracilis érszakaszon található kulprit lézió, anatómiailag nem megközelíthető lézió, fel nem tágítható igen meszes lézió. Ezekben az esetekben kívül speciális megfontolást igényelhetnek az olyan igen nagy thrombusteherral bíró léziók, amelyek spontán reperfüzió tüneti és EKG-jeleit mutatják TIMI 3 flow-val, de nagy embolizációs veszéllyel. Ezen esetek ellátása azonnali vagy halasztott PCI-vel, szokásos vagy intenzifikált antitrombotikus kezeléssel, klasszikus vagy speciális thrombectomiás eszközzel is lehetséges, de nem egyértelmű. Jelen esetprezentációban egy olyan STEMI-ellátást szeretnénk bemutatni, amely során a nagy thrombusteher ellátása szoros képalkotó-vezérelt követéssel, intenzifikált kombinált antitrombotikus kezeléssel történt.

## Esetismertetés

2022 februárjában 5 órája folyamatosan tartó típusos mellkasi fájdalom miatt háziorvos-kolléga vizsgálta a 35 éves, ismert alapbetegséggel, kardiovaszkuláris rizikófaktorral nem rendelkező férfibeteget. 12 elvezetéses EKG-n sinusritmus mellett II-III-aVF-ben és V<sub>5-6</sub>-ban 2 mm-es ST-eleváció látszott. Az Országos Mentőszolgálat inferolateralis STE-ACS iránydiagnózissal intézményünkbe szállította a beteget urgens koronarográfia elvégzése céljából. A beteg prehospitalisan 300 mg aszpirin, 600 mg clopidogrel telítést és 5000 NE nátrium-heparint kapott. Érkezésekor stabil kardiorespiratorikus állapotot, Killip I. stádiumot láttunk. Mellkasi panaszja enyhült, érkezési EKG-n ST-elevációt már nem láttunk, de a beküldő EKG-n valid STEMI képe lát-



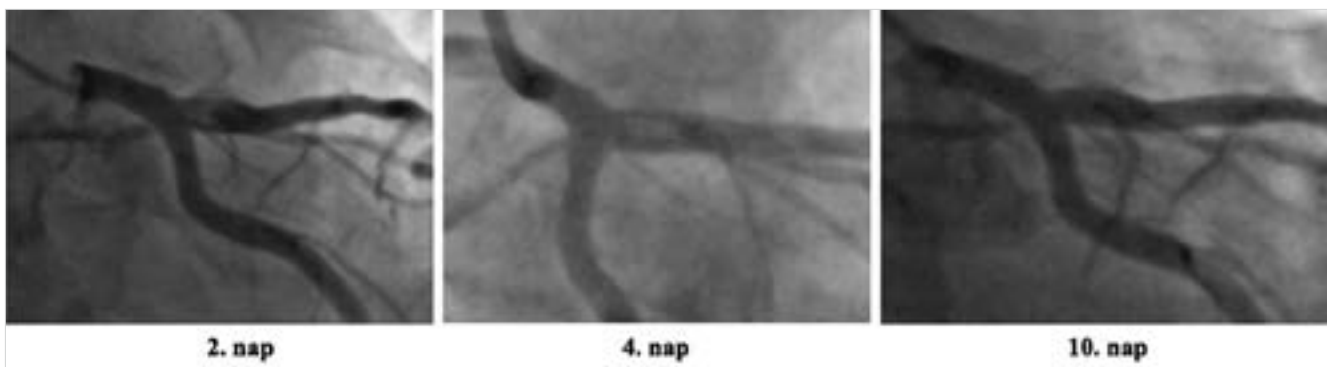
1. ÁBRA. Szubokkluzív óriásthrombus a LAD orificiumában

szott. Bal arteria radialis punkcióval végzett urgens koronarográfia során proximális LAD-ban szubokkluzív, nagy thrombust azonosítottunk, a LAD proximális, középső szakaszainak kiváló áramlása (TIMI 3 flow) mellett (1. ábra). Ezen felül a LAD csúcsi áthajlását és az I. septalis ágat érintő embolizációt észleltünk.

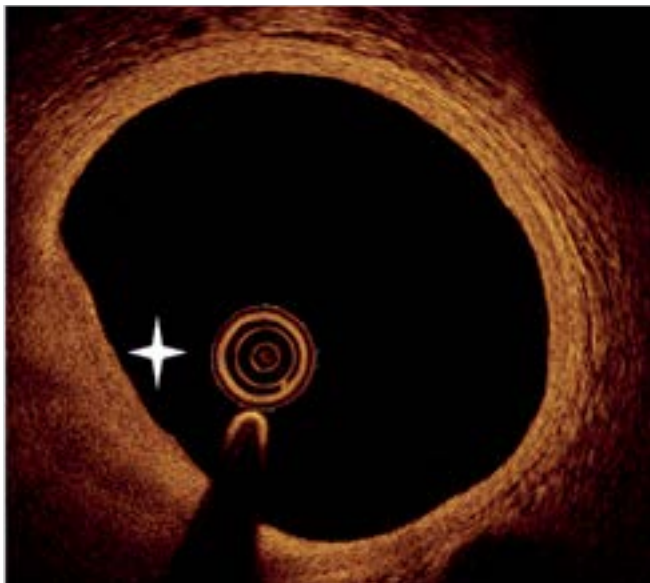
A diagnosztikus koronarográfia alapján a thrombus mérete, a már disztális ágakban megjelent szóródások miatt nagy embolizációs kockázatot véleményeztünk. Emellett a proximális LAD 3,5-4,0 mm-es átmérőjét majdnem kitöltő thrombus eltávolítását a klasszikus manuális thrombus aspirációs módszerekkel nem tartottuk jó sikerarányúnak.

A teljes ST-rezolúció, megszűnt mellkasi fájdalom és TIMI 3 flow alapján a jelentős embolizációs veszélyre és a becsült alacsony vérzéses kockázatra (ARC-HBR score: 0) tekintettel intenzifikált, kombinált antitrombotikus gyógyszeres kezelés indítását és fenntartását indikáltuk, azonnali perkután koronáriaintervenciót így nem végeztünk.

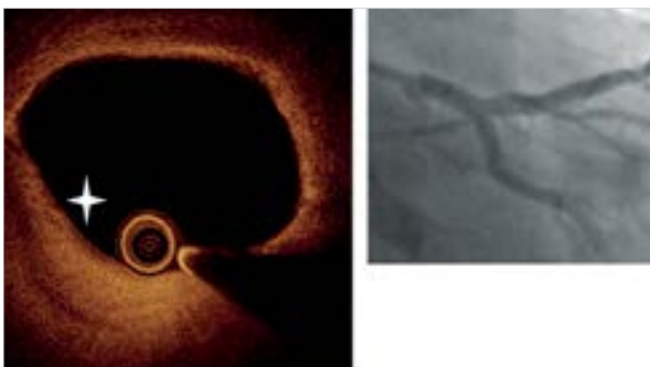
A kombinált, intenzifikált antitrombotikus kezelés tekintetében a clopidogrelkezelést 60 mg prasugrel telítésre váltottuk, GPIIb/IIIa-blokkoló eptifibatid boluszt (180 mcg/ttkg) és 12 órán át történő fenntartó infúziót



2. ÁBRA. Thrombus folyamatos rezolúciója az angiográfias követés során



**3. ÁBRA.** A csillaggal jelölt terület mellett enyhe lumenszűkületet okozó, sima felszínű lágy plakk látható, disszekció nélkül



**4. ÁBRA.** Endothelizálódott, sima felszínű, reziduális thrombussal, disszekcióval nem bíró orificiális, enyhe LAD-stenosis okozó LAD-plakk

(2 mcg/ttkg/min) adtuk. A GPIIb/IIIa-blokkoló kiürülése után a második naptól az aspirin és prasugrel mellé még terápiás dózisú enoxaparin indítását kezdtük. Az antitrombotikus kezelés mellett nagy intenzitású statint, ACE-gátlót, béta-blokkolót indítottunk, emelt dózisú protonpumpa-inhibitorral ulcusprofilaxist kezdtünk. Obszervációja során koronáriaörzőben további mellkasi panaszt nem észleltünk, analgéziára nem volt szükség. Echokardiográfia jó szisztolés balkamra-funkciót, az inferior septum bazális harmadának és a csúcsi szegmentumnak hypo-akinesisét mutatta.

A tervnek megfelelően, az ellátás 2., 4. és 10. napján végeztünk rekoronarográfiát, amelyek során a thrombus fokozatos rezolúcióját, végül teljes oldódását, a LAD csúcsi és septalis szakaszainak recanalizációját láttuk további embolizációs jel, áramlásromlás nélkül (2. ábra).

Mivel az angiográfia során jelentős reziduális szűkület

nem maradt vissza, a PCI és stentimplantáció szükségességének elbírálására OCT-vizsgálatot végeztünk. A vizsgálat során a LAD orificiumában minimális stenosis okozó lágy plakk ábrázolódott disszekció nélkül (3. ábra).

Mindezek alapján stentimplantációt nem tartottunk indokoltnak, a reziduális minimum lumenarea 12,35 mm<sup>2</sup> volt, amely a proximális LAD-ban az iszkémiás határnak tartott 7 mm<sup>2</sup> felett volt jelentősen. A terápiás dózisú LMWH-t leállítottuk, aspirin + prasugrel DAPT-kezelés folytatását indikáltuk 12 hónapon át nagy intenzitású statin mellett (rosuvastatin 40 mg). A beteget panaszmentesen emittáltuk 2022. 02. 25-én.

3 hónap múlva tervezett kontroll koronarográfiára és OCT-vizsgálat elvégzésére vettük fel a beteget osztályunkra. A vizsgálatok során LAD orificiális enyhe stenosis és OCT alapján a korábban leírt lokalizációban enyhe stenosis okozó, gyógyult küllemű, sima felszínű, disszekcióval vagy intimasérüléssel, reziduális thrombussal nem bíró plakkot láttunk (4. ábra). Megjegyzendő, hogy az intenzív lipidcsökkentő kezelés ellenére a plakk mérete és a lumenstenosis mértéke romlott, a minimum lumenarea 8,94 mm<sup>2</sup>-nek adódott. Tekintettel a panaszok hiányára és az iszkémiás határ feletti area-ra, PCI-t nem tartottunk indokoltnak.

## Megbeszélés

Az ST-elevációs miokardiális infarktus ellátásában a primer PCI jelentősen csökkenti a mortalitást és a szívelégtelenség kockázatát a trombolízissel szemben, ezért a STEMI rutinszerű, optimális kezelését a rövid transzportidővel jellemezhető primer PCI jelenti. Ugyanakkor speciális klinikai helyzetekben vagy bizonyos koronáriaanatómia (pl. gracilis érszakasz) esetén a PCI és/vagy stentimplantáció egy ülésben, vagy akár halasztottan sem kivitelezhető, más esetekben pedig a STEMI EKG-képe háttérben kulprit lézió nem azonosítható.

Speciális helyzetet foglalnak el azon esetek, ahol a PCI kivitelezhető lenne, de a nagy thrombusteher miatt jelentős embolizációs veszély áll fenn. Ilyen esetekben individuális döntés lehet szükséges arról, hogy a stentimplantációnak várható előnye vagy kockázata lehet a magasabb. Az azonnali stentimplantáció ellen szól, hogy ilyenkor rossz a valódi lumen méretének megítélhetősége, gyakori a stent-alulméretezés vagy malappozíció. A thrombus embolizálva no-reflow jelenséget okozhat, a perifériába sodródó törmelék az infarktus méretét növelheti (2). Emiatt több klinikai vizsgálatot is terveztek annak megítélésére, hogy rutinszerűen a STEMI ellátása során érdemes-e a stentimplantációt az ér mechanikus megnyitása után halasztottan végezni (1. táblázat) (3–6).

A fenti vizsgálatok eredménye alapján a halasztott stentimplantáció stratégiája csökkenti a no-reflow esé-

1. TÁBLÁZAT. Halasztott stentimplantáció-stratégiát vizsgáló randomizált vizsgálatok

Vizsgálat (RCT)	Betegszám	Betegek	Randomizáció	Eredmény
DEFER-STEMI	101	STEMI +1 rizikófaktor no-reflow-ra	Azonnali stentimpl. vs. 4-16 óra halasztott stentimpl.	Halasztott csoportban kevesebb no/slow-reflow (p = 0,006). Myocardiummentés-index magasabb a halasztott csoportban (p = 0,031). Két betegnek rekuráló STEMI a halasztott csoportban.
DANAMI-3-DEFER	1215	STEMI	Azonnali stentimpl. vs. 48 óra halasztott stentimpl.	Halasztott stentimpl. nem csökkenti a halál, szívelégtelenség, MI és ismételt revaszkularizáció kompozit végpontját.
MIMI	140	12 órán belüli STEMI	Sikeres (TIMI 3 flow) thrombusaspiráció után azonnali vs. halasztott stentelés (median 36 óra)	Mikrovaszkuláris obstrukció trendszerűen kevesebbszer fordul elő az azonnali stentimplantáció csoportban (p=0,051), amely különbség a veszélyeztetett areára adjusztálva statisztikailag szignifikáns (p = 0,049). Az infarktusméret, ejekciós frakció tekintetében az 5. napon nincs különbség a két csoportban. A hat hónapos major kardiovaszkuláris és cerebrális végpontokban nincs különbség.
INNOVATION	114	STEMI	Azonnali versus halasztott stentelés csoportok megfelelő flow helyreállítása esetén (3-7 nap)	Az infarktusméret, mikrovaszkuláris obstrukció végpontjai között nincs különbség a halasztott vs. azonnali csoportok között, azonban anterior STEMI esetén a halasztott stentelés csoportjában szignifikáns mértékben csökken az infarktusméret (p = 0,017) és a mikrovaszkuláris obstrukció (p = 0,047).

lyét és hosszú távon növelheti az életképes myocardium mennyiségét (INNOVATION-vizsgálat, anterior infarktus esetén), de nincs hatással kemény klinikai végpontokra, és főként az akut szakban a target lézió revaszkularizáció, re-infarktus aránya is magasabb lehet. Ezeket az eredményeket is figyelembe véve fontos hangsúlyozni, hogy a stentimplantáció halasztásának megfontolása csak olyan nagyon válogatott esetekben lehet indokolt, ahol egyértelműen hátrányt szenvedhet a beteg az azonnali PCI-ből. Az ajánlások alapján rutinszerű halasztott stentimplantáció stratégiája nem ajánlott, azonban no-reflow-ra hajlamosító kulprit lézió esetén – ha jó áramlás látható a koronáriákban – a halasztott stentimplantáció lehetősége megfontolható (8). Véleményünk szerint az olyan STEMI-eseteknél, ahol az EKG-n STE az angiográfia során már nem látszik, a beteg panaszmentes, hemodinamikailag és elektromosan stabil és a kulprit érben TIMI 3 flow látszik, de nagy embolizációs kockázatú thrombus ábrázolódik a stentelés halasztható lehet szoros követés mellett. Randomizált vizsgálatok alapján rutinszerűen végzett thrombusaspiráció előnnyel nem jár, az ajánlások alapján rutinszerű végzése kontraindikált (9, 10). A guideline-t napi gyakorlatra lefordítva thrombusaspirációt leginkább a TIMI 0-1 flow-t okozó jelentős thrombus-teherrel járó léziók, okklúziók esetében végzünk, de itt is számolni kell a disztális vagy proximális embolizációval. Sokszor észlelhető, hogy a thrombus mérete a thrombectomiás eszköz szívóprofiljánál lényegesen nagyobb, amely miatt csak részleges thrombuseltávolítás lehetséges. Lehetséges thrombusaspirációs metodikaként felmerülhet *Kákonyi és munkatársai* által 2020-ban a *Cardiologia Hungarica*-ban publikált, vezetőkatéterrel végzett thrombectomia lehetősége, amely a nagyobb

„szívóprofil” miatt magasabb hatékonysággal bírhat (11). Saját esetünkben a manuális thrombectomia sikerét alacsonynak, az embolizációs hatását magasnak értékeltük.

A nagy thrombusteher oldására alkalmazott antitrombotikus kezelés is sok kérdést vethet fel. Az ajánlások alapján a rutinszerű GPIIb/IIIa-blokkolók alkalmazása nem ajánlott, azonban „bail-out” helyzetek, vagy jelentős thrombusteher esetén alkalmazásuk továbbra is megfontolható. Emiatt eptifibatidot alkalmaztunk, bolus + fenntartó kezelés formájában. STEMI esetén az ESC-ajánlás szerint a preferált P2Y<sub>12</sub>-gátló a prasugrel vagy ticagrelor a clopidogrellel szemben, ezért a betegnek megfelelően prasugrelre váltottuk. A ticagrelor és prasugrel közötti döntésben az ISAR REACT 5-vizsgálat alapján a prasugrel mellett várható alacsonyabb spontán MI, recidív STEMI hatékonysággal érveltünk (12).

Bár a sikeres PCI-t követően a rutinszerű, egyéb indikáció nélküli antikoaguláns kezelés leállítandó, jelen esetünkben egy ülésben PCI-t nem végeztünk és a kulprit lézió jellege trombotikus volt, ezért az alacsony vérzéses rizikót is figyelembe véve a thrombus oldódásának idejére a terápiás antikoaguláns kezelést is folytattuk a 2. naptól, amikor már a GPIIb/IIIa-blokkoló feltételezett hatása megszűnt (13).

A thrombus oldódását az angiográfia kiválóan mutatta, ebben a fázisban nem láttuk jelentős hozzáadott értéket az intravaszkuláris képalkotónak, sőt, embolizációt okozó hatásától tartottunk. Amikor azonban a thrombus oldódását észleltük, fontos volt ismerni a thrombus alapjául szolgáló plakk jellegét, tulajdonságait. Mivel a felszíni endothelsérülés, disszekció, thrombus differenciálására az OCT jobb, mint az IVUS, emellett



döntöttünk. Olyan vulnerabilis plakk jelenléte, amelynek karakterisztikájára jellemző, hogy a plakk anyaga a lumenbe prolabál, a felszínén disszekció látható, a plakk maximális hosszúsága meghaladja az artériás átmérő hosszúságának egyharmadát, vagy 70%-nál nagyobb mértékű stenosiszt okoz, alapvetően stentimplantáció indikációját képezheti egy az EuroIntervention-ban publikált 2015-ös prospektív vizsgálat szerint (14). Az OCT-vizsgálattal reokklúzióra hajlamosító plakkot, disszekciót, egyértelmű stentimplantációt indikáló plakk-karakterisztikát nem azonosítottunk.

2022-ben JACC-ben publikált EROSION III randomizált klinikai vizsgálatba 246 STEMI-s beteget vizsgáltak. A vizsgálat célja az volt, hogy megvizsgálják az OCT szerepét az akut infarktus kezelésében. A vizsgálatba olyan STEMI-betegeket randomizáltak standard angiográfia vs. OCT-vel kiegészített angiográfiacsoportokra, akiknél az anterograd érmegnyitás után az infarktussal érintett artériában TIMI 3 flow volt látható és a kulprit lézió 70%-nál kisebb diaméter-csökkenést hozott létre. Az OCT-vizsgálatot a primer angiográfiát követően, egy ülésben végezték. Eredményként leírták, hogy az OCT-vel kiegészített angiográfia-csoportban szignifikáns mértékben csökkent a stentimplantáció aránya (43,8% vs. 58,8%;  $p = 0,024$ ). Reinfarktus egyik csoportban sem volt és az 1 éves utánkövetés végén szignifikáns különbség nem volt a kardiocerebrovaszkuláris események előfordulását illetően (11,6% vs. 9,6%;  $p = 0,66$ ) (15).

## Következtetések

Bár STEMI-ben a reperfüzió javasolt módja a primer PCI stentimplantációval, vannak ritka esetek, ahol az azonnali stentimplantáció magas szövődésmérsékletével és rossz eredményességgel járhat (8). Ilyen eset lehet a nagy trombotikus teherrel bíró, de spontán reperfüziót mutató lézió, ahol a beteg általános állapota, EKG-képe és koronáriaanatómiája alapján kell eldönteni az individuálisan legmegfelelőbb kezelést. Kombinált antitrombotikus kezelés segítheti a thrombus oldódását és a szoros angiográfiás és intravaszkuláris képalkotó-követés támogathat abban, hogy később a stentimplantáció szükségességét elbíráljuk.

## Nyilatkozat

*A szerzők kijelentik, hogy az esetismertetés megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.*

## Irodalom

1. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019 Jan 7; 40(2): 87–165. Erratum in: Eur

Heart J 2019 Oct 1; 40(37): 3096. PMID: 30165437.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>

2. Ndrepepa G, Colletan R, Kastrati A. No-reflow after percutaneous coronary intervention: a correlate of poor outcome in both persistent and transient forms. EuroIntervention 2018 Jun 20; 14(2): 139–141. <https://doi.org/10.4244/EIJV14I2A21>. PMID: 29937427.

3. Carrick D, Oldroyd KG, McEntegart M, et al. A randomized trial of deferred stenting versus immediate stenting to prevent no- or slow-reflow in acute ST-segment elevation myocardial infarction (DEFER-STEMI). J Am Coll Cardiol 2014 May 27; 63(20): 2088–2098. Epub 2014 Feb 27. PMID: 24583294; PMCID: PMC4029071. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.530>

4. Kelbæk H, Høfsten DE, Køber L, et al. Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (DANAMI 3-DEFER): an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2016 May 28; 387(10034): 2199–206. Epub 2016 Apr 3. PMID: 27053444. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30072-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30072-1)

5. Belle L, Motreff P, Mangin L, et al. MIMI Investigators\*. Comparison of Immediate With Delayed Stenting Using the Minimalist Immediate Mechanical Intervention Approach in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The MIMI Study. Circ Cardiovasc Interv 2016 Mar; 9(3): e003388. PMID: 26957418. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003388>

6. Kim JS, Lee HJ, Woong Yu C, et al. INNOVATION Study (Impact of Immediate Stent Implantation Versus Deferred Stent Implantation on Infarct Size and Microvascular Perfusion in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction). Circ Cardiovasc Interv 2016 Dec; 9(12): e004101. PMID: 27965296. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004101>

7. Madsen JM, Kelbæk H, Nepper-Christensen L, et al. Clinical outcomes of no stenting in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing deferred primary percutaneous coronary intervention. EuroIntervention 2022 Aug 19; 18(6): 482–491. PMID: 35289303. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-21-00950>

8. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2018 Jan 7; 39(2): 119–177. PMID: 28886621 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>

9. Jolly SS, Cairns JA, Lavi S, et al.; TOTAL Investigators. Thrombus Aspiration in Patients With High Thrombus Burden in the TOTAL Trial. J Am Coll Cardiol 2018 Oct 2; 72(14): 1589–1596. PMID: 30261959. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.047>

10. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. TASTE Trial. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med 2013 Oct 24; 369(17): 1587–97. Epub 2013 Aug 31. Erratum in: N Engl J Med 2014 Aug 21; 371(8): 786. PMID: 23991656. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308789>

11. Kákonyi K, Katona A, Ungi I. A guidingkátéter szerepe a thrombusaspiráció hatékonyságának növelésében. CardHung 2020; 50(4): 268. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA>

12. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2019 Oct 17; 381(16): 1524–1534. Epub 2019 Sep 1. PMID: 31475799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908973>

13. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2021 Apr 7; 42(14): 1289–1367. Erratum in: Eur Heart J 2021 May 14; 42(19): 1908. Erratum in: Eur Heart J 2021 May 14; 42(19): 1925. Erratum in: Eur Heart J 2021 May 13; PMID: 32860058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>

14. Souteyrand G, Amabile N, Combaret N, et al. Invasive management without stents in selected acute coronary syndrome patients with a large thrombus burden: a prospective study of optical coherence tomography guided treatment decisions. EuroIntervention. 2015 Dec; 11(8): 895–904. PMID: 25033106. [https://doi.org/10.4244/EIJY14M07\\_18](https://doi.org/10.4244/EIJY14M07_18)

15. Jia H, Dai J, He L, et al. EROSION III: A Multicenter RCT of OCT-Guided Reperfusion in STEMI With Early Infarct Artery Patency. JACC Cardiovasc Interv 2022 Apr 25; 15(8): 846–856. Epub 2022 Mar 30. PMID: 35367176. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.01.298>

# Pszichés distressz és betegségrepresentáció koszorúér-áthidaló műtéten átesett betegek körében

Teleki Szidalisz Ágnes<sup>1</sup>, Lénárd László<sup>2</sup>, Komócsi András<sup>2</sup>,  
Kiss Enikő Csilla<sup>3</sup>, Tiringer István<sup>4</sup>



A szerző  
video-összefoglalója

<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem Bölcsész- és Társadalomtudományi Kar,  
Pszichológia Intézet, Személyiség- és Egészségpszichológiai Tanszék, Pécs

<sup>2</sup>Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Szívgyógyászati Klinika, Pécs

<sup>3</sup>Károli Gáspár Református Egyetem, Bölcsészettudományi Kar, Pszichológiai Intézet,  
Személyiség- és Egészségpszichológiai Tanszék, Pécs

<sup>4</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Magatartástudományi Intézet, Pécs

Levelezési cím:

Teleki Szidalisz Ágnes PhD, 7624 Pécs, Ifjúság útja 6. E-mail: teleki.szidalisz@pte.hu

**Célkitűzés:** A koszorúér-betegség kialakulására és lefolyására jelentős, több útvonalon közvetített hatást gyakorol a szorongás és a depresszió. E pszichés állapotok befolyásoló tényezőire és kezelésére így kiemelt figyelmet szükséges fordítani. Egy lehetséges befolyásoló tényező az egyén betegségéről alkotott képe, az ún. betegségrepresentációja, amelynek feltárása az egyén meggyőződései között így központi fontosságú. Jelen kutatás célja koszorúér-áthidaló műtéten átesett betegek szorongásos és depresszív tüneteinek nyomonkövetése a beavatkozást követő fél éven belül, és a betegségrepresentáció ezen állapotokkal való lehetséges összefüggésének vizsgálata.

**Módszerek:** A vizsgálatban 62, koszorúér-áthidaló műtéten (CABG) átesett személy (n=62; 40 férfi, 22 nő; átlagéletkor = 62,26, SD = 5,75) vett részt, akik a műtét miatti kórházi tartózkodás idején, majd kettő és hat hónappal később töltötték ki a Kórházi Szorongás és Depresszió Skálát (HADS), valamint a Betegségpercepció Kérdőív rövidített változatát (IPQ-R).

**Eredmények:** Az eredmények szerint a bypass-műtött betegek szorongása a műtéti beavatkozást követő fél évben fokozatosan, statisztikailag jelentős mértékben csökkent ( $\chi^2 [2]=34,718$ ;  $p<0,001$ ). A depresszív tünetek szintén szignifikáns mértékben mérséklődtek a beavatkozást követő két hónapban ( $Z= -2,353$ ,  $p<0,05$ ), azonban ezt követően emelkedett a tünetek mennyisége és intenzitása, noha nem szignifikáns mértékben ( $Z= -1,633$ ,  $p=0,103$ ). Az elemzés rámutatott továbbá, hogy a betegségrepresentáció Következmények, Időtartam és Identitás dimenziója szorosan összefügg a fenti mutatókkal.

**Következtetések:** Noha a CABG-n átesett beteg személyek által tapasztalt szorongásos tünetek mérséklődése a pszichés alkalmazkodás sikerességére utal, a depresszív tünetek számának fokozódása a betegek hangulati jellemzőinek adekvát szűrését, és indokolt esetben a betegek pszichológiai intervencióba való bevonásának szükségességét implicálja. Az eredmények továbbá azt sugallják, hogy az adekvátabb betegségrepresentáció kialakítása – különösen a betegség időtartamára, rövid és hosszú távú következményeire és tüneteire vonatkozóan – hatékonyan vezethet el a szorongásos és depresszív tünetek oldódásához. E betegségrepresentációk sikerrel módosíthatók, az esetleges téves percepciók adaptív és adekvát betegségképpé alakíthatók, akár a kezelőorvos által nyújtott szóbeli, illetve írásbeli tájékoztatás, betegoktatás eredményeként is.

**Kulcsszavak:** szorongás, depresszió, betegségrepresentáció, koszorúér-áthidaló műtét

## Psychological distress and illness representation of patients underwent coronary artery bypass grafting

**Purpose:** Anxiety and depression have a significant effect on the development and course of coronary artery disease. Therefore, it is necessary to pay special attention to the influencing factors and treatment of these psychological conditions. A possible influencing factor is the individual's cognitive perception of the disease, the so-called illness representation, which thus requires special attention. The study aims to examine anxiety and depression among patients after coronary artery bypass surgery (CABG) in the six-month period following the intervention, and to examine the possible correlation between illness representation and these conditions.

**Methods:** In the study, 62 patients who underwent CABG (N= 62; 40 men, 22 women; mean age = 62.26, SD = 5.75) completed the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and the short version of the Illness Perception Questionnaire (IPQ-R).

**Results:** According to our results, the level of anxiety decreased gradually and significantly in the six months following the surgery [ $\chi^2(2) = 34.718$ ;  $p < 0.001$ ]. Depressive symptoms also significantly decreased in the first two months ( $Z = -2.353$ ,  $p < 0.05$ ), however, the intensity of symptoms increased later, although not significantly ( $Z = -1.633$ ,  $p = 0.103$ ). The analysis also showed that the Consequences, Duration, and Identity dimensions of the illness representation are closely related to the above psychosocial factors.

**Conclusion:** Although the reduction of anxiety symptoms shows the success of psychological adaptation, the increase of depressive symptoms implies the need for adequate screening of patients' mood and, if necessary, the need to involve patients in psychological intervention. The results also suggest that the development of a more adequate illness representation – especially regarding the duration of the disease, its short-term and long-term consequences, and symptoms – can effectively lead to the reduction of anxiety and depressive symptoms. The possible misperceptions can be transformed into an adequate disease experience, as a result of proper patient education provided by health professionals.

**Keywords:** anxiety, depression, illness representation, coronary artery bypass grafting

## Bevezetés

A koszorúér-betegség kialakulásában szerepet játszó klasszikus biológiai kockázati tényezők mellett egyre nagyobb érdeklődés övezi a pszichoszociális rizikófaktorok szerepét is. Az Európai Kardiológusok Társasága által 2016-ban kiadott „European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice” kiemeli, hogy – egyebek mellett – a depresszió és a szorongás nem csupán növeli a szív- és érrendszeri betegségek (CVD) kialakulásának kockázatát és rontja a prognózist már meglévő betegség esetén, hanem csökkenti a kezeléssel való együttműködés valószínűségét, valamint az életmód pozitív irányú megváltoztatására fordított erőfeszítéseknek is gátja lehet (1).

A szorongás az egyik leggyakoribb, ugyanakkor (adott intenzitáson és időtartamon belül) érthető és adekvát pszichés reakció, amely a koszorúér-betegség kapcsán a beteg személyben kialakulhat. A CVD-vel élő személyek akár 20-25%-a beszámolhat bizonyos fokú szorongásról, még ha sem akut kardiális esemény nincs a kórtörténetükben, sem intervenció nem szükséges esetükben (2). A szorongás azonban oki tényezőként is szerepet játszik a koszorúér-betegség kialakulásában és prognózisában: a miokardiális infarktusz (AMI) után fellépő szorongás 36%-kal megnövekedett és független kockázatot jelenthet a későbbi kardiális események létrejöttében, valamint a kardiális és a teljes mortalitásra vonatkozóan is (3).

Hasonlóképp, a depresszív tünetek és depresszió oki

kockázati tényezőként játszik szerepet a koronáriabetegek kialakulásában (4) és rosszabb prognózisában (5). A depresszió megkésztetheti egy rekurrens akut kardiális esemény és akár a szívhalál kockázatát (6, 7) koszorúérbetegeknél, növeli az AMI utáni rehospitalizáció valószínűségét (8), és gátja lehet a szükséges életmódbeli változtatásoknak és a kardiológiai rehabilitációban való részvételnek (9).

A depresszív tünetekről beszámoló szívbeteg 30-50%-ánál fellelhető továbbá komorbid szorongásos zavar is (10), a magas szorongásszint pedig hosszabb távon együtt jár a depressziós tünetek fennállásával, a javulás hiányával (11). Így a koszorúérbetegek körében fellépő depresszív és szorongásos zavarok mielőbbi felismerése és megfelelő kezelése, ennek részeként a lehetséges befolyásoló tényezők feltárása és módosítása kiemelt figyelmet igényel (12).

Egy lehetséges befolyásoló tényező lehet az egyén betegségről alkotott képe, ún. betegségrepresentációja (BR) is. E laikus betegségelméletek magukban foglalják az egyén meggyőződéseit, érzéseit adott tünettel, betegséggel vagy kezeléssel kapcsolatosan (13). A betegségről alkotott negatívabb reprezentáció (amelynek részeként az egyén jellemzően krónikusabbnak és súlyosabbnak, valamint kevésbé kontrollálhatónak és érthetőnek észleli betegségét) szorosan összefügg az egyén által megélt depresszió és szorongás mértékével (14, 15, 16, 17, 18), így e betegségkép figyelembevétele az egyén által megtapasztalt pszichés distressz felmérése során megalapozottnak tűnik.

## Célkitűzések

Vizsgálatunk elsődleges célja koszorúér-megbetegedéssel élő és CABG-műtéten áteső személyek (1) pszichés distressz- (szorongás és depresszió) szintjének felmérése a beavatkozást követő fél éves időszakban. Célunk továbbá (2) igazolni, hogy a koszorúérbeteg személyek szorongásos és depresszív tüneteinek mértékét nagyban befolyásolja az a BR, amelyet a beteg személy állapota kapcsán kialakít.

## Módszerek és statisztikai elemzés

A vizsgálatban alkalmazott önkitöltős kérdőívcsomag részét képezte:

- az alapvető demográfiai adatokra (nem, életkor, iskolai végzettség, családi állapot, gazdasági aktivitás) vonatkozó kérdések,
- az egyén szorongás és depresszió szintjének felmérését szolgáló Kórházi Szorongás és Depresszió Skála (HADS) (19), valamint
- a BR kilenc dimenziójának (Következmények, Időtartam, Személyes és Kezelési kontroll, Identitás, Aggodalmak, Koherencia, Érzelmű válasz és Ok) felmérését lehetővé tevő Betegségpercepció Kérdőív rövidített változata (Brief IPQ-R) (20).

Az adatok feldolgozásához az IBM® SPSS® Statistics 21 szoftvert használtuk. A minta eloszlásának vizsgálatához a Lilliefors korrekciójú Kolmogorov-Smirnov-tesztet futtattuk, amelyet követően Spearman-féle rangkorrelációt, Chi ( $\chi^2$ )-négyzet tesztet, Mann-Whitney-próbát, illetve Wilcoxon-próbát alkalmaztunk.

## Eljárás és minta

Kutatásunkba a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Szívgyógyászati Klinikájának koszorúér-megbetegedéssel élő betegeit vontuk be, 2015 szeptembere és 2017 júliusa között.

A résztvevők (82 fő) elektív CABG előtt álltak, őket az aneszteziológusi kivizsgálás során kerestük fel személyesen. A szóbeli és írásbeli tájékoztatás után a vizsgálati személyektől írásbeli beleegyezést kértünk<sup>1</sup>. Az első kérdőívcsomag kitöltésére ezen a napon, a kórházi kivizsgálás során került sor ( $T_0$ ). A második és a harmadik kérdőívcsomag kitöltésére a beavatkozás után kettő ( $T_1$ ), illetve hat ( $T_2$ ) hónappal került sor, posztai úton történő megkeresés során. A teljes adatgyűjtés 2018 februárjában zárult le.

<sup>1</sup>A kutatást az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos Kutatás-Értékelési Bizottsága (ETT-TUKEB; engedély ügyiratszám: 58462-57U/2015/EKU) és a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Regionális Kutatás-Értékelési Bizottsága (PTE-KK RIKEB; engedély ügyiratszám: 5438.) is engedélyezte.

A longitudinális kutatás teljes időtartamában résztvevő személyek ( $n = 62$ ; 40 férfi, 22 nő) átlagéletkora 62,26 év volt (SD = 5,75, tartomány = 49–72). A résztvevők 80,6%-a élet- vagy házastársi kapcsolatban él, 12,9%-a özvegy, míg további 6,5%-a elvált. Gazdasági státuszukat tekintve, 61,4%-uk nyugdíjas, illetve leszázalékolt nyugdíjas, 30,6%-uk aktív dolgozó, 4,8%-uk munkanélküli, míg további 3,2% az „egyéb” kategóriát jelölte meg. Iskolai végzettségét a résztvevők 38,7%-a érettségiben, 29%-a szakmunkásképzőben, 17,7%-a felsőfokú végzettségben, míg 14,5%-a 8 általános iskolai osztályos végzettségben jelölte meg.

## Drop-out elemzés

A vizsgálatban történő részvételbe a kutatás első időpontjában beleegyezett személyek 18,2%-a esett ki  $T_1$ -ben (15 fő), és további 7,4%-a  $T_2$ -ben (5 fő). A mindhárom időpontban bent maradó ( $n=62$ ) és a vizsgálatból kieső betegek ( $n=20$ ) nem különböztek szignifikánsan egymástól az életkor (átlag =  $62,26 \pm 5,75$  és  $61,13 \pm 6,83$ ;  $U=1758,5$ ;  $p>0,05$ ), az iskolázottság szintje ( $U=1636$ ;  $p>0,05$ ), a nemi megoszlás ( $\chi^2=0,863$ ,  $df=1$ ,  $p>0,05$ ), a családi állapot ( $\chi^2=3,361$ ,  $df=5$ ,  $p>0,05$ ) vagy a gazdasági státusz ( $\chi^2=2,198$ ,  $df=4$ ,  $p>0,05$ ) tekintetében.

## Eredmények

A vizsgált betegek szorongásos és a depresszív tünete mértékének változását a kutatás időtartama alatt az alábbi, 1. táblázat mutatja.

Az 1. táblázatban látható, hogy a bypass-műtött betegek szorongása a műteti beavatkozást követő fél évben fokozatosan csökkent, a csökkenés mértéke szignifikáns ( $\chi^2 [2]=34,718$ ;  $p<0,001$ ). Egyenkénti páros összehasonlítás során az is látható, hogy a kiindulási vizsgálatban ( $T_0$ ) mért szorongásszint statisztikailag jelentős mértékben különbözik mind a követés első szakaszában ( $T_1$ ;  $Z = -4,461$ ;  $p<0,01$ ), mind a második szakaszában ( $T_2$ ;  $Z = -4,601$ ;  $p<0,01$ ) mért értékektől, míg a követés két szakasza között nincs különbség a szorongás mértékében ( $Z = -1,089$ ;  $p = 0,276$ ).

1. TÁBLÁZAT. A CABG-betegek szorongás és depresszió pontszámainak átlag- és szórásértékei a vizsgálat ideje alatt

CABG (n=60)	Kiindulás ( $T_0$ )	Követés ( $T_1$ )	Követés ( $T_2$ )
Szorongás	8,5±3,99 <sup>i</sup>	6,00 (5,00) <sup>ii</sup> 6,19	5,00 (6,00) <sup>ii</sup> 5,72
Depresszió	6,00 (5,75) <sup>ii</sup> 5,91	3,5 (5,75) <sup>ii</sup> 4,9	4,00 (6,00) <sup>ii</sup> 5,47

<sup>i</sup>Normál eloszlású adatsor lévén az átlag- és szórásértékeket tüntettük fel.

<sup>ii</sup>Nem paraméteres adatok lévén a medián és az interkvartilis terjedelem (zárójelben) értékeit adtuk meg, ám feltüntettük az informatívabb átlagértékeket is (dőlt betűvel)

A depresszív tünetek kapcsán a három időpont közti különbség szintén szignifikáns [ $\chi^2(2) = 6,968; p < 0,05$ ]. Statisztikailag jelentős különbség a kiindulási eredmények és követés első szakaszának eredménye között van ( $T_0-T_1; Z = -2,353, p < 0,05$ ), míg a kiindulás és a követés második időpontja ( $T_0-T_2; Z = -1,025, p = 0,126$ ), valamint a követés két időpontja ( $T_1-T_2; Z = -1,633, p = 0,103$ ) között nincsen. Az átlagokból látható, hogy a követés első szakasza után nem csökkent tovább a depresszív tünetek száma, ellenkezőleg, nőtt – noha nem szignifikáns mértékben. Kiemelendő mindazonáltal, hogy a depresszív tünetek mennyisége és intenzitása egyik mért időpontban sem éri el az alkalmazott kérdőív kapcsán meghatározott, 8 pontos határértéket, tehát egyik esetben sem beszélhetünk a diagnosztikai küszöböt elérő depresszióról.

A következő lépésben megvizsgáltuk a BR és a szorongás- és depresszióértékek összefüggéseit, amelyet az alábbi, 2. táblázat szemléltet.

Ahogy a 2. táblázatban látható, a BR-dimenziók közül leghangsúlyosabban a Következmények és az Időtartam-dimenziók mutatnak kapcsolatot, mind a szorongásos, mind a depresszív tünetek mértékével, noha némileg változó erősséggel, de mindvégig a vizsgált fél éves időszak alatt. Minél korlátozóbbnak éli meg tehát az egyén a betegségét, és minél krónikusabbnak látja azt, annál több depresszív és szorongásos tünetről számol be. A kontrollra vonatkozó dimenziók esetében, mind a Személyes kontroll (a vizsgálat első két adatfelvételi időpontjában), mind a Kezelési kontroll (a kiindulási időpontban) észlelt mértéke fordítottan függ össze a depresszív tünetek mértékével. A kiindulási időpontban észlelt tünetek száma (Identitás) összefüggést mutat továbbá a két hónappal későbbi depresszió ( $T_1$ ) szintjével, majd az idő múlásával (lásd a 3. – 6. oszlopban szereplő, jobb oldali értékeket) ezen összefüggés egyre erősebbé válik mind a depresszív, mind a szorongásos tünetek kapcsán. Kiemelendő mindazonáltal, hogy a bemutatott elemzések az ok-okozati kapcsolatok megállapítására nem, mindössze együtt járások fellelmezésére alkalmasak.

## Megbeszélés

Kutatásunk célja CABG-műtéten átesett személyek pszichés distresszének, betegségrepresentációjának és a kettő összefüggésének vizsgálata volt. Vizsgálatunk 62 koszorúérbeteg személy bevonásával zajlott, akiket a sebészi beavatkozás után fél évig követtünk nyomon.

Első hipotézisünkhöz kapcsolódva megállapítható, hogy a betegek szorongásos panaszainak mértéke jelentősen csökkent a követés ideje alatt és e javulás szignifikáns mértékű minden időpontban. A depresszív tünetek esetében azonban kissé eltérő mintázatot láthatunk: a betegek körében szintén szignifikánsan csökken a depresszív tünetek száma a műtét után két hónappal, azonban ezt követően egy jelentős, noha nem szignifikáns mértékű növekedés figyelhető meg. A rendelkezésre álló tanulmányok inkonzisztens képet festenek elénk a témában. Egy hazai mintán végzett vizsgálatban (21) a bypass-műtött betegek szorongás- és depressziószintjének nagyfokú növekedése igazolódott a műtétet követő egy évben. Hasonlóképp, egy metaanalízis (22) eredménye szerint, noha a betegek kb. 1/3-a esetében a preoperatív depresszió szintje valóban csökken a bypass-műtét után, egy jelentős hányaduk (20%) esetében a depresszió mértéke nem csökken, mi több, akár emelkedik is hónapokkal a beavatkozás után. Ekként, a tünetek számának fokozódása a követés ideje alatt felveti a depresszív panaszok fennmaradásának lehetőségét a műtétet közvetlenül követő időszakra jellemző fellelegzési, megnyugvási fázis után. Ez mindenképpen a koszorúér-betegek pszichológiai intervencióba való bevonásának szükségességét implikálja, amely hatékony lehet a betegség pszichés tüneteinek csökkentésében (23). Mindazonáltal szükséges itt ismét hangsúlyozni, hogy a vizsgált személyek depresszív tüneteinek gyakorisága és intenzitása – az alkalmazott kérdőív határértékeit figyelembe véve – nem éri el a diagnosztikus határértéket, tehát depresszióról nem, pusztán depresszív tünetekről beszélhetünk.

A második hipotézisünk kapcsán elmondható, hogy a

**2. TÁBLÁZAT.** A CABG-betegek betegségrepresentációjának ( $T_0$  és  $T_1$ ), valamint szorongás és depresszió pontszámainak bivariáns összefüggései

B_IPQ-R $T_0/T_1$ (n=62)	Szorongás $T_0$	Depresszió $T_0$	Szorongás $T_1^i$	Depresszió $T_1^i$	Szorongás $T_2^i$	Depresszió $T_2^i$
Következmények	<b>0,31<sup>ii</sup></b>	<b>0,43<sup>**</sup></b>	0,18/ <b>0,42<sup>**</sup></b>	<b>0,44<sup>**</sup>/0,56<sup>**</sup></b>	0,21/ <b>0,36<sup>**</sup></b>	<b>0,37<sup>**</sup>/0,37<sup>**</sup></b>
Időtartam	0,12	<b>0,29<sup>*</sup></b>	0,13/ <b>0,31<sup>*</sup></b>	<b>0,39<sup>**</sup>/0,40<sup>**</sup></b>	0,24/0,23	<b>0,35<sup>**</sup>/0,26<sup>*</sup></b>
Személyes kontroll	-0,01	<b>-0,33<sup>**</sup></b>	-0,02/0,22	<b>-0,26<sup>*</sup>/-0,03</b>	-0,05/0,20	-0,21/-0,10
Kezelési kontroll	-0,01	<b>-0,26<sup>*</sup></b>	-0,04/-0,00	-0,17/-0,14	-0,00/-0,04	-0,19/-0,12
Identitás	0,24	0,14	0,20/ <b>0,62<sup>**</sup></b>	<b>0,40<sup>**</sup>/0,41<sup>**</sup></b>	0,24/ <b>0,51<sup>**</sup></b>	0,21/ <b>0,31<sup>*</sup></b>
Aggodalmak	<b>0,30<sup>*</sup></b>	<b>0,29<sup>*</sup></b>	0,13/ <b>0,53<sup>**</sup></b>	0,20/ <b>0,33<sup>**</sup></b>	0,12/ <b>0,44<sup>**</sup></b>	0,17/ <b>0,30<sup>*</sup></b>
Koherencia	-0,07	-0,21	-0,05/-0,11	-0,03/-0,14	-0,10/-0,10	0,08/-0,21
Érzelmi válasz	<b>0,56<sup>**</sup></b>	<b>0,28<sup>*</sup></b>	<b>0,42<sup>**</sup>/0,49<sup>**</sup></b>	<b>0,40<sup>**</sup>/0,37<sup>**</sup></b>	<b>0,26<sup>*</sup>/0,39<sup>**</sup></b>	0,17/ <b>0,27<sup>*</sup></b>

<sup>i</sup>Az oszlopokban szereplő két érték a betegségrepresentáció  $T_0$ , valamint  $T_1$  időpontokban mért értékei és az oszlop fejlécében szereplő distresszmutatók összefüggéseit ábrázolja. <sup>ii</sup>p < 0,05; <sup>\*</sup>p < 0,01

BR Következmények, Időtartam és Identitás dimenziója erős összefüggésben áll a pszichés distressz tüneteivel, amely kapcsolat az idő múlásával tovább erősödik. Tehát minél korlátozóbbnak éli meg a személy a betegséget, minél krónikusabbnak látja azt, és minél több tünetét észleli, annál több depresszív és szorongásos tünetről számol be. Az összefüggés fontosságát kidomborítja, hogy a BR és a pszichés tünetek közötti kapcsolat az idő előrehaladtával annak ellenére erősödik, hogy a betegségrepresentáció a műtét után két hónappal nem válik negatívabbá, akár kifejezetten pozitívabbá válik. Úgy tűnik tehát, hogy a perioperatív időszak megterhelő hatásaitól eltávolodva a BR jellemzői még fontosabb szerepet játszanak a pszichés distressz alakulásában. A negatívabb betegségrepresentáció – különös tekintettel az Időtartam és a Következmények dimenzióra – depresszióval való szoros összefüggését számos tanulmány megerősíti (14, 15, 16). További eredmények (14) szerint, az észlelt kontrollálhatóság férfiaknál szintén negatívan korrelál a depresszió mértékével, amely – ugyan viszonylag gyenge kapcsolatként – jelen mintán is megjelent a kutatás kezdetén. Az észlelt tünetek percepciójának fontosságára hívja fel a figyelmet egy további vizsgálat (18) is, amely szerint a szívbetegség objektíven mért súlyossága (a bal kamrai ejekciós frakció alapján meghatározva) és a depresszió közötti kapcsolatot jelentős részben a beteg által szubjektíven észlelt tünetek száma és súlyossága közvetítette.

## Következtetések

Összegezve, noha a betegek által tapasztalt szorongásos tünetek – a perioperatív időszakhoz viszonyított – változása a pszichés alkalmazkodás sikerességére utal, a depresszív tünetek számának fokozódása a koszorúérbetegek hangulati jellemzőinek adekvát szűrését, és indokolt esetben a betegek pszichológiai intervencióba való bevonásának szükségességét implikálja. Jelen kutatás eredményei továbbá azt sugallják, hogy az adekvátabb, szubjektív BR kialakítása hatékonyan vezethet el a szorongásos- és depresszív tünetek – legalább részben történő – oldódásához. E kapcsán fontos hangsúlyozni, hogy a BR szükség esetén sikerrel módosítható, az esetleges téves percepciók adaptív és adekvát betegségképpé alakíthatók át (24), amelyben jelentős szerepe lehet a kezelőorvos által nyújtott szóbeli, illetve írásbeli tájékoztatásnak, betegoktatásnak is; ez a fenti eredmények fényében mindenképpen indokoltnak és szükségesnek hat.

## Nyilatkozat

*A szerzők kijelentik, hogy az eredeti közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.*

## Irodalom

- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016; 37(29): 2315–2381. <https://doi.org/10.1007/s12529-016-9583-6>
- Moser DK. "The rust of life": impact of anxiety on cardiac patients. Am J Crit Care 2007; 16(4): 361–369.
- Roest AM, Martens EJ, Denollet J, et al. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis. Psychosom Med 2010; 72(6): 563–569. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181dbff97>
- O'Neil A, Fisher AJ, Kibbey KJ, et al. Depression is a risk factor for incident coronary heart disease in women: An 18-year longitudinal study. J Affect Disord 2016; 196: 117–124. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.029>
- Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations. Circulation 2014; 129(12): 1350–1369. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000019>
- Barefoot JC, Helms MJ, Mark DB, et al. Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease. Am J Card 1996; 78(6): 613–617. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(96\)00380-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(96)00380-3)
- Chauvet-Gélinier JC, Trojak B, Vergès-Patois B, et al. Review on depression and coronary heart disease. Arch Cardiovasc Dis 2013; 106(2): 103–110. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2012.12.004>
- Reese RL, Freedland KE, Steinmeyer BC, et al. Depression and rehospitalization following acute myocardial infarction. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2011; 4(6): 626–633. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.111.961896>
- Myers V, Gerber Y, Benyamini Y, et al. Post-myocardial infarction depression: increased hospital admissions and reduced adoption of secondary prevention measures – a longitudinal study. J Psychosom Res 2012; 72(1): 5–10. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2011.09.009>
- Tully PJ, Cosh SM, Baumeister H. The anxious heart in whose mind? A systematic review and meta-regression of factors associated with anxiety disorder diagnosis, treatment and morbidity risk in coronary heart disease. J Psychosom Res 2014; 77(6): 439–448. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.10.001>
- Celano CM, Mastromauro CA, Lenihan EC, et al. Association of baseline anxiety with depression persistence at 6 months in patients with acute cardiac illness. Psychosom Med 2012; 74(1): 93–99. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31823d3d38bc>
- Lespérance F, Frasure-Smith N. Depression in patients with cardiac disease: a practical review. J Psychosom Res 2000; 48(4): 379–391. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(99\)00102-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(99)00102-6)
- Leventhal H, Bodnar-Deren S, Breland JY, et al. Modeling Health and Illness Behavior: The Approach of the Commonsense Model. In: Baum A, Revenson TA, Singer JE, editors. Handbook of health psychology. Psychology Press; 2012. pp. 3–36.
- Grace SL, Krepostman S, Brooks D, et al. Illness perceptions among cardiac patients: relation to depressive symptomatology and sex. J Psychosom Res 2005; 59(3): 153–160. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2005.05.005>
- Stafford L, Berk M, Jackson HJ. Are illness perceptions about coronary artery disease predictive of depression and quality of life outcomes? J Psychosom Res 2009; 66(3): 211–220. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.09.005>
- Juergens MC, Seekatz B, Moosdorf RG, et al. Illness beliefs before cardiac surgery predict disability, quality of life, and depression 3 months later. J Psychosom Res 2010; 68(6): 553–560. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.10.004>
- Foxwell R, Morley C, Frizelle D. Illness perceptions, mood and quality of life: a systematic review of coronary heart disease patients. J Psychosom Res 2013; 75(3): 211–222. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2013.05.003>
- Greco A, Steca P, Pozzi R, et al. Predicting depression from illness severity in cardiovascular disease patients: self-efficacy beliefs, illness perception, and perceived social support as mediators. Int J Behav Med 2014; 21(2): 221–229. <https://doi.org/10.1007/s12529-013-9290-5>
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand 1983; 67(6): 361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
- Broadbent E, Petrie KJ, Main J, et al. The brief illness perception questionnaire. J Psychosom Res 2006; 60(6): 631–637. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2005.10.020>
- Tiringer I. Az akut kardiológiai eseményen átesett betegek hosszú távú életminőségét befolyásoló pszichoszociális tényezők vizsgálata. Doktori (PhD) értekezés. Pécsi Tudományegyetem, BTK, Pszichológiai Intézet; 2013.
- Sinha Ravven M, Bader C, Azar A, et al. Depressive symptoms after CABG surgery: a meta-analysis. Harv Rev Psychiatry 2013; 21(2): 59. <https://doi.org/10.1097/HRP.0b013e31828a3612>
- Whalley B, Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart disease: cochrane systematic review and meta-analysis. Int J Behav Med 2014; 21(1): 109–121. <https://doi.org/10.1007/s12529-012-9282-x>
- Goulding L, Furze G, Birks Y. Randomized controlled trials of interventions to change maladaptive illness beliefs in people with coronary heart disease: systematic review. J Adv Nurs 2010; 66(5): 946–961. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2010.05306.x>

# Az egyénre szabott vérlemezkegátló-kezelés szerepe PCI után

Aradi Dániel<sup>1,2</sup>, Óvári Péter<sup>1</sup>, Nagy-Kardos Cintia<sup>1</sup>,  
Tihanyi László<sup>1</sup>, Veress Gábor<sup>1</sup>



CH Live kerekasztal

<sup>1</sup>Állami Szívkórház, Balatonfüred

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Aradi Dániel, e-mail: daniel\_aradi@yahoo.com

Perkután koronáriaintervenciót (PCI) követően bizonyos ideig kettős vérlemezkegátló- (TAG) kezelés szükséges a stentimplantáció utáni trombotikus szövődmények hatékony megelőzésére. A kettős TAG-gátlás hossza és a választott ADP P2Y<sub>12</sub>-gátló típusa jelenleg az indikációtól függ leginkább: akut koronáriszindróma esetén egy évig javasolt kettős TAG-kezelés potens P2Y<sub>12</sub>-gátló szerrel (prasugrel vagy ticagrelor), míg elektív PCI esetén fél évig javasolt az aspirin plusz clopidogrel terápia. Betegeink vérzéses és trombotikus kockázata azonban igen jelentős mértékben eltér, ezért könnyen belátható, hogy ez a nagyon leegyszerűsített és sablonos megközelítés a gyakorlatban nem megfelelő a legjobb klinikai kimenetel elérése céljából; előnyösebb lenne egyénre szabott TAG-protokollok alkalmazása. Jelen összefoglalóban áttekintjük az egyénre szabott TAG-kezelés lehetőségeit a betegek trombotikus és vérzéses kockázatának definiálásával, és a rendelkezésre álló klinikai bizonyítékokat, amelyek az individualizált terápia klinikai eredményességét mutatják be.

**Kulcsszavak:** vérlemezke-aggregáció-gátlás, PCI, individualizált, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel

## The role of individualized antiplatelet therapy after PCI

After percutaneous coronary intervention (PCI), dual antiplatelet therapy (DAPT) is required for a certain period of time to effectively prevent thrombotic complications after stent implantation. Currently, the length of DAPT and the type of ADP P2Y<sub>12</sub> inhibitor depend mostly on the indication: in case of acute coronary syndrome (ACS), DAPT featuring a potent P2Y<sub>12</sub> inhibitor (prasugrel or ticagrelor) is recommended for one year, while in case of elective PCI, the recommended treatment is aspirin plus clopidogrel for six months. Since the bleeding and thrombotic risks of our patients differ significantly, it is easy to understand that this very simplified approach is inappropriate to achieve the best clinical outcomes; therefore, it might be preferable to use individualized DAPT protocols. The Authors aim to review the possibilities of individualizing dual antiplatelet therapies by defining the patients' thrombotic and bleeding risks and summarize the currently available evidence on the clinical effectiveness of individualized antiplatelet therapy.

**Keywords:** antiplatelet therapy, PCI, individualized, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel

## Bevezetés

A modern orvosi protokollok megalkotásában mind a standardizációra, mind az individualizációra való törekvés egyaránt megjelenik. A standardizáció könnyen megjegyezhető, egyszerűen protokollarizálható, populációs szinten nagy esetszámú klinikai tanulmányok alapján igazolhatóan előnyös stratégia, amelynek

megadható, hogy 1000 beteg egységes kezelése során hány betegnél előzzük meg az adott szövődményt, és ezt hány beteg kárára tesszük. Ugyanakkor, ha a megelőzendő szövődmény és a provokált mellékhatás kockázata közel esik egymáshoz, speciális, individualizált algoritmusokra és stratifikációra van szükség ahhoz, hogy azon betegeket, akik az adott terápiából leginkább profitálnak, elkülönítsük azoktól, akik számára

a kezelés inkább hátrányt okozna. Az individualizáció hátránya, hogy komplex folyamat, amelyben a stratifikáció bonyolult mutatók, score-ok, tényezők vagy sokszor szubjektív benyomások segítségével történik, ami a gyakorlatban több tévedést és hibás döntést eredményezhet.

A PCI-t követő vérolemezkegátló-kezelés standardizált megközelítése szerint a betegeket két csoportba osztjuk: akut koronáriszindróma esetén egy évig javasolt kettős TAG-kezelés aszpirin és potens P2Y<sub>12</sub>-gátló (prasugrel vagy ticagrelor) kombinált alkalmazásával, míg elektív PCI után az aszpirinterápiát fél évig javasolt clopidogrellel kiegészíteni. Ez a megközelítés alapvetően trombotikus központi (eszkaláció), elsősorban a stenttrombózis és az infarktus veszélyét hangsúlyozza és végtelenül leegyszerűsíti a PCI utáni trombotikus kockázatot azzal, hogy azt csak az indikáció jellegével (ACS – elektív) jellemzi. Ezen látásmódnak a gyökere a 2000-es években keresendő, amikor az első és második generációs gyógyszerkibocsátó stentek (DES) és a csupasz fémstentek használatakor egy relatíve gyakori (3-5%), magas mortalitású szövődéssel kellett számolni: a stenttrombózissal. Ennek kivédésére számos klinikai tanulmány igazolta ACS esetén a potens P2Y<sub>12</sub>-gátlók, prasugrel és ticagrelor előnyét. Az utóbbi évtizedben ugyanakkor a korszerűbb, biztonságosabb, folyamatosan fejlődő koronáriaintervenciós eszközöknek és az egyre tökéletesebben kivitelezett beavatkozásoknak (képalkotó vezérelt) köszönhetően jelentősen csökkent a trombotikus komplikációk száma, így figyelmünk a vérzéses szövődmények kivédése felé fordult és jelenleg egy olyan szemlélet terjed, amelynek fókuszában a vérzés áll. Ennek szellemében a PCI körüli rövidebb időszakra korlátozhatjuk a potens kettős TAG-kezelés idejét, rövidített és csökkentett intenzitású protokollokat tesztelhetünk a vérzés kivédésére (de-eszkaláció). Összességében az eszkalációs és de-eszkalációs stratégiák lehetőséget teremtenek arra, hogy a jelentős egyéni különbségeket mutató PCI utáni betegpopuláció számára a vérzéses és trombotikus kockázatot mérlegelő, individualizált kezelési lehetőségeket biztosítsuk.

## Trombózisfókuszú eszkalációs stratégiák

Definíció szerint eszkalációnak hívjuk a kevésbé potens ADP-receptor-blokkoló (clopidogrel) potensebb szerre (prasugrel vagy ticagrelor) történő cseréjét (1). Tágabb értelemben véve azonban eszkalációnak tekinthető a kettős TAG-kezelés meghosszabbítása a javasolt időtartamhoz képest. Az eszkalációs stratégiák létjogosultságát számos multicentrikus, randomizált, placebo-kontrollált, nagy esetszámú tanulmány eredménye alátámasztotta.

A CREDO-vizsgálat eredményeinek 2002-es publikációja óta ismert, hogy az aszpirin mellé clopidogrel adása

egy évig szignifikáns mértékben csökkenti a halál, a miokardiális infarktus és a stroke rizikóját PCI-t követően a 28 napos DAPT-kezeléshez képest (2). A clopidogrel ugyanakkor közepes intenzitású, nagyon variábilis hatású P2Y<sub>12</sub>-gátló, amely mellett az úgynevezett magas thrombocytareaktivitás (HPR, azaz non-reszponzió) akár 30-40%-ban is előfordulhat (3). Számos, prospektív, obszervációs vizsgálat, köztük nagy betegpopulációjú vizsgálatok elemzése demonstrálták, hogy a HPR független és erős prediktora a poszt-PCI-t követő iszkémiás eseményeknek, amelyek a nem fatális miokardiális infarktus, a stenttrombózis, vagy a kardiovaszkuláris halálozás szignifikáns mértékű emelkedésében fejeződnek ki (4). Emiatt fejlesztettek ki olyan potens P2Y<sub>12</sub>-gátlókat, mint a prasugrel és a ticagrelor, amelyek gyorsabb, hatékonyabb, egységesebb aggregációgátlást eredményeznek. A prasugrel jelentőségét vizsgálva 2007-ben a TRITON-TIMI38-vizsgálat 13608 ACS miatt kezelt beteget randomizált PCI-t követően clopidogrel vs. prasugrel terápiára. A vizsgálat eredménye alapján az egy évig tartó aszpirin és prasugrel kombinált kezelés szignifikáns mértékben csökkentette az iszkémiás események, beleértve a stenttrombózis előfordulását. A major vérzéses események, köztük a fatális kimenetelű vérzések is szignifikáns mértékben növekedtek a prasugrel mellett, de a nettó klinikai előny a teljes ACS-populációra vetítve a prasugrel előnyét mutatta (5). Később a 2009-ben publikált PLATO-vizsgálatban ACS miatt kezelt betegcsoportban a ticagrelor egy évig tartó alkalmazása is szignifikáns mértékben csökkentette a vaszkuláris halálozás, a miokardiális infarktus vagy a stroke-rizikóját, ugyanakkor a nem procedurális vérzések kockázata növekedett az clopidogrel kontrollcsoporthoz képest (6). Ezek a vizsgálati eredmények adják az alapját annak, hogy a jelenleg érvényes ajánlásokban akut koronáriszindróma esetén aszpirin mellett prasugrel vagy ticagrelor alkalmazása preferált egy évig, és clopidogrel csak abban az esetben javasolt, ha a potens szerek nem elérhetőek vagy kontraindikáltak alkalmazásuk (7, 8).

Tágabb értelemben eszkalációnak tekinthető a kettős TAG-kezelés hosszának növelése is, amelynek hatását ugyancsak több randomizált tanulmány elemezte. A DAPT-vizsgálatban gyógyszerkibocsátó stent- (DES) implantációt követően egy évig eseménymentes betegeket randomizáltak a DAPT-kezelés felfüggesztésére vagy 18 hónapos folytatására. A hosszabbított DAPT-kezelési csoportban a stenttrombózis (0,4% vs. 1,4%; p<0,001), a major kardiovaszkuláris események (4,3% vs. 5,9%; p<0,001) és a miokardiális infarktus (2,1% vs. 4,1%; p<0,001) szignifikáns mértékben csökkentek, miközben a közepes vagy súlyos vérzések száma szignifikáns mértékben emelkedett (2,5% vs. 1,6%; p=0,001). Részben a vérzéses események emelkedése magyarázhatta a mortalitás kedvezőtlen irányú változását is (2,0% vs. 1,5%, p=0,052), hiszen a hosszabb DAPT-csoportban emelkedő mortalitási ten-



denciát tapasztaltak, elsősorban a nem kardiovaszkuláris mortalitás növekedése miatt. Emiatt az aszpirin és clopidogrel tartós folytatása egy évvel a PCI után nem vált rutinszerűen támogatható stratégiává, annak ellenére, hogy a szerzők önálló pontrendszerrel fejlesztettek (DAPT-score) annak elbírálására hogy várhatóan mely betegek profitálhatnak a megnyújtott protokollból (9).

A PEGASUS-vizsgálatba az 1-3 évvel korábban miokardiális infarktuson átesett betegeket randomizálták aszpirin háttérterápia mellett teljes dózisz (2×90 mg) vagy csökkentett dózisz (2×60 mg) ticagrelorra, valamint placebóra 1:1:1 arányban. A 33 hónapos medián kezelési idő alatt a ticagrelor-alapú megnyújtott kezelés szignifikánsan csökkentette a kardiovaszkuláris halálozást, miokardiális infarktus vagy stroke kompozitját a placebohoz képest (7,77% a 60 mg-os ticagrelor, 7,85% a 90 mg-os ticagrelor, 9,04% a placebo,  $p < 0,05$  mindkét ticagrelordózis esetén). Noha mortalitási különbség nem volt, a vérzéses események rizikója több mint kétszeresére nőtt a ticagrelor-csoportokban (10).

Eszkalációnak tekinthető az aszpirin helyett kombinált aszpirin és kis dóziszú antikoaguláns alkalmazásának lehetősége is, amelynek jelentőségét a COMPASS-vizsgálatban tesztelték. Az analízisben vizsgált betegek több mint 60%-a korábban miokardiális infarktuson esett át, jelentős részük PCI-ben részesült. A vizsgálatban 1:1:1 arányban randomizálták a betegeket aszpirin-monoterápiára, 2×5 mg rivaroxaban-monoterápiára, vagy aszpirin és 2×2,5 mg/nap rivaroxaban duális antitrombotikus (DAT) kezelésre. A vizsgálatot 23 hónap után leállították, mivel az aszpirin és 2×2,5 mg rivaroxaban kombinált terápia előnyösebbnek bizonyult az aszpirin-monoterápiával szemben (4,1% vs. 5,4%,  $p < 0,001$ ). Mindemellett szignifikánsan több major vérzés volt látható a DAT mellett az aszpirin-monoterápiához képest (3,1% vs. 1,9%;  $p < 0,001$ ), ugyanakkor a fatális vérzések kockázata nem növekedett. Az aszpirin és kis dóziszú rivaroxaban csoportban az összmortalitás csökkenését észlelték (3,4% vs. 4,1%;  $p = 0,01$ ), amellyel ez az egyetlen olyan eszkálációs stratégia, amely a túlélést is javította (11). Mégis, rutinszerű alkalmazása nem támogatott a szakmai javaslatok szintjén, csak magas trombotikus és alacsony vérzéses kockázat esetén (7, 8).

## Új szemlélet: de-eszkáláció a vérzés megelőzése érdekében

Amellett, hogy a potens P2Y<sub>12</sub>-gátló szerek megjelenése jelentősen csökkentette a stenttrombózis és a recidív miokardiális infarktus kockázatát PCI után, a 2000-es évek elején alkalmazott első generációs gyógyszerkibocsátó stentek (DES) és az intervenciók technika is jelentős fejlődésnek indult. A második/harmadik generációs DES-ek jelentősen csökkentették a stenttrombózis rizikóját az első generációs DES-ekhez és BMS-hez képest (12). Az intravaszkuláris képalkotással (IVUS és

OCT) vezérelt beavatkozások pedig ugyancsak szignifikáns csökkenést eredményeztek a trombotikus események előfordulásában úgy, hogy ezen változások nem járnak fokozott vérzéses kockázattal (13). Miután több publikáció igazolta, hogy PCI után egy major vérzéses esemény hasonló prognosztikai szereppel bír, mint egy miokardiális infarktus, a vérzés prevenciója fókuszba került és olyan kutatások indultak el, amelyek megkísérelték lebontani a korábbi dogmatikus kezelési DAPT-sémákat és csökkent intenzitású és/vagy rövidebb időtartamú kezelési protokollokat teszteltek.

Definíció szerint de-eszkáláció alatt a potens ADP-receptor-blokkoló kevésbé potens szerre (clopidogrel) történő cseréjét értjük. Tágabb értelemben véve azonban de-eszkálációt jelenthet a DAPT-rezsim időtartamának és intenzitásának csökkentése is, a standardizált protokollban megszabott javaslatokhoz képest. A de-eszkáláció alapvetően két úton történhet: lehet vezérelt (guided) vagy klinikai döntésen alapuló, nem vezérelt (un-guided). A vezérelt de-eszkáláció során a P2Y<sub>12</sub>-gátló megválasztása történhet thrombocytafunkciós teszt alkalmazásával, vagy genetikai elemzéssel (1).

## Nem vezérelt de-eszkáláció

### 1 hónapos DAPT-stratégiák

A TOPIC-vizsgálatba 646 ACS miatt kezelt beteget randomizáltak 1 hónappal a PCI után 11 hónap potens P2Y<sub>12</sub>-gátlót tartalmazó kezelésre vagy nem vezérelt clopidogrel de-eszkálációra. Az de-eszkálált csoportban szignifikáns mértékben csökkent a CV-halál, urgens revaszkularizáció, stroke, BARC (Bleeding Academic Research Consortium) 2 vagy nagyobb vérzés kompozitja (13,4% vs. 26,3%;  $p < 0,01$ ), amelyet a vérzéses események csökkenése magyarázott. Iszkémiás végpontok tekintetében nem volt különbség a két csoport között. A kis elemszámú vizsgálatban ugyanakkor nem publikálták a stenttrombózis és miokardiális infarktus kockázatát, ami miatt az 1 hónapos rutin de-eszkáláció veszélyei nem voltak egyértelműek (14). A STOP-DAPT 2-vizsgálatban 1 hónap DAPT-kezelést követő clopidogrel-monoterápiát hasonlítottak össze standard DAPT (aszpirin + clopidogrel) kezeléssel, a PCI indikációja közel 40%-ban ACS volt. A primer végpont a kardiovaszkuláris halálozás, miokardiális infarktus, iszkémiás vagy vérzéses stroke, definitív stenttrombózis, major vagy minor vérzések kompozitja volt. A rövidített DAPT-csoportban szignifikánsan csökkent a primer végpont (2,4% vs. 3,7%;  $p = 0,04$ ). A vizsgálat kevert beteganyaga alapján nem lehetett megítélni, hogy ACS és elektív PCI esetén is hasonlóan hatékony és biztonságos-e ez a stratégia, ami miatt a szerzők külön ACS-vizsgálatot szerveztek (15). A STOP-DAPT-2 ACS-vizsgálatba csak ACS miatt kezelt betegeket vontak be, akiknél ugyancsak az egy hónapra rövidített DAPT-kezelést és az azt követően adott clopidogrel-monoterápiát hasonlították össze

sze a tartós aszpirin és clopidogrel kombinált kezeléssel. A vizsgálat eredményei alapján az egy hónap után elhagyott aszpirin után adott clopidogrel-monoterápia 50%-kal növelte a trombotikus szövődmények kockázatát (2,75% vs. 1,86%;  $p < 0,05$ ). Ezek alapján ACS miatt PCI-n átesett betegeknél nem előnyös az aszpirin elhagyása és clopidogrel-monoterápia alkalmazása 1 hónappal az intervenció után (16).

A PCI után egy hónappal de-eszkálált egyszeres vérolemezkegátló-kezelés lehetőségét nem vetették el, hanem olyan magas vérzéses kockázatú betegcsoportot (high bleeding risk – HBR) kerestek, amelyben a betegek jelentősebben profitálhatnak a vérzéses szövődmények elkerüléséből. A MASTER DAPT-vizsgálatban 4579 HBR-betegnél DES-implantációt követően vizsgálták az 1 hónap DAPT után de-eszkálált vérolemezkegátló-monoterápia hatékonyságát és biztonságosságát a standard DAPT-kezeléssel szemben. Az 1 hónapos DAPT-csoportban a major és a klinikailag releváns non-major vérzések száma jelentősen alacsonyabb volt (6,5% vs. 9,4%;  $p < 0,001$ ), amely főleg a non-major vérzéses rizikó csökkenéséből fakadt (17). A miokardiális infarktus, stenttrombózis és mortalitás előfordulása nem különbözött szignifikáns mértékben a rövidített és standard protokoll között. A vizsgálat klinikai interpretációját nehezíti, hogy a de-eszkálált csoportban a PCI után egy hónappal nem definiálták a monoterápia típusát, hanem a vizsgáló döntésére bízták, hogy aszpirin, clopidogrel vagy ticagrelor-monoterápia mellett dönt. Mivel ezek között lényeges különbség lehet a hatékonyság és biztonságosság tekintetében, nehéz a HBR-betegeknél a preferált monoterápia megnevezése (17).

### 3 hónapos DAPT-stratégiák

A TWILIGHT-vizsgálatban magas vérzéses vagy magas iszkémiás kockázattal bíró, PCI-n átesett beteget vontak be, akiknél 3 hónappal a PCI után leállították az aszpirinkezelést és ticagrelor-monoterápiát alkalmaztak (rövid DAPT-csoport), vagy standard aszpirin és ticagrelor kombinált terápiát kaptak. A 7119 randomizált betegnél az egyéves követés során a primer végpont a BARC 2,3 vagy 5 vérzés jelentkezése volt, míg az iszkémiás végpont a bármely okú halálozás, nem fatális miokardiális infarktus, nem fatális stroke kompozitjaként volt definiálva. A 3 hónap után aszpirin nélkül alkalmazott ticagrelor-monoterápia 44%-kal csökkentette a vérzéses primer végpontot (4,0% vs. 7,1;  $p < 0,001$ ), míg a kompozit iszkémiás végpont 3,9%-ban fordult elő mindkét csoportban. A vizsgálat nagy betegszámon igazolta, hogy 3 hónappal a PCI után biztonságos az aszpirin elhagyása akkor, ha potens P2Y<sub>12</sub>-gátló monoterápiát folytatunk a továbbiakban, amely stratégia felére csökkenti a vérzéses kockázatot (18). Későbbi elemzések nagy kockázatú alcsoportokban is (ACS, HBR) megerősítették a vizsgálat felismeréseit (19, 20). Nagyon hasonló elrendezésű volt a TICO-vizsgálat, amelybe 3056 ACS- miatt DES-implantáción átesett

beteget vontak be. Ugyanúgy, mint a TWILIGHT-vizsgálatban 3 hónappal a PCI után randomizálták a betegeket kombinált aszpirin- és ticagrelorkezelésre vagy aszpirin-monoterápiára. A major vérzéses események 44%-ban csökkentek (1,7% vs. 3,0%;  $p = 0,02$ ), és nem volt különbség a trombotikus végpontok előfordulásában (21). Ezzel két független, nagy elemszámú randomizált vizsgálat igazolja a 3 hónap utáni potens P2Y<sub>12</sub>-gátló monoterápia előnyeit a standard DAPT-protokollhoz képest, amellyel ez a stratégia az evidenciákkal legjobban megtámogatott de-eszkálációs lépés és várhatóan a szakmai irányelvekben I. osztályú ajánlássá válhat a későbbiekben.

### Vezérelt de-eszkaláció

A vezérelt de-eszkaláció lényege, hogy thrombocytafunkciós méréssel vagy genetikai elemzéssel meghatározzuk a clopidogrel hatását, és ha az megfelelő, akkor potens P2Y<sub>12</sub>-gátló helyett clopidogrelt alkalmazunk. Ennek a stratégiának az előnye, hogy már azonnal a PCI után alkalmazható.

A TROPICAL-ACS-vizsgálatban thrombocytafunkciós-teszt (Multiplate aggregometria) eredménye alapján vezették a de-eszkalációt, egy héttel a PCI-t követő kórházi elbocsátás után, troponin-pozitív ACS miatt végzett intervenciót követően. A kontrollcsoportban alkalmazott aszpirin és prasugrel kombinált kezeléshez képest, a vezérelt de-eszkalációs csoportban HPR esetén a betegek aszpirint és prasugrelt kaptak, míg megfelelő clopidogrel hatás esetén aszpirin- és clopidogrelkezelésben részesültek. Az eredmények alapján a kardiovaszkuláris halálozás, miokardiális infarktus, stroke vagy BARC 2-5 vérzés kombinált végpontja nem különbözött szignifikáns mértékben a guided és un-guided csoportok között, a vizsgálat kitzűzött célja, a non-inferioritás teljesült (7% de-eszkalált csoport vs. 9% a kontrollcsoport,  $P_{\text{non-inferiority}} = 0,0004$ ). A korai de-eszkaláció ellenére nem volt különbség az iszkémiás végpontokban, míg a vérzés tekintetében alacsonyabb vérzéses rizikót észleltek a de-eszkaláció mellett, de ezt nem sikerült nagy megbízhatósággal igazolni (8,7% vs. 10,5%;  $p = 0,14$ ) (22).

A genetikai elemzéssel vezérelt de-eszkaláció példája a POPULAR GENETICS-vizsgálat, amelyben 2488 STEMI miatt PCI-n átesett beteget randomizáltak standard DAPT-protokoll (prasugrel vagy ticagrelor) versus CYP2C19 genotípus alapján vezérelt kezelésre. A genotipizált csoportban a clopidogrel csökkent hatásával járó CYP2C19 \*2 és \*3 mutációt hordozók (non-reszponder) potens szert kaptak, a vad típussal bírók (jó hatékonyság) pedig clopidogrelt. A vizsgálat eredménye alapján a genotipizálással vezetett de-eszkalációs csoport non-inferiornak bizonyult a standard DAPT-kezeléshez képest a primer kompozit vérzéses és iszkémiás végpontban (5,1% vs. 5,9%). A vérzéses

kockázat tekintetében szignifikáns mértékű csökkenést igazoltak (9,8% vs. 12,5%,  $p=0,04$ ) (23).

2021-ben *Galli és munkatársai* által publikált metaanalízisben 11 randomizált vizsgálatot és 3 obszervációs tanulmányt elemeztek 20 743 beteg bevonásával a vezérelt vs. standard DAPT-kezelés összehasonlítására. A metaanalízis alapján a vezérelt DAPT-kezelés a standard DAPT-terápiához képest szignifikáns mértékben csökkenti a major adverz kardiovaszkuláris eseményeket (RR = 0,78; 95% CI: 0,63–0,95;  $p = 0,015$ ), és szignifikáns mértékben csökkenti a minor vérzések kockázatát (RR = 0,78; 95% CI: 0,67–0,92;  $p = 0,003$ ) (24). A metaanalízis rávilágít, hogy a guided eszkaláció szignifikáns mértékben csökkentette az iszkémiás események számát extra vérzéses kockázat nélkül, míg a guided de-eszkaláció csökkentette a vérzések számát iszkémiás veszély nélkül.

### Vérzéses és trombotikus kockázat megítélése: rizikóbecslés

A fenti vizsgálatok alapján egyértelmű bizonyítékok gyűltek az elmúlt években arra, hogy mind a magas trombotikus kockázat, mind a magas vérzéses rizikó esetén léteznek egyénre szabott stratégiák a rutin DAPT-protokollhoz képest eszkalációval vagy épp de-eszkaláció megvalósításával. Ehhez azonban elengedhetetlen a vérzéses és trombotikus kockázat objektív felmérése, jellemzése.

A vérzéses kockázat jellemzésére a 2020 NSTEMI-ACS-guideline az ARC-HBR és a PRECISE-DAPT-score alkalmazását javasolja (7). Az ARC-HBR-pontrendszer a magas vérzéses kockázatot a BARC 3 vagy 5 típusú vérzés előfordulásának éves szinten legalább 4%-os esélyeként vagy az intracranialis vérzés (ICH) arányának éves szinten legalább 1%-os esélyeként definiálja. A pontrendszerben MAJOR és MINOR kritériumok találhatóak, amelyek alapján HBR megállapítható legalább 1 MAJOR vagy legalább 2 MINOR pont elérése esetén (1. táblázat). HBR esetén a pontrendszer a magas és igen magas kockázat között is differenciál, mert növekvő pontok esetén tovább növekszik a vérzéses kockázat (25).

A koronária trombotikus rizikó becslésére a 2020-as ESC NSTEMI-ACS-ajánlás specifikus tényezők figyelembevételét javasolja, amelyek alapján magas vagy közepes trombotikus rizikó azonosítható (2. táblázat).

### Aktuális szakmai irányelvek vs. magyar szabályozás

Az ESC legfrissebb aktuális irányelvei alapján (7, 8, 26) továbbra is I. osztályú ajánlásként krónikus koronária-szindróma (CCS) esetén aszpirin + clopidogrel javasolt 6 hónapig (II/A), míg akut koronária-szindróma esetén

#### 1. TÁBLÁZAT. Major és Minor kritériumok a magas vérzéses kockázat becslésére: Az ARC-HBR-score

Major kritériumok	Minor kritériumok
Hosszú távú OAC-kezelés.	75 vagy afeletti életkor
Súlyos vagy végstádiumú krónikus veseelégtelenség (eGFR <30 ml/min).	Közepesen súlyos krónikus veseelégtelenség (eGFR 30–59 ml/min).
Hemoglobin <11g/dl	Hemoglobin 11-12,9 g/dl férfiakban vagy 11-11,9 g/dl nőkben.
Hospitalizációt és/vagy transfúziót igénylő spontán vérzés az elmúlt 6 hónapban, vagy bármikor visszatérő jelleggel.	Hospitalizációt és/vagy transfúziót igénylő spontán vérzés az elmúlt 12 hónapban, amely major kritériumot nem merít ki.
Közepes vagy súlyos thrombocytopaenia (thrombocytaszám <100 × 10 <sup>9</sup> /l) a PCI előtt.	Krónikus NSAID vagy szteroid használat.
Krónikus vérzésre való hajlam.	Iszkémiás stroke bármikor korábban, amely major kritériumot nem merít ki.
Portális hipertenzióval járó májcirrózis.	
Aktív daganatos betegség (kivéve a nem melanoma típusú bőrrákot) az elmúlt 12 hónapban vagy folyamatban lévő daganatellenes kezelés (műtét, kemo- vagy radioterápia).	
Bármikor előforduló spontán intracranialis vérzés. Traumás intracranialis vérzés az elmúlt 12 hónapban. Agyi arteriovenosus malformáció jelenléte. Közepes vagy súlyos iszkémiás stroke az elmúlt 6 hónapban (NIHSS >5).	
Major műtét vagy trauma 30 napon belül a PCI-hez képest. Nem halasztható major műtét DAPT-kezelés mellett.	

aszpirin + prasugrel vagy ticagrelor 12 hónapig (II/A). A 2020 NSTEMI-ACS-irányelv megjegyzi, hogy az ISAR REACT 5-vizsgálat eredményei (27) alapján a prasugrel mellett észlelt alacsonyabb major kardiovaszkuláris eseményrizikó miatt prasugrel preferálható a ticagrelorral szemben (IIa/B).

CCS esetén megnyújtott DAPT-kezelés megfontolandó alacsony vérzéses kockázat és magas iszkémiás rizikó esetén (IIa/A) és akár a PCI során válogatott esetekben potens szer alkalmazása is mérlegelhető (IIb/C). Magas vérzéses kockázat esetén a DAPT hossza 3 (IIa/A), vagy 1 hónapra (IIb/C) rövidíthető.

ACS esetén igen magas vérzéses kockázat esetén egy hónap DAPT-kezelés után clopidogrel-monoterápia, magas vérzéses rizikó esetén 3 hónap DAPT után aszpirin vagy ticagrelor-monoterápia megfontolandó (IIa/B). Szelektált esetekben, ha potens szer alkalmazható

**2. TÁBLÁZAT.** Trombotikus kockázat meghatározását támogató tényezők

<b>Magas trombotikus rizikó</b>	<b>Közepes trombotikus rizikó</b>
Komplex koronáriabetegség (technikai aspektus) mellett legalább 1 kockázatfokozó kritérium	Nem komplex koronáriabetegség és legalább 1 kritérium
<b>Kockázatfokozók</b>	
Cukorbetegség, amely kezelést igényel	Cukorbetegség, amely kezelést igényel
Visszatérő miokardiális infarktus	Visszatérő miokardiális infarktus
Több eret érintő koronáriabetegség	Krónikus veseelégtelenség, amikor eGFR 15–59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
Több lokalizációt érintő artériás érbetegség (CAD és PAD)	Több lokalizációt érintő artériás érbetegség (CAD és PAD)
Korai (<45 év) vagy felgyorsult (új lézió 2 éven belül) koronáriabetegség	
Együttesen előforduló szisztémás gyulladásos betegség (pl. HIV, SLE, krónikus arthritis)	
Krónikus veseelégtelenség, amikor eGFR 15–59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	
<b>Technikai aspektusok</b>	
Legalább 3 stent beültetése	
Legalább három lézió ellátása	
Teljes implantált stenthossz >60 mm	
Komplex revaszkularizáció az anamnézisben (főtörzs, bifurkációs stentelés legalább 2 stenttel, krónikus teljes okklúzió, last-remaining ér stentelése)	
Thrombocytaaggregáció-gátló kezelés mellett elszennvedett stenttrombózis az anamnézisben	

zása valamilyen ok miatt megkérdőjelezhető, vezérelt de-eszkaláció megfontolható és clopidogrelre visszaváltható hatékony gátlás esetén (IIb/A). Az európai kardiológiai ajánlások tehát standardizált szemléletben iszkémiás fókuszúak, de egyre több esetben engednek de-eszkalációt a vérzéses kockázat figyelembe vételével (3. táblázat).

Noha az elmúlt években többször módosultak az előírások, a fentebb részletezett szakmai ajánlásokkal szemben a magyar gyógyszer-finanszírozás csak válogatott esetekben támogatja a potens P2Y<sub>12</sub>-gátlók felírását. Jelenleg prasugrelt 70%-os támogatással olyan ACS miatt PCI-n átesett betegeknél rendelhetünk, akiknél clopidogrelallergia, laboratóriumilag igazolt non-reszponzió, stenttrombózis vagy diabetes mellitus áll fenn és korábban nem volt TIA/stroke az anamnézisében. A ticagrelor esetében két támogatási pontot is találhatunk: az egyik a prasugrellel megegyező (Eü70 24), a másik (Eü70 30) indikációs terület pedig azokat

az ACS-en átesett betegeket támogatja, akik krónikus veseelégtelenségben szenvednek (kreatinin clearance <60 ml/min). Mindezek alapján kijelenthető, hogy a hazai standard még mindig nem teljesíti maximálisan az ESC szakmai irányelveit, és mielőbbi bővítésre lenne szükség.

A Nemzeti Szívinfarktus Regiszterben 2018.01.01. és 2020.12.31. közötti időszakban szereplő adatokat feldolgozva szembeötlik, hogy a potens szerek (prasugrel, ticagrelor) penetranciája a restriktív finanszírozási szabályozás adta lehetőségektől is messze elmarad. A STEMI-betegek 78,3%-a kapott clopidogrelre, 12,7%-a prasugrelre és 4,3%-a ticagrelorra javaslatot. Az NSTEMI-betegcsoportban 77,7% clopidogrel, 8,3% prasugrel és 3,2% ticagrelor értékeket találtak. A speciális feltételek esetén rendelhető gyógyszerek (prasugrel, ticagrelor) esetén az egyes centrumok között jelentős variabilitást találtak: a javaslat felírása prasugrel esetén 1,2–24,3%, ticagrelor esetén 0,3–10,8% között változott (28).

Összegezve, annak ellenére, hogy a magyar finanszírozási rendeletek nem követik az érvényes európai szakmai irányelveket, a nagy lemaradás miatt megfontolandó lenne a napi rutin klinikai gyakorlat részévé tenni az aktív diabeteszűrést, vesebetegség felismerését és thrombocyta-aggregometriát, hogy azonosíthassunk minden potenciális beteget, aki a potens ADP-receptor-gátló gyógyszeres kezelés alkalmazásából profitálhat.

**3. TÁBLÁZAT.** Szakmai útmutatók javaslatjai

<b>Indikáció</b>	<b>PCI után</b>	<b>Ajánlás</b>
Elektív PCI	DAPT 6 hónapig (ASA + clopidogrel)	I A
	DAPT meghosszabbítása (magas iszkémiás és alacsony vérzéses rizikó)	IIa A
	DAPT 3 hónapig (magas vérzéses kockázat)	IIa A
	DAPT 1 hónapig (igen magas vérzéses kockázat)	IIb C
NSTEMI-ACS és STEMI	Iniciális (periprocedurális) prasugrel vagy ticagrelor	IIb C
	DAPT 12 hónapig (prasugrel vagy ticagrelor)	I A
	Prasugrel preferált ticagrelorral szemben PCI esetén	IIa B
	DAPT meghosszabbítása (alacsony vérzéses és magas iszkémiás rizikó)	IIa A
	DAPT (ASA + ticagrelor) 3 hónapig majd ticagrelor-monoterápia	IIa B
	DAPT 3 hónapig majd ASA-monoterápia (magas vérzéses kockázat)	IIa B
	DAPT 1 hónapig majd clopidogrel-monoterápia (igen magas vérzéses kockázat)	IIa B
	DAPT 12 hónap után DAT (ASA + rivaroxaban, magas iszkémiás rizikó)	IIa A
	DAPT 12 hónap után DAT (közepes iszkémiás rizikó)	IIb B
Guided de-eszkaláció	IIb A	

## Következtetések

A PCI-n átesett betegek vérzéses és trombotikus kockázata igen jelentős különbségeket mutat. Ennek ellenére, a jelenleg érvényes szakmai irányelvek I. szintű ajánlásai a PCI indikációjához kötik a potens (prasugrel és ticagrelor) vagy közepes intenzitású (clopidogrel) P2Y<sub>12</sub>-gátló kezelés alkalmazását, és az indikáció határozza meg a kezelés hosszát is. Utóbbi években egyre több klinikai vizsgálat igazolta, hogy a jelenleg alkalmazott PCI-technika mellett már lehetséges a vérzéses kockázat csökkentése anélkül, hogy a trombotikus rizikó növekedne. A vezérelt és nem vezérelt de-eszkalációs protokollok alapján egyre nagyobb számú egyénre szabott aggregációgátló stratégia áll rendelkezésre, amelyet szelektált esetekben alkalmazhatunk elsősorban a vérzés kockázat csökkentésére. Ezek közül 3 hónappal a PCI után az aszpirin elhagyásával potens P2Y<sub>12</sub>-gátló monoterápiát szorgalmazó stratégia már elegendő evidenciát hordozva alkalmas lehet arra, hogy megváltoztassa az elmúlt évtized iszkémiás fókuszú standardizált protokollját.

## Nyilatkozat

*A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.*

## Irodalom

1. Angiolillo DJ, Galli M, Collet JP, et al. Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention* 2022; 17(17): 1371–1396. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-21-00904>
2. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(19): 2411–2420. <https://doi.org/10.1001/jama.288.19.2411>
3. Tantry US, Bonello L, Aradi D, et al. Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate Associated With Ischemia and Bleeding. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62(24): 2261–2273. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.101>
4. Aradi D, Storey RF, Komocsi A, et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention *European heart journal* 2014; 35(4): 209–215. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh375>
5. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *The New England Journal of Medicine* 2007; 357(20): 2001–2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>
6. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *The New England Journal of Medicine* 2009; 361(11): 1045–1057. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>
7. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2021; 42(14): 1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
8. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, *European Heart Journal* 2019, 40(2): 87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
9. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *The New England Journal of Medicine* 2014; 371(23): 2155–2166. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409312>
10. Bonaca MP, Storey RF, Theroux P, et al. Efficacy and Safety of Ticagrelor Over Time in Patients With Prior MI in PEGASUS-TIMI 54. *Journal of the*

- American College of Cardiology* 2017; 70(11): 1368–1375. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.768>
11. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *The New England Journal of Medicine* 2017; 377(14): 1319–1330. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118>
12. Sabaté M, Räber L, Heg D, et al. Comparison of newer-generation drug-eluting with bare-metal stents in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: a pooled analysis of the EXAMINATION (clinical Evaluation of the Xience-V stent in Acute Myocardial InfARction) and COMFORT-ABLE-AMI (Comparison of Biolimus Eluted From an Erodible Stent Coating With Bare Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction) trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7(1): 55–63. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.07.012>
13. Buccheri S, Franchina G, Romano S, et al. Clinical Outcomes Following Intravascular Imaging-Guided Versus Coronary Angiography-Guided Percutaneous Coronary Intervention With Stent Implantation: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis of 31 Studies and 17,882 Patients. *JACC Cardiovascular Interventions* 2017; 10(24): 2488–2498. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.08.051>
14. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *European Heart Journal* 2017; 38(41): 3070–3078. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx175>
15. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321(24): 2414–2427. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.8145>
16. Watanabe H, Morimoto T, Natsuaki M, et al. Comparison of Clopidogrel Monotherapy After 1 to 2 Months of Dual Antiplatelet Therapy With 12 Months of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome: The STOPDAPT-2 ACS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology* 2022; 7(4): 407–417. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.5244>
17. Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, et al. Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. *The New England Journal of Medicine* 2021; 385: 1643–1655. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108749>
18. Nicolas J, Baber U, Mehran R. TWILIGHT: A Randomized Trial of Ticagrelor Monotherapy Versus Ticagrelor Plus Aspirin Beginning at 3 Months in High-risk Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *US Cardiology Review* 2020; 14: e04. <https://doi.org/10.15420/usc.2019.02>
19. Baber U, Dangas G, Angiolillo DJ, et al. Ticagrelor alone vs. ticagrelor plus aspirin following percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: TWILIGHT-ACS. *European Heart Journal* 2020; 41(37): 3533–3545. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa670>
20. Escaned J, Cao D, Baber U, et al. Ticagrelor monotherapy in patients at high bleeding risk undergoing percutaneous coronary intervention: TWILIGHT-HBR. *European Heart Journal* 2021; 42(45): 4624–4634. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab702>
21. Kim B, Hong S, Cho Y, et al. Effect of Ticagrelor Monotherapy vs. Ticagrelor With Aspirin on Major Bleeding and Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome: The TICO Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 323(23): 2407–2416. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7580>
22. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2017; 390(10104): 1747–1757. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32155-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32155-4)
23. Claessens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, et al. A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y<sub>12</sub> Inhibitors in Primary PCI. *The New England Journal of Medicine* 2019; 381(17): 1621–1631. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1907096>
24. Galli M, Benenati S, Capodanno D, et al. Guided versus standard antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2021; 397(10283): 1470–1483. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00533-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00533-X)
25. Cao D, Mehran R, Dangas G, et al. Validation of the Academic Research Consortium High Bleeding Risk Definition in Contemporary PCI Patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; 75(21): 2711–2722. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.070>
26. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2018; 39(2): 07: 119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
27. Schulz S, Angiolillo DJ, Antoniucci D, et al. Randomized Comparison of Ticagrelor versus Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndrome and Planned Invasive Strategy—Design and Rationale of the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 5 Trial. *Journal of Cardiovascular Translational Research* 2014; 7: 91–100. <https://doi.org/10.1007/s12265-013-9527-3>
28. Jánosi A, Ferenci T, Bársony G, et al. A thrombocytáaggregáció-gátló kezelés gyakorlata heveny szívinfarktusban. *Orvosi Hetilap* 2022; 163(19): 743–749. <https://doi.org/10.1556/650.2022.32453>

# Adherencia és perzisztencia jelentősége az orális antikoaguláns kezelés során

Tornyos Dániel, Lukács Réka Aliz, Komócsi András

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Szívgyógyászati Klinika, Pécs

Levelezési cím: Dr. Tornyos Dániel  
Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Szívgyógyászati Klinika  
7624 Pécs, Ifjúság útja 13. E-mail: tornyosdaniel@gmail.com



A szerző  
video-összefoglalója

A megfelelő antikoaguláns terápia nélkülözhetetlen a pitvarfibrillációban szenvedő betegek stroke-prevenciója szempontjából. A direkt hatású orális antikoagulánsok bizonyított és jelentős előnyei miatt fokozatosan felváltották a K-vitamin-antagonisták alkalmazását. A gyógyszerek randomizált klinikai vizsgálatokban kimutatott hatékonysága mellett, a klinikai gyakorlatban a terápia hatásosságának meghatározó faktora a kezeléshez tartozó perzisztencia és adherencia. Irodalmi áttekintésünk során az antikoaguláns kezelések ismertetése mellett, az adherenciát befolyásoló faktorokat azonosítottuk, továbbá azokat figyelembe vevő stratégiákat kerestünk. Összefoglaló ismertetésünk alapján az optimális antikoaguláns terápia kiválasztásakor a hosszú távon is eredményes stroke-prevenció érdekében, célszerű a kezelés tolerálhatóságának mérlegelése, továbbá a beteg igényeit szem előtt tartó személyre szabott terápia megválasztása.

**Kulcsszavak:** adherencia, perzisztencia, antikoaguláns, K-vitamin-antagonista, direkt ható antikoaguláns, pitvarfibrilláció, stroke, pulmonális embólia

## The importance of adherence and persistence in oral anticoagulant treatment

In patients with atrial fibrillation, appropriate anticoagulant treatment is inevitable for effective stroke prevention. Due to the proven and significant advantages of direct-acting anticoagulants, the use of vitamin K antagonists has gradually been replaced. However, in clinical practice, in addition to the results shown in randomized clinical trials, the treatment efficacy is greatly determined by the persistence and adherence to the therapy. In our comprehensive review, we aimed to present the different anticoagulant treatments. Furthermore, we identified the factors influencing adherence and searched for strategies to improve it. Based on our findings, to achieve long-term effective stroke prevention in addition to choosing the optimal anticoagulant therapy, it is recommended to take into consideration the tolerability of the treatment and to select a personalized therapy that respects the needs of the patient.

**Keywords:** adherence, persistence, anticoagulant, vitamin K antagonist, direct-acting anticoagulant, atrial fibrillation, stroke, pulmonary embolism

## Rövidítések:

ACEI: angiotenzin-konvertáló enzimgátló; CrCl: kreatinin clearance; DOAC: direkt ható orális antikoaguláns; IS: iszkémiás stroke; OAC: orális antikoaguláns; PE: pulmonális embólia; PF: pitvarfibrilláció; RCT: randomizált kontrollált vizsgálat; VKA: K-vitamin-antagonista; VTE: vénás tromboembólia

A kézirat 2022. 10. 18-án érkezett a szerkesztőségbe, 2022. 11. 03-án került elfogadásra.

## Bevezetés

Napjaink idősödő társadalmában az orális antikoaguláns (OAC) kezelést szükségessé tevő betegségek, köztük a pitvarfibrilláció (PF) vagy vénás tromboembólia (VTE) gyakorisága fokozatosan emelkedik. A PF több mint 33,5 millió beteget érint világszerte, 2030-ra pedig előfordulása várhatóan megduplázódik (1). Magyarországon 3%-ra becsülhető prevalenciája, amely nagyjából 300 000 fős betegpopulációt jelent (2). Az antikoaguláns kezelés fő indikációja a súlyos marandó károsodással járó, akár életet veszélyeztető iszkémiás stroke (IS) és pulmonális embólia (PE) megelőzése (3–5).

Sok éven át a K-vitamin-antagonisták (VKA) jelentették és jelentik továbbra is a betegek egy kis csoportjában az IS megelőzése szempontjából az egyedüli megoldást. Hatásosságukat jól mutatja, hogy közel kétharmadára csökkentik az IS gyakoriságát placebohoz képest (6), azonban a VKA-k alátámasztott hatásossága sok esetben nem jelent tökéletes védelmet. A jelentősen instabil farmakokinetikai profil miatt a gyógyszerrel elért véralvadást gátlás mértéke számottevő egyének közötti variabilitást mutat, ezért a gyógyszer adagolásához rendszeres laboratóriumi vizsgálattal történő beállítás és terápia vezetés szükséges. A VKA-kezelésben részesülők számára a gyógyszer-interakciók, továbbá a szigorú diétás szabályok és a szűk terápiás tartomány miatti rendszeres monitorizálás a véralvadás gátlás folytatását nehezíti. Ezek a nehézségek álltak egy megbízhatóbb, kedvezőbb biztonsági profillal rendelkező gyógyszer-csoport kifejlesztésének hátterében (7). A thrombin és az aktivált X alvadási faktor gátlásával

ható orális antikoagulánsok (DOAC) hatásosságát és biztonságosságát kimutató randomizált klinikai vizsgálatok (RCT) metaanalízise alapján alkalmazásuk esetén a stroke gyakorisága szignifikánsan alacsonyabb, amit főként a vérzéses stroke számának jelentős csökkenése eredményez. IS szempontjából szintén jobb eredményeket mutattak, azonban kis mértékben megnőtt a gasztrointesztinális vérzések száma (8). A VKA-hoz képest összességében elmondható előnyösebb rizikó-haszon egyensúly ellenére a négy DOAC között a vizsgálatok eredményei alapján, a hatásosság és a vérzéses szövődmények aránya nem egyformán alakul ki. Az RCT-k eredményeit az 1. táblázatban foglaltuk össze (9–12). A nagyobb biztonságot igazoló klinikai vizsgálatok eredményei következtében, a DOAC-ok alkalmazása több indikációs területen fokozatosan felváltotta a VKA-kat (9–15). Egy norvég regiszter adatai alapján 2013 és 2017 közötti időszakban VTE szekunder prevenciója esetében, a DOAC-ok alkalmazása 33,2%-ról 93,6%-ra emelkedett, ebből kifolyólag a VKA alkalmazása 6,3%-ra csökkent (16). A DOAC-gyógyszer-csoport koherens, gyorsan kialakuló és pontosabban megjósolható hatása miatt stabil dózisok alkalmazására nyílik lehetőség. Választásuk esetén szükségtelen a terápia monitorizálása, továbbá a diétás szabályok hiánya és a kevesebb gyógyszer-interakció leegyszerűsíti a terápia használatát (17). Napjaink gyakorlatában az elsőként választandóak a legtöbb OAC-kezelést indikáló betegség esetén (4, 5). A napi gyakorlatban az RCT-k eredményei mellett az antikoaguláns terápia eredményességének egyik meghatározó faktora a terápiához tartozó perzisztencia és adherencia. Az adott antikoaguláns kiválasztásakor az optimális stroke-pre-

1. TÁBLÁZAT. A DOAC-ok 3. fázis vizsgálatainak főbb eredményei

Vizsgálat neve	Szerző	Év	Kezelés	Stroke vagy szisztémás embólia, esemény/beteg		Major vérzés, esemény/beteg		A kezelés befejezése, esemény/beteg	
				DOAC	warfarin	DOAC	warfarin	DOAC	warfarin
RE-LY	Connolly SJ	2009	dabigatran 2×110 mg vs. warfarin	182/6015	199/6022	322/6015	397/6022	1161/6015	902/6022
			dabigatran 2×150 mg vs. warfarin	134/6076	199/6022	375/6076	397/6022	1211/6076	902/6022
ROCKET AF	Patel MR	2011	rivaroxaban 1×20 mg (1×15 mg kreatinin clearance 30–49 ml/min) vs. warfarin	188/6958	241/7004	395/7111	386/7125	1691/7131	1584/7133
ARISTOTLE	Granger CB	2011	apixaban 2×5 mg (2×2,5 mg, ha >2 az alábbi kritériumok közül: >80 év, <60 kg, vagy a szérumkreatinin >1,5 mg/dl) vs. warfarin	212/9120	265/9081	327/9088	462/9052	2310/9120	2493/9081
ENGAGE AF-TIMI 48	Giugliano RP	2013	edoxaban 1×60 mg vs. warfarin	296/7035	337/7036	418/7012	524/7012	2415/7012	2417/7012
			edoxaban 1×30 mg vs. warfarin	383/7034	337/7036	254/7002	524/7012	2309/7002	2417/7012

venció elérése szempontjából célszerű a kezelés tolerálhatóságának mérlegelése is.

## Megbeszélés

A megfelelő perzisztencia és adherencia, ezáltal a terápiás előírások betartása elengedhetetlen feltétele annak, hogy az OAC-kezelés RCT-ben kimutatott előnyei érvényesüljenek. Bár mindkét fogalom hasonlóan írja le a beteg gyógyszereszedési szokásait, köztük fontos definícióbeli különbség is fennáll. A perzisztencia a terápia előírt ideig való alkalmazását, a non-perzisztencia annak tartós abbahagyását, hiányát jelenti. Az adherencia ezzel szemben egy sokkal összetettebb jellemzője a terápiás előírások betartásának. Magában foglalja a dózisok megfelelő időben történő bevitelét és a diétás szabályok figyelembe vételét is. Az adherenciát legtöbb esetben a megfelelő gyógyszereszedéssel lefedett napok és az előírt dozírozás arányával számítják ki, amely alapján  $>0,8$  jó értékről beszélünk. A gyógyszerelhagyás súlyos következménnyel járhat. Több obszervációs vizsgálatban is kimutatták, hogy koszorúér-betegség kezelésében a  $\beta$ -blokkoló, az angiotenzin-konvertáló enzimgátló (ACEI) vagy a statinok elhagyása esetén az egyéves mortalitás esélye szignifikánsan magasabb (18, 19). Hasonlóan OAC-kezelés elhagyásával a terápia jelentette előnyök hiányában a stroke és a mortalitás előfordulása jelentős számban emelkedett (1, 20, 21). Az adherencia csökkenésével a kórházi ellátás gyakoriságának emelkedése és a szövődmények költséges ellátása miatt, a terápia iránti hűség fenntartása gazdasági szempontból is fontos (22, 23). OAC-okhoz tartozó terápiás hűség fenntartása kifejezetten nagy kihívást jelenthet, mivel a kezelés csupán prevenciót szolgál, nem pedig tünetek enyhítését. A gyógyszeres terápiához tartozó adherenciát nagymértékben befolyásolhatja a kezelés komplexitása (24). *Coleman CI et al.* metaanalízisében kardiovaszkuláris gyógyszerek esetében hasonlították össze a különböző terápiás adagolási stratégiákkal kapcsolatos adherenciát. A naponta egyszer adagolt gyógyszerek esetében optimálisabb volt az adherencia a gyakoribb szedést igénylő kezelésekkel szemben (25). Vizsgálatok eredményei alapján az adherencia az adagolás gyakoriságával ellentétes arányban változik (26). PF miatt kezelt betegek között a napi egyszeri dozírozás esetén 21-26%-kal jobb adherenciát igazoltak a többszörrel szemben, amely mellett gyakori problémát jelenthet a gyógyszer esti, illetve a szórványos bevétele, vagy az úgynevezett „gyógyszervakáció” (27). A pontatlan adagolás a gyógyszer csökkent expozíciójához vezet, ezáltal kívánt hatása nem megfelelő mértékben alakul ki. VKA-hoz képest a DOAC-ok, rövidebb felezési idejük miatt, alkalmazásuk esetén a gyógyszer szórványos kihagyása is potenciálisan növelheti a stroke rizikóját (1, 17, 28). A komplex kezelési stratégiákhoz

tartozó adherenciaproblémák és a terápia elhagyásával jelentkező súlyos következmények fényében szükséges lehet a terápia leegyszerűsítése, napi egyszeri adagolása. Ezen vizsgálatok eredményei alapján azonban többnyire még a napi egyszeri adagolás esetében sem teljesen ideális az adherencia (76,3%–96,1%), amely alapján egyéb faktorok is befolyásolhatják a terápia iránti hűséget (25).

Az egyre idősödő OAC-cal kezelt populáció miatt a betegek ismerete jelentős mértékben hiányos vagy eltérő lehet az őket gondozó orvosokéhoz képest, ezáltal sok esetben a kezeletlen betegség következményeit felülírja a gyógyszer okozta mellékhatásoktól való félelem. Az OAC-ok hatásmechanizmusával kapcsolatos mellékhatása a különböző súlyosságú vérzéses szövődmények, amelyeknek a megítélése a betegek és orvosok által jelentősen különbözhet. A gyógyszeres terápia eredményességét az RCT-ben a nettó klinikai hatékonysággal jellemezhetjük, amely alapján az effektív terápia mellett kialakuló szövődmények arányát értékelhetjük. Ezzel ellentétben a betegek szempontjából a mellékhatások nem a klinikai hatékonyságot jellemzik és sokszor az orvosi szempontból jelentéktelennek ítélt szövődmény eredményezi a terápia iránti adherencia csökkenését. Előbbihez szintén hozzájárulhatnak a DOAC-ok alkalmazása mellett észlelt gasztrointesztinális és egyéb minor vérzések számának emelkedése, habár életet nem veszélyeztetőek (8). A kórházi ellátást igénylő major vérzéses szövődményekkel szemben a gyakoribb minor események esetén a betegek többnyire nem keresik fel gondozó orvosukat, ezáltal sokszor nem megfelelő információs csatornák alapján önkényes gyógyszer módosítás, akár elhagyás történik szakszerű javaslat nélkül. Mindezek az orvosi kontrollvizsgálatok fontosságára hívják fel a figyelmet. VKA alkalmazása mellett szükséges a rendszeres laboratóriumi ellenőrzés, szemben a DOAC-okkal, így azok választása esetén csökkenhet az orvos-beteg találkozások száma, amely hozzájárulhat a terápia iránti hűség csökkenéséhez (1). Mivel egyéb gyógyszerek adherenciája sem megfelelő, az OAC-kezeléshez társítható szövődményeken kívül egyéb faktorok is befolyásolhatják a terápia iránti hűséget (29). Miokardiális infarktuson átesett betegek esetében további befolyásoló tényezőként igazolódott a fiatalabb életkor, a szegénység, az alacsonyabb edukációs státusz, a dohányzás, illetve a betegségtől való aggódás, amelyek mind fennállhatnak OAC-terápia mellett is (30). Továbbá VKA-hoz képest a DOAC-ok jelentősen drágább ára is hozzájárulhat az adherencia csökkenéséhez. A betegek általános hangulati állapota is befolyásoló faktora az adherenciának, például az idegesség, a depresszió, a nyugtalanság, illetve a leterheltség negatív hatással lehet (31). Az RCT-ben igazolt adherencia nem teljes mértékben reprezentálja a mindennapi klinikai gyakorlatban észlelt gyógyszereszedési hűséget. Megítélésében segítségünkre lehetnek az úgynevezett való világ „real-word”



obszervációs vizsgálatok. Egy amerikai obszervációs vizsgálat eredményei alapján az OAC-ok közül az apixaban és a rivaroxaban esetében találták a legoptimálisabb perzisztenciát, velük szemben dabigatran szedők közt jelentkezett a legalacsonyabb mértékű perzisztencia. Apixaban mellett észlelt jelentős terápia iránti hűség tükrében nem a többszöri adagolás a fő befolyásoló faktora az adherenciának. Ezáltal a dabigatran esetében észlelt alacsony perzisztencia további tényezők fontosságára hívja fel a figyelmet. Vizsgálatainkban a kezelési adherencia szignifikáns prediktorként azonosították a korábban előforduló stroke-ot, a veseelégtelenséget, az új daganatos betegségeket, továbbá a legerősebb befolyásoló faktorként a major vérzéses szövődményeket találták (3, 32). Idős életkor, korábbi magas vérnyomás vagy PE előfordulása esetén pedig magasabb perzisztenciát észleltetek (3, 33). Idős betegek jobb adherenciáját több vizsgálatban is megerősítették (27, 34). Fontos azonban megjegyezni, hogy az 1 éves követési idő során apixaban esetében is csupán 57,3%-ban voltak a betegek hűségesek a terápiához, míg a dabigatran esetében csak 41,1%-ban (3). Egy norvég regiszterben, habár a DOAC-ok közötti trend megegyezett, sokkal alacsonyabb 1 éves perzisztenciát találtak, amely apixaban esetében is csak 30,8% volt (16). Közel hasonló eredmények igazolódtak további vizsgálatok esetében is (21, 33). *Ozaki et al.* 48 „real-world” vizsgálat bevonásával végzett metaanalízisében DOAC-ok esetében 67%-os adherenciát mutattak ki, hatóanyag csoportokra lebontva apixaban 71%, rivaroxaban 70%, illetve dabigatran esetében 60% igazolódott. Perzisztencia szempontjából apixaban 74%, rivaroxaban 72%, dabigatran 62%-ot mutatott. VKA-hoz képest apixaban és rivaroxaban szignifikánsan magasabb perzisztenciát eredményezett. Eredményeik alapján a terápia iránti hűség szempontjából még a legjobbnak minősített apixaban esetében sem érték el az optimális adherenciához tartozó 80% feletti arányt (1). A magyarországi viszonyokra a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő adatai alapján végzett obszervációs vizsgálat eredményei alapján kapunk betekintést. Ennek alapján az újonnan OAC-terápiát kapó betegek egyéves perzisztenciája DOAC-ok esetében 65,7%, amellyel szemben VKA-val kezelt betegek perzisztenciája csak 39% volt. DOAC-ok közül a rivaroxaban egyéves perzisztenciája volt a legmagasabb, azonban az is csak 65,7%-ot ért el (35). A „real-world” vizsgálatok eredményei alapján OAC iránti adherencia továbbra sem optimális, amely miatt jelentős beavatkozások szükségesek, hiszen az adherencia csökkenésével az RCT-k által igazolt hatásosság nem érvényesül, amely az iszkémiás szövődmények gyakoriságának emelkedésével jár.

A megfelelő gyógyszeres adherencia és ezáltal az optimális kezelés elérése és fenntartása az orvos és a beteg együttműködésén alapszik. Mint minden gyógyszeres terápia esetén, OAC-kezelés során is döntő

szerepe van az orvosi munkának és az egészségügyi rendszernek. Az RCT-k egyértelmű eredményei és a nemzetközi ajánlások összhangú javaslati mellett a gyógyszerek felírása jelentősen emelkedett (36). Az orvosi adherencia erősödésének eredményeként a 2005-ös évektől fokozatosan emelkedik az OAC-ok használata PF-fel kezelt betegek esetében. Európában és az Egyesült Királyságban az emelkedés több mint 50% volt, 2015 után pedig a világ legtöbb részén elérte a 60-75%-ot (31). A VKA-t fokozatosan felváltotta a DOAC-ok választása, így mára nagyjából 30%-ra csökkent a használata. VKA-választáshoz napjaink gyakorlatában több okból is sor kerülhet, a mechanikus műbillentyűn és a krónikus veseelégtelenségen kívül a DOAC-kezeléssel kapcsolatos kevés egyéni orvosi tapasztalat és a vérzéses szövődményektől való félelem is hozzájárulhat. A nemzetközi ajánlások egyértelmű javaslata mellett a DOAC-ok antidótumjainak kifejlesztésével és elérhetővé tételével tovább csökkenthető a VKA-t választó orvosok száma. További problémát jelent, hogy alkalmazásukra sokszor csak a DOAC-ok magasabb ára miatt kerül sor, amely kifejezettebben érinti az idős, nyugdíjas korosztályt (31). Állami támogatásuk emelésével jelentős javulás lenne elérhető (31). A DOAC-ok közötti választást befolyásoló faktorok jelenleg még nem teljességében feltártak, feltehetőleg egyes hatóanyagokkal kapcsolatos vizsgálati eredmények mellett számos egyéb faktor, például a jobb elérhetőség és hatékonyabb marketing is szerepet játszhat a jelenleg észlelhető különbségeket kialakításában. Norvég regiszterek adatai alapján a DOAC-ok közül az apixaban kerül leggyakrabban felírásra, amelyet rivaroxaban, majd warfarin, és dabigatran követ (16). Habár az eredmények javuló tendenciát mutatnak az évek során, mégis a betegek közel 30%-a továbbra sem részesül a nemzetközi ajánlásokban előírt terápiában, amely miatt továbbra is rendkívül magas stroke-rizikóval rendelkeznek. Annak ellenére, hogy a nemzetközi ajánlásoknak köszönhetően az OAC-terápia felírása jelentős mértékben javult, önmagában ez nem elegendő az effektív kezelés eléréséhez. Mint minden gyógyszeres kezelés során, ebben az esetben is az ellátás nélkülözhetetlen alappillére a terápia iránti megfelelő perzisztencia és adherencia. A szövődményektől való félelem, a negatív hiedelmek rontják a betegek együttműködését, amelyekkel szemben a terápiában való hit megerősíti a terápiás hűséget, viszont elérése jelentős feladatot jelent a klinikusok számára. OAC-terápia esetén a vérzéses szövődmények a kezelés hatásmechanizmusából származó mellékhatások, amelyek a terápia iránti hűséget jelentős mértékben befolyásolhatják. A várható nemkívánatos eseményekre való megfelelő felkészítés hozzájárulhat a velük kapcsolatos félelmek legyőzéséhez, ezáltal optimális adherencia eléréséhez (37, 38). OAC-kezelés esetén a terápia okozta szövődményeken kívül fontos figyelembe venni az adherenciát befolyásoló egyéb rizikófaktorok meglétét, amelyek

alapján személyre szabott kezelési protokoll felállítása szükséges. Amennyiben több faktor is fennáll, a részletesebb tájékoztatás, oktatás, illetve gyakoribb kontrollvizsgálatokkal fenntartható a megfelelő adherencia (39). Sok esetben azonban a túl sok információ is rossz adherenciát válthat ki, amelyből kifolyólag a személyre szabott tájékoztatás kulcsfontosságú (40). Érdemes továbbá a beteg hozzátartozóinak tájékoztatása is a kezelés fontosságáról, akik szintén kiemelt szerepet játszanak az adherencia megerősítésében (41). Annak ellenére, hogy VKA-val szemben DOAC-ok esetében a monitorizálás hiánya leegyszerűsíti a kezelést, a rendszeres orvos-beteg találkozás továbbra is szükséges a terápia iránti hűség fenntartása érdekében (41). A jelenlegi nemzetközi ajánlás alapján előre meghatározott időpontokban történjen, 75 éves kor felett javasolt 4 havonta, illetve 60-as kreatinin clearance (CrCl) alatt, a CrCl/10 érték adja a javasolt gyakoriságot. Ezen felül azonnali kontrollvizsgálat szükséges vérzéses szövődmények esetén és minden olyan esetben, amikor a vesefunkció romlása várható (41). A fiatalabb, elfoglalt, dolgozó korosztály esetében a gyógyszer egyes adagjának időnkénti kihagyása komoly problémát jelenthet, amely alapján akár a napi egyszeri adagolás, illetve telefonos applikációk, emlékeztetők jelentős segítséget nyújthatnak. Az idősebb betegeknek további segítséget nyújthatnak a gyógyszerrendező, gyógyszeradagoló-tartók használata (41). Mindezek alapján a gyógyszeres kezeléssel kapcsolatos döntéshozatal során központi szerepet kell adni a beteg igényeinek, amely által közös döntés meghozása szükséges (42).

## Következtetések

A megfelelő gyógyszeres kezelés nélkülözhetetlen a stroke hatékony megelőzése szempontjából, azonban a hatásos terápiához helyes adherencia is szükséges. Az adherenciát befolyásoló rizikófaktorokat, illetve a beteg igényeit szem előtt tartó személyre szabott terápia, rendszeres kontrollvizsgálatok, illetve betegoktatás és -tanácsadás szükséges a hosszú távon is eredményes terápia fenntartásához.

## Nyilatkozat

*A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését*

## Irodalom

1. Ozaki AF, Choi AS, Le QT, et al. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet] 2020 [cited 2022 Aug 3]; 13(3).

<https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005969>

2. Tomcsányi J, Salfer B, Nagy B. Régi és új orális antikoagulánsok hazai alkalmazása pitvarfibrillációban. *Orv Hetil* [Internet] 2017 Oct 1 [cited 2022 Oct 26]; 158(39): 1545–9. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30802>

3. Dhamane AD, Hernandez I, di Fusco M, et al. Non-persistence to Oral Anticoagulation Treatment in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation in the USA. *Am J Cardiovasc Drugs* [Internet] 2022 May 1 [cited 2022 Aug 2]; 22(3): 333–43. <https://doi.org/10.1007/s40256-021-00501-w>

4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* [Internet] 2021 Feb 1 [cited 2022 Aug 2]; 42(5): 373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>

5. Konstantinides SV, Meyer G, Bueno H, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* [Internet] 2020 Jan 21 [cited 2022 Aug 2]; 41(4): 543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>

6. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* [Internet] 2007 Jun 5 [cited 2022 Aug 3]; 146(12): 857–67. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>

7. Vranckx P, Valgimigli M, Heidbuchel H. The Significance of Drug-Drug and Drug-Food Interactions of Oral Anticoagulation. *Arrhythm Electrophysiol Rev* [Internet] 2018 Mar 1 [cited 2022 Aug 2]; 7(1): 55–61. <https://doi.org/10.15420/aer.2017.50.1>

8. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* [Internet] 2014 [cited 2022 Aug 3]; 383(9921): 955–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)

9. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* [Internet] 2011 Sep 15 [cited 2022 Aug 2]; 365(11): 981–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>

10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* [Internet] 2009 Sep 17 [cited 2022 Aug 2]; 361(12): 1139–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>

11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* [Internet] 2011 Sep 8 [cited 2022 Aug 2]; 365(10): 883–91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>

12. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* [Internet] 2013 Nov 28 [cited 2022 Aug 2]; 369(22): 2093–104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310907>

13. Loo SY, Dell'Aniello S, Huiart L, Renoux C. Trends in the prescription of novel oral anticoagulants in UK primary care. *Br J Clin Pharmacol* [Internet] 2017 [cited 2022 Aug 14]; 83(9): 2096–106. <https://doi.org/10.1111/bcp.13299>

14. Maura G, Billionnet C, Drouin J, et al. Oral anticoagulation therapy use in patients with atrial fibrillation after the introduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: findings from the French health-care databases, 2011–2016. *BMJ Open* [Internet] 2019 Apr 1 [cited 2022 Aug 14]; 9(4). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026645>

15. Komócsi A. Discontinuation of anticoagulant treatment: from clinical trials to medication persistence. *Curr Med Res Opin* [Inter-

- net] 2015 Oct 3 [cited 2022 Aug 2]; 31(10): 1841–4. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1086991>
16. Ghanima W, Schultze A, Donaldson R, et al. Oral Anticoagulation Therapy for Venous Thromboembolism in Norway: Time Trends and Treatment Patterns. *Clin Ther* [Internet] 2021 Jul 1 [cited 2022 Aug 2]; 43(7): 1179–1190.e3. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.04.017>
17. Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag* [Internet] 2015 Jun 24 [cited 2022 Aug 16]; 11: 967. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S84210>
18. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* [Internet] 2008 Apr [cited 2022 Aug 2]; 155(4): 772–9. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.12.011>
19. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med* [Internet] 2006 Sep 25 [cited 2022 Aug 2]; 166(17): 1842–7. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.17.1842>
20. Rivera-Caravaca JM, Esteve-Pastor MA, Roldán V, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: impact of non-adherence and discontinuation. *Expert Opin Drug Saf* [Internet] 2017 Sep 2 [cited 2022 Aug 3]; 16(9): 1051–62. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1351542>
21. Yao X, Abraham NS, Caleb Alexander G, Crown W, et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* [Internet] 2016 Feb 1 [cited 2022 Aug 2]; 5(2): 1–12. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003074>
22. Deshpande CG, Kogut S, Willey C. Real-World Health Care Costs Based on Medication Adherence and Risk of Stroke and Bleeding in Patients Treated with Novel Anticoagulant Therapy. *J Manag Care Spec Pharm* [Internet] 2018 May 1 [cited 2022 Aug 16]; 24(5): 430–9. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2018.24.5.430>
23. Casciano JP, Dotiwala ZJ, Martin BC, Kwong WJ. The costs of warfarin underuse and nonadherence in patients with atrial fibrillation: a commercial insurer perspective. *J Manag Care Pharm* [Internet] 2013 [cited 2022 Aug 16]; 19(4): 302–16. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2013.19.4.302>
24. Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, et al. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Arch Intern Med* [Internet] 2011 May [cited 2022 Aug 14]; 171(9): 814–22. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.495>
25. Coleman CI, Roberts MS, Sobieraj DM, et al. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin* [Internet] 2012 May [cited 2022 Aug 2]; 28(5): 669–80. <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.677419>
26. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* [Internet] 2001 [cited 2022 Aug 2]; 23(8): 1296–310. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(01\)80109-0](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(01)80109-0)
27. Laliberté F, Nelson WW, Lefebvre P, et al. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Adv Ther* [Internet] 2012 Aug [cited 2022 Aug 2]; 29(8): 675–90. <https://doi.org/10.1007/s12325-012-0040-x>
28. Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR, et al. Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* [Internet] 2014 May 6 [cited 2022 Aug 14]; 129(18): 1850–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA>
29. Fischer MA, Stedman MR, Lii J, et al. Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. *J Gen Intern Med* [Internet] 2010 Apr [cited 2022 Aug 19]; 25(4): 284–90. <https://doi.org/10.1007/s11606-010-1253-9>
30. Crowley MJ, Zullig LL, Shah BR, et al. Medication non-adherence after myocardial infarction: an exploration of modifying factors. *J Gen Intern Med* [Internet] 2015 Jan 1 [cited 2022 Aug 19]; 30(1): 83–90. <https://doi.org/10.1007/s11606-014-3072-x>
31. Lowres N, Giskes K, Hespe C, Freedman B. Reducing Stroke Risk in Atrial Fibrillation: Adherence to Guidelines Has Improved, but Patient Persistence with Anticoagulant Therapy Remains Sub-optimal. *Korean Circ J* [Internet] 2019 [cited 2022 Aug 3]; 49(10): 883–907. <https://doi.org/10.4070/kcj.2019.0234>
32. Hellfritzsch M, Grove EL, Husted SE, et al. Clinical events preceding switching and discontinuation of oral anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation. *Europace* [Internet] 2017 Jul 1 [cited 2022 Aug 3]; 19(7): 1091–5. <https://doi.org/10.1093/europace/euw241>
33. Salmasi S, Loewen PS, Tandun R, et al. Adherence to oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open* [Internet] 2020 Apr 8 [cited 2022 Aug 3]; 10(4). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034778>
34. Ross S, Walker A, MacLeod MJ. Patient compliance in hypertension: role of illness perceptions and treatment beliefs. *J Hum Hypertens* [Internet] 2004 Sep [cited 2022 Aug 14]; 18(9): 607–13. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001721>
35. Simonyi G, Paksy A, Várnai R, Medvegy M. Orális antikoagulánsal kezelt pitvarfibrilláló betegek terápiához való adherenciájának vizsgálata. *Orv Hetil* [Internet] 2020 May 1 [cited 2022 Oct 26]; 161(20): 839–45. <https://doi.org/10.1556/650.2020.31727>
36. Holt TA, Hunter TD, Gunnarsson C, Khan N, Cload P, Lip GYH. Risk of stroke and oral anticoagulant use in atrial fibrillation: a cross-sectional survey. *Br J Gen Pract* [Internet] 2012 Oct [cited 2022 Aug 14]; 62(603). <https://doi.org/10.3399/bjgp12X656856>
37. Zhao S, Zhao H, Wang X, et al. Factors influencing medication knowledge and beliefs on warfarin adherence among patients with atrial fibrillation in China. *Patient Prefer Adherence* [Internet] 2017 Feb 9 [cited 2022 Aug 19]; 11: 213–20. <https://doi.org/10.2147/PPA.S120962>
38. Pandya EY, Bajorek B. Factors Affecting Patients' Perception On, and Adherence To, Anticoagulant Therapy: Anticipating the Role of Direct Oral Anticoagulants. *Patient* [Internet] 2017 Apr 1 [cited 2022 Oct 10]; 10(2): 163–85. <https://doi.org/10.1007/s40271-016-0180-1>
39. Shore S, Ho PM, Lambert-Kerzner A, Glorioso TJ, Carey EP, Cunningham F, et al. Site-level variation in and practices associated with dabigatran adherence. *JAMA* [Internet] 2015 Apr 14 [cited 2022 Aug 17]; 313(14): 1443–50. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.2761>
40. Obamiro KO, Chalmers L, Lee K, et al. Adherence to Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: An Australian Survey. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* [Internet] 2018 Jul 1 [cited 2022 Aug 19]; 23(4): 337–43. <https://doi.org/10.1177/1074248418770201>
41. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Europace* [Internet] 2021 Oct 9 [cited 2022 Aug 19]; 23(10): 1612–76. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>
42. Brieger D, Amerena J, Attia J, et al. National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian Clinical Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation 2018. *Heart Lung Circ* [Internet] 2018 Oct 1 [cited 2022 Oct 10]; 27(10): 1209–66. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.06.1043>

# Direkt orális antikoaguláns kezelés billentyűhibák esetén: múlt-jelen-jövő

Kancz Sándor

Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Kancz Sándor, Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet,  
1096 Budapest, Haller utca 29.

E-mail: kancz.sandor6@gmail.com



A szerző  
video-összefoglalója



CH Live kerekasztal

Az alábbiakban áttekintjük, hogy a direkt orális antikoagulánsok milyen szerepet játszanak a valvularis betegek széles skálájának kezelésében, bemutatjuk, alkalmazásuk milyen adatokon nyugszik, jelenleg mit mondanak az idevágó ajánlások és mi várható még a jövőben ezen a téren.

**Kulcsszavak:** direkt orális antikoagulánsok (DOAC), billentyűhibák, pitvarfibrilláció

## Direct oral anticoagulant therapy in valvular heart disease: Past-Present-Future

In the following article we are about to summarize the role of the direct oral anticoagulants in the treatment of patients with valvular heart disease. We present the data their use and the current guidelines are based on, and give some future prospect about their potential role in this patient population.

**Keywords:** direct oral anticoagulants (DOAC) valvular heart disease, atrial fibrillation

## Bevezetés

A direkt orális antikoagulánsok (DOAC) megjelenése 2009 óta alapvetően befolyásolta az orális antikoaguláns terápia számos aspektusát. A négy nagy non-valvularis pitvarfibrillációban szenvedő betegekben végzett tanulmány (1–4) igazolta a DOAC-ok hatékonyságát és biztonságosságát warfarinnal szemben. Azóta azonban a pitvarfibrilláció terminológiája alapvetően megváltozott és az ESC 2020-ban publikált pitvarfibrillációval foglalkozó legutóbbi ajánlása (5) kifejezetten a non-valvularis pitvarfibrilláció kifejezés kerülését javasolja. Teszi mindezt azért, hogy felhívja a figyelmet arra, hogy ez a terminus technicus nem pontos, félrevezető, mintegy azt sugallva, hogy ha a pitvarfibrilláció bármilyen valvularis szívbetegséggel szövődne, az kizárja a beteget a DOAC-kezelés lehetőségéből. Ez a felvetés teljesen jogos mivel, ha áttekintjük a négy nagy vizsgálatba bevont betegek profilját ilyen szempontból, akkor az tapasztalható, hogy a 4 vizsgálatba bevontak

19%-ának (13 585 beteg) volt valamilyen fokú, típusú, natív vagy korigált billentyűhibája. A 4 nagy vizsgálat igazából csak abban értett egyet, hogy a középsúlyos és súlyos mitralis stenosis és a mechanikus műbillentyű-beültetés utáni állapot jelent abszolút kizárási kritériumot a valvularis betegségek közül (6). Ha részletesen áttekintjük a bevont valvularis betegek adatait, akkor a billentyűhibák megoszlása a következő (6, 7):

- Mitralis regurgitáció (közepesúlyos-súlyos): 10 633 beteg – 14,9%.
- Mitralis stenosis (csak enyhe): 324 beteg – 0,5%.
- Aortaregurgitáció (közepesúlyos-súlyos): 2559 beteg – 3,6%.
- Aortastenosis (közepesúlyos-súlyos): 1235 beteg – 1,7%.
- Tricuspidalis regurgitáció: 3303 beteg – 4,6%.
- Korábbi billentyűbeavatkozás (valvuloplasztika, billentyűmegtartó műtét, bioprotézis): 682 beteg – 1%.

A fentiekben részletezett adatok, valamint más, már elkészült egyéb vizsgálatok alapján mindenképpen indo-

kolt rögzíteni a DOAC-ok szerepét a valvularis betegek antikoaguláns kezelésében és mindenképpen szükséges áttekinteni a folyamatban lévő vizsgálatokat a jövő kihívásait illetően is ebben a betegcsoportban.

### **A DOAC-ok hatékonysága és biztonságossága valvularis pitvarfibrilláló betegekben (kivétel mitralis stenosis, mechanikus műbillentyű-implantáció utáni állapot)**

Ahogy azt a bevezetőben említettük a 4 nagy DOAC-vizsgálat 71 531 betegből 13 585-nek volt valamilyen középsúlyos vagy súlyos billentyűhibája vagy billentyűműtété, ez az összbeteg-populáció 19%-a. Döntő többségük mitralis regurgitációban szenvedett (10 633 beteg, a vitiumos betegek 78,2%-a).

A négy tanulmány tanúsága szerint a valvularis betegek idősebbek voltak, több vaszkuláris és non-vaszkuláris komorbiditással. Anamnéziséjükben több volt a stroke, a szisztémás embolizáció és a major vérzés. Ugyanakkor mindegyik tanulmány elemzése azt mutatta, hogy a primer hatékonysági végpont (stroke és szisztémás embolizáció) nem mutatott különbséget a non-valvularis és a valvularis betegek között (8–11). A major vérzések esetében sem mutatkozott különbség a két betegcsoportot illetően (8–11), ez alól az észlelet alól csak a Rocket-AF-tanulmány jelentett kivételt, amelyben a valvularis betegek között a rivaroxaban mellett szignifikánsan nagyobb volt a major vérzések aránya (19,8% rivaroxaban vs. 16,8% warfarin; HR = 1,25; 95%-os CI: 1,05–1,49) (9). Hogy ez a csak a Rocket AF-vizsgálatban mutatkozó különbség valódi probléma vagy a post hoc elemzés természetéből fakad nagy kérdés, az irodalomban ezt a kérdést biztosan megválaszoló adat nem található. A fenti hatékonysági és biztonságossági eredményeket nem befolyásolta a valvularis betegség fajtája. A négy alapvizsgálat fent ismertetett analízisei alapján bizonyíthatóan vehető, hogy a valvularis pitvarfibrilláló betegek ugyanolyan mértékű kedvező hatást nyerne a DOAC-kezelés által a warfarinkezeléssel szemben, mint non-valvularis társaik. Ezt elfogadva az European Society of Cardiology (ESC) aortastenoszisban, aortaregurgitációban és mitralis regurgitációban a DOAC-okat preferálja a warfarinnal szemben (I.A szintű ajánlás) (12). Az American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) idevágó ajánlása pedig a DOAC-okat a warfarin effektív alternatíváinak ismeri el ebben a betegcsoportban (I. A szintű ajánlás) (13).

### **Reumás szívbetegség – Mitralis stenosis**

A reumás szívbetegség még mindig több mint 33 millió embert érint világszerte elsősorban Afrikában, Ázsiában, Latin-Amerikában és a csendes-óceáni régióban. Évente 275 000 haláleset írható a betegség számlájá-

ra és a tünetes betegek 20%-ának van pitvarfibrillációja (14). Ebben a betegcsoportban randomizált vizsgálat az ilyen betegek antikoagulációját illetően nem állt korábban rendelkezésre. Ennek egyik oka az, hogy ahogy fentebb már tárgyalásra került a 4 alapvizsgálatban a középsúlyos-súlyos mitralis stenosis kizárási kritérium volt. Így jelenleg mindenki egyetért abban, hogy a középsúlyos-súlyos mitralis stenosisban a DOAC-kezelés egyértelműen kontraindikált. Így foglal állást a 2021-es EHRA-ajánlás is (15). Azt, hogy ez a billentyűhiba lehet-e mégis indikációs terület a DOAC-ok számára azt két tanulmány mégis megcélozta. Az Invictus-vizsgálat eredményét 2022-ben ismerhettük meg (16). A vizsgálat alaphipotézise az volt, hogy a pitvarfibrillációval szövődött reumás szívbetegség esetén rivaroxaban kezelés non-inferior a K-vitamin-antagonista kezeléshez képest. A vizsgálatba több mint 4565 beteg (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $\geq 2$ , a mitralis billentyű area  $\leq 2$  cm<sup>2</sup>, bal pitvari spontán echo kontraszt vagy bal pitvari thrombus) került be. A randomizáció során a betegek vagy 20 mg rivaroxabant (15 mg csökkent vesefunkció esetén) vagy K-vitamin-antagonista kezelést kaptak (INR: 2–3). A vizsgálat primer hatékonysági végpontja: stroke-szisztémás embolizáció – miokardiális infarktus – vaszkuláris halálozás (kardiális vagy non kardiális) – vagy ismeretlen okból bekövetkező halálozás kompozit végpontja. Primer biztonságossági végpont: Az International Society of Thrombosis and Haemostasis definíciója szerinti major vérzések gyakorisága. A tanulmány tanúsága szerint a rivaroxaban mellett szignifikánsan gyakrabban fordult elő a primer hatékonysági végpont (HR = 1,25; 95%-os CI: 1,1–1,41; p < 0,001). A komponensek közül szignifikánsan nagyobb volt a rivaroxaban csoport összhálózása (HR = 1,23; 95%-os CI: 1,09–1,40 p = 0,001) a hirtelen halál és a pumpafunkció elégtelenségére visszavezethető halálozás. Szignifikánsan több volt a rivaroxaban-csoportban a stroke (HR = 1,37; 95%-os CI: 1–1,89), elsősorban az iszkémiás stroke (HR = 1,53; 95%-os CI: 1,06–2,20). A két csoportban nem volt különbség az ISTH – major vérzésekben (HR = 0,76; 95%-os CI: 0,51–1,15; p = 0,18) A fatális vérzések gyakorisága alacsonyabb volt a K-vitamin-antagonista csoportban (4 vs. 15 beteg, HR = 0,29; 95%-os CI: 0,1–0,88). Mindezek alapján tehát azt mondhatjuk, hogy ebben a betegcsoportban továbbra is a K-vitamin-antagonisták a választandó orális antikoaguláns szerek. Ebben a betegcsoportban még folyamatban lévő vizsgálat a DAVID-MS-tanulmány, amely randomizált, prospektív nyílt (open label) vizsgálat, amelyben 686 középsúlyos és súlyos mitralis stenosisos beteget vontak be Kínában és Hong Kongban dabigatran vs. K-vitamin-antagonista elrendezésben (dabigatran 110/150 mg naponta 2× vs. K-vitamin-antagonista terápia INR: 2–3). A tanulmány a K-vitamin-antagonista kezeléshez képest a dabigatran hatékonyságát vizsgálja (noninferiority vizsgálat) stroke és szisztémás embolizáció alkotta primer hatékonysági végpontot illetően (17).

## Bioprotézis-implantáció

Mind a mai napig évente több mint 140 000 bioprotézis-implantáció történik világszerte. Az alap DOAC-vizsgálatokba relatíve kevés bioprotézises beteg került be (ENGAGE AF: 191 beteg az összpobláció 0,9%-a, ARISTOTLE: 120 beteg, az összpobláció 0,7%-a) (18, 19). Ezen betegek adatainak elemzése azt mutatta, hogy sem a hatékonysági sem pedig a biztonságossági végpontokat illetően nem volt különbség az alapvizsgálatok teljes populációjából nyert adatokhoz képest. A RIVER-vizsgálat (20) igazolta a rivaroxaban non-inferioritását K-vitamin-antagonista kezeléshez képest 1005 pitvarfibrilláló mitralis bioprotézises beteg esetében. Kardiovaszkuláris halálozás: (3,4% vs. 5,1%, HR = 0,65; 95%-os CI: 0,35–1,20), stroke (0,6% vs. 2,4%, HR = 0,25; 95%-os CI: 0,07–0,88), major vérzés (1,4% vs. 2,6%, HR = 0,54; 95%-os CI: 0,21–1,35). Egy nagyszabású, randomizált és obszervációs bioprotézises vizsgálatok adatait feldolgozó metaanalízis (6405 beteg) szerint a DOAC és a K-vitamin-antagonista csoport között nem volt különbség az összhála-lozásban (HR = 0,90; 95%-os CI: 0,77–1,05; p: 0,18). Ugyanakkor szignifikánsan alacsonyabb volt a major vérzések gyakorisága a DOAC-csoportban (HR = 0,66; 95%-os CI: 0,48–0,89; p: 0,006), míg a stroke vagy szisztémás embolizáció gyakorisága hasonló volt a két csoportban (HR = 0,72; 95%-os CI: 0,44–1,17; p: 0,18). A szerzők a közleményben oda konkludáltak, hogy a bioprotézises pitvarfibrilláló betegek esetében a DOAC-kezelés csökkenti a major vérzések előfordulását anélkül, hogy fokozódna a stroke és a szisztémás embolizáció előfordulási rátája (21). A bioprotézises pitvarfibrilláló betegek kezelésében a DOAC-terápia potenciális elfogadásának jelentős momentuma volt az ENGAGE AF-vizsgálatba bevont bioprotézises betegek adatainak elemzése, amely akkor a legnagyobb, előre meghatározott, randomizált, prospektív adatokon nyugvó alcsoport-analízis volt ebben a betegcsoportban (22). A stroke/szisztémás embolizáció primer hatékonysági végpont azonos volt az edoxaban mindkét dózisa és a warfarinterápia mellett (60 mg vs. warfarin HR = 0,37; 95%-os CI: 0,10–1,42; p=0,15, 30 mg vs. warfarin HR = 0,53; 95%-os CI: 0,16–1,78; p=0,31). A major vérzések aránya a 60 mg edoxaban vs. warfarin elemzésben hasonlóan bizonyult (HR = 0,50; 95%-os CI: 0,15–1,67; p: 0,26), míg szignifikánsan kisebb volt az edoxaban javára a 30 mg edoxaban vs. warfarin összevetésben (HR = 0,12; 95%-os CI: 0,01–0,95; p=0,045). Az eredmények alapján kimondható, hogy az edoxaban észszerű alternatívája lehet a warfarinnak ebben a populációban.

Bioprotézis-beültetés vagy billentyűmegtartó-plasztika után korai (<3 hónap) warfarin antikoaguláció javasolt. Az, hogy ebben a periódusban a DOAC-ok lehetnek-e biztonságos és hatékony alternatívája a warfarinnak nem eldöntött. Az ENAVLE-vizsgálat (23) célja a DOAC

(edoxaban) és K-vitamin-antagonista kezelés hatékonyságának és biztonságosságának összehasonlítása volt. A prospektív, randomizált, nyílt (open label) tanulmányban a műteti bioprotézis- és billentyűplasztika utáni első 3 hónapban edoxabanra vagy warfarinra randomizálták a betegeket. A primer hatékonysági kompozit végpontot a halálozás, klinikai tromboembóliás események vagy tünetmentes intrakardiális trombozisz gyakorisága alkotta. A primer biztonságossági végpont a major vérzések rátája volt. Az edoxaban mindkét végpontot illetően non-inferiornak bizonyult (hatékonysági végpont p <0,001 for non-inferioritás, biztonságossági végpont p <0,001 for non-inferioritás, annak ellenére, hogy a DOAC-csoportban nagyobb volt a vérzésráta 0,9% vs. 2,8%). A vizsgálat nettó kimenetét (primer hatékonysági végpont plusz major vérzés) illetően is igazolható volt az edoxaban non-inferioritása (p = 0,015 for non-inferiority). A fentiek alapján a szerzők szerint az edoxaban effektív és biztonságos alternatívája a warfarinterápiának az implantáció utáni első 3 hónapban bioprotézis- és billentyűmegtartó-műtét után. Az ENAVLE-vizsgálat eredményei összecsengenek a már említett RIVER-tanulmány (20) azon alcsoportjával, ahol a rivaroxabanterápiát a beültetés utáni első 3 hónapban kezdték el. Itt a halálozás, major kardiovaszkuláris események, a major vérzések közös végpontja szignifikánsan ritkábban fordultak elő, mint a K-vitamin-antagonista csoportban (6,4% rivaroxaban vs. 18,9% VKA, HR = 0,31; 95%-os CI: 0,12–,79). Ezek az adatok arra mutatnak, hogy megfontolandó lenne a posztoperatív első három hónapra is kiterjeszteni a DOAC-kezelést akár pitvarfibrilláció nélkül is, de ezt még a nagy nemzetközi ajánlások többsége nem tették magukévá.

## Mechanikus műbillentyű-implantáció

A Lancetben 2009-ben napvilágot látott adatok szerint a mechanikus műbillentyűvel élő betegek száma meghaladta a 4 000 000-ót és világszerte évente kb. 300 000 mechanikus műbillentyűt implantálnak (24). Nem csoda, hogy óriási érdeklődés előzte meg a DOAC-ok hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálatát ebben a populációban is. A RE-ALIGN- (25) vizsgálat volt az első nagy tanulmány, amely ezt a célt tűzte ki maga elé. A vizsgálati szer a dabigatran volt warfarinkontroll mellett, 405 mechanikus műbillentyűs beteg bevonását tervezték (aorta, mitralis egyaránt). A vizsgálatot azonban idő előtt le kellett állítani, mindössze 252 beteg bevonása után, mert mind az iszkémiás stroke, mind pedig a vérzésemes szövődmények megszorodtak a dabigatrancsoportban (iszkémiás stroke dabigatran 5% vs. K-vitamin-antagonista 0%, major vérzés dabigatran 4% vs. K-vitamin-antagonista 2%). Mindezek alapján nem volt meglepő az a konklúzió, hogy a dabigatran nem volt sem hatékony sem pedig biztonság-

gos a mechanikus műbillentyűs betegek esetében a stroke és szisztémás embólia kivédésében. Nem csoda, hogy ezek után a nemzetközi ajánlások egyöntetűen abszolút kontraindikálják (III. osztály) a DOAC-kezelést ebben a betegcsoportban (12, 13, 26). Sokan, sokszor diszkutálták, hogy vajon mi lehetett az oka a sikertelenségnek és, hogy vajon ezek az eredmények minden műbillentyű és minden DOAC esetében ugyanezt az eredményt adták volna. Röviden úgy foglalhatjuk össze az érveket, hogy a fenti tanulmány rossz időben vonta be a betegeket, nem a megfelelő DOAC-ot használta és nem a megfelelő mechanikus műbillentyűs betegeket tesztelte (26). A betegek 79%-a közvetlenül a műtét után vagy a korai posztoperatív szakban került a vizsgálatba, ezeknek volt a legrosszabb klinikai kimenetele. A vizsgálatban mitralis műbillentyűs betegek voltak és feltételezték, hogy a dabigatran az ezeknél a betegeknél fennálló, az aortapozíciónál jóval magasabb tromboembóliás rizikót nem tudta kivédeni. Valamint felmerült az is, hogy a megemelt dóziszú direkt trombininhibitor nem tudta a mechanikus műbillentyű által okozott fokozott trombogénitást ellensúlyozni, viszont az emelt dózis vezetett a több vérzéshez. A mechanikus műbillentyűs betegek csoportjában a PRO-ACT-Xa-vizsgálatot kísérte nagy érdeklődés mivel ez volt a másik nagy prospektív randomizált tanulmány, amelynek a tervezésénél igyekeztek a RE-ALIGN minden vélt vagy valós tanulságát figyelembe venni, másképpen fogalmazva optimális feltételeket teremteni. A vizsgálatba csak a legjobb tromboembóliás profillal bíró, modern, bileaflet, csak aortapozícióba a randomizáció előtt legalább 3 hónappal implantált On-X-billentyűt vagy ilyen billentyűt tartalmazó aortagraftot viselő, kb. 1000 beteget terveztek bevonni. A vizsgálatot úgy tervezték, hogy az apixaban esetleges non-inferioritását több mint 90%-os biztonsággal igazolhassa. A randomizáció szerint 2×5 mg apixaban vs. warfarin (INR: 2–3) volt a terápiás terv. Primer hatékonysági végpont: billentyűtrombózis és billentyűhöz kapcsolható tromboembólia. Primer biztonságossági végpont: major vérzés. A tervezett legrövidebb követési idő minden beteg esetében 2 év lett volna. A 2020 áprilisa óta futó vizsgálatot a DSMB (Data and Safety Monitoring Board) javaslatára 2022 szeptemberében leállították mivel az apixabancsoportban a stroke-hoz vezető thrombusképződés gyakoribb volt az apixabancsoportban és valószínűtlen, hogy a vizsgálat teljesítené a primer végpontját és csak további, potenciális rizikónak tennék ki a betegeket (29). Mindezek alapján megalapozottnak tűnik az a megállapítás, hogy a jelenleg érvényben lévő tiltó ajánlások (12, 13, 26) (III. osztályú ajánlás, abszolút kontraindikáció) tartósan érvényben maradnak és jó eséllyel a mechanikus műbillentyű-beültetés utáni állapot lesz a „szent tehén” ahova a DOAC-kezelés jelen formái nem tudnak betörni. Nagy kérdés, hogy a küszöbön álló XI-gátlók hoznak-e majd újdonságot ebben a betegcsoportban.

## Transzkatéteres aortabillentyű-implantáció – TAVI

Számos a DOAC- és K-vitamin-antagonista kezelést összehasonlító vizsgálat látott napvilágot TAVI-s betegek esetében. Egy részük egyéb orális antikoaguláns indikáció nélküli betegeket vizsgált, míg más részükben a TAVI mellett más indikáció is – gyakorlatilag paroxizmális vagy tartós pitvarfibrilláció – is fennállt. Ez utóbbi azért nagyon indokolt mivel a TAVI-s betegek pitvarfibrillációs terhelése igen nagy akár 30-50%-uk esetében igazolható a ritmuszavar és kb. 10-15%-ban alakul ki új keletű pitvarfibrilláció a poszt-TAVI időszakban, gyakran tünetmentesen és ez a ritmuszavar egyértelműen szignifikáns módon fokozza a poszt-TAVI időszakban a stroke valószínűségét (30). Számos, egymásnak ellentmondó eredményt szolgáltató obszervációs vizsgálat után nemrég látott napvilágot két prospektív, randomizált tanulmány eredménye ebben a kérdéskörben. Az ATLANTIS-vizsgálat az apixaban potenciális superioritását vizsgálta (31). 1500 sikeres TAVI-n átessett beteget randomizáltak (1:1) 2×5 mg apixabanra (2×2,5 mg csökkent vesefunkció mellett), illetve hagyományos kezelésre (standard of care: SOC). A betegeket két sztrátumba stratifikálták aszerint, hogy volt-e esetükben amúgy is indikációja orális antikoagulációnak. A SOC-os betegek vagy K-vitamin-antagonista kezelést (Sztrátum 1) vagy thrombocytagátló-kezelést kaptak (Sztrátum 2). A vizsgálat primer kompozit végpontjának (halálozás, stroke-TIA, miokardiális infarktus, szisztémás embolizáció, intrakardiális vagy billentyűtrombózis, mélyvénás trombózis, tüdőembólia, életet veszélyeztető, rokkantságot okozó, major vérzés incidenciája nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoportban (apixaban vs. SOC: 18,4% vs. 20,1%) (HR = 0,92; 95%-os CI: 0,73–1,16) (HR = 1,02; 95%-os CI: 0,68–1,05). Az eredményeket nem befolyásolta a kezelés vagy a sztrátumbeosztás (P interaction: 0,57). A primer biztonságossági végpont (major, rokkantságot okozó vagy életveszélyes vérzések kompozitja) sem mutatott érdemi különbséget a két csoport között (HR = 1,02; 95%-os CI: 0,72–1,44). Tehát az apixaban superioritása egyik csoportban sem igazolódott, de amit a vizsgálatból leszűrhetünk, hogy a fenti betegcsoportban észszerű alternatívája lehet a K-vitamin-antagonista kezelésnek ott, ahol orális antikoaguláns indikáció fennáll, ahol pedig ez nincs ott elég a thrombocytagátló-kezelés, sőt ez utóbbi csoportban hiába volt alacsonyabb a billentyű leaflet trombózis, az apixaban mellett (HR = 0,19; 95%-os CI: 0,08–0,46), ennek semmilyen klinikai előnye nem mutatkozott, sőt a csoportban emelkedett a nem kardiovaszkuláris halálozás incidenciája. A másik alapvető vizsgálat az ENVISAGE-TAVI AF-tanulmány (32), amely azt tesztelte, hogy az edoxaban non-inferior-e 1426 TAVI-n átessett pitvarfibrilláló beteg esetében a primer végpontokat illetően edoxaban 60 mg, 30 mg vs. K-vitamin-antagonista (INR 2–3). Primer

hatékonysági végpont: összhalálozás, miokardiális infarktus, iszkémiás stroke, szisztémás tromboembólia, billentyűtrombózis, major vérzés. Primer biztonságosági végpont: major vérzés.

A primer hatékonysági végpontot illetően igazolódott az edoxaban non-inferioritása (HR = 1,05; 95%-os CI: 0,85–1,31;  $p = 0,01$  for non-inferiority). A biztonságosági végpont esetén viszont nem lehetett ezt igazolni, az edoxabancsoportban több volt a major vérzés incidenciája (HR = 1,40; 95%-os CI: 1,03–1,9;  $p = 0,93$  for non-inferiority). A vérzés excesszus egyértelműen a gasztrointesztinális vérzések nagyobb gyakoriságára volt visszavezethető, olyan betegeknél akik thrombocytagátlót is szedtek az orális antikoaguláns kezelés mellé. Miután a TAVI-s betegeknél rutinszerűen ez a kombináció nem szükséges, így feltehetően ennek a problémának jelentősége is csökkeni fog. A POPULAR TAVI B-kohortjának eredménye egy nagyon fontos kérdést tisztázott (32). A vizsgálat ezen kohortjában 326 orális antikoaguláns indikációval rendelkező TAVI-s beteget randomizáltak antikoaguláns + clopidogrel, illetve antikoaguláns és placebo csoportokba 3 hónapig. Az antikoaguláns természete nem volt előre meghatározva, a betegek 30%-a NOAC-ot kapott. A vizsgálat eredménye szerint a vérzéses események incidenciája szignifikánsan csökkent (HR = 0,63; 95%-os CI: 0,43–0,90;  $p = 0,01$ ) a csak antikoagulánst kapó csoportban anélkül, hogy az iszkémiás események (kardiovaszkuláris halálozás, iszkémiás stroke, miokardiális infarktus kompozit végpontja) gyakorisága megnőtt volna (13,4% vs. 17,3%, 95%-os CI for non-inferiority; HR = 0,77; 95%-os CI for superiority: 0,46–1,31). Mindezek alapján azt mondhatjuk, hogy pitvarfibrilláló TAVI-s betegek esetében rutinszerűen nincs szükség társuló thrombocytagátlásra. A folyamatban lévő AVATAR-tanulmány ugyanezt a kérdést járja körbe csak itt aspirin a thrombocytagátló szer (34). Jelen adatok szerint olyan TAVI-s betegek esetében, akiknek élethossziglani antikoaguláns indikációjuk van jelenleg DOAC és warfarin is választható, kiegészítő thrombocytagátlásnak pedig létjogosultsága nincs az ATLANTIS, ENVISAGE-TAVI-vizsgálat és a POPULAR TAVI B-kohort eredményeivel összehangban (I. osztály B-szint) (12, 13). Megfigyeléses vizsgálatok hívták fel a figyelmet a TAVI-s betegek között is kimutatható klinikai tünetet nem okozó billentyűtrombózisra. Kérdés volt, hogy ezeket ki lehet-e védeni például DOAC-kezeléssel és hogy ez vezet-e klinikai előnyhöz. Erre a kérdésre adott választ a már említett ATLANTIS-tanulmány Sztrátum 2-je (31), illetve a GALILEO-vizsgálat, ahol az akkor még TAVI esetén rutinszerűen alkalmazott kettős thrombocytagátlás vs. 10 mg rivaroxaban plusz aspirincsoportokra randomizáltak az antikoagulációs indikációval nem rendelkező TAVI-s betegeket, majd a 90. nap után aspirin és 10 mg rivaroxaban monoterápiára váltottak. A vizsgálatot idő előtt abba kellett hagyni, mert annak ellenére, hogy a rivaroxaban alapú terápia mellett a szubklinikus

billentyűthrombusok gyakorisága jelentősen csökkent (rivaroxaban 2,1%, thrombocytagátlás 10,9%; abszolút rizikókülönbség 8,8%, 95% CI: 1,9–16,5%), ugyanakkor markánsan nőtt a major vérzés rizikója (HR = 1,50; 95%-os CI: 0,95–2,37) valamint az összhalálozás és tromboembólia közös végpontjának gyakorisága is (HR = 1,35; 95%-os CI: 1,01–1,81) (34, 35).

## Következtetések

Hosszú út vezetett el a 4 alapvető non-valvularis pitvarfibrillációs vizsgálatról napjainkig, amikor is a valvularis betegek széles körében már polgárjogot nyert a DOAC-terápia. Számos, a fentiekben részletezett ismeret alapján kristályosodott ki mikor előnyös ez a kezelés, mikor ésszerű alternatívája a K-vitamin-antagonistáknak és mikor nem jelent pluszt a rutinkezeléshez képest (TAVI-s betegek orális antikoaguláns indikáció nélkül). Bár vannak még tanulmányok folyamatban (reumás mitralis stenosis – ADAM MS-tanulmány, AVATAR-vizsgálat) de azt nagy valószínűséggel elmondhatjuk, ezek alapvetően nem befolyásolják majd a mostani ajánlásokat és mindössze két abszolút kontraindikáció marad valvularis betegek közt a jövőben, a reumás mitralis stenosis és mechanikus műbillentyű-beültetés utáni állapot.

## Nyilatkozat

*A szerző kijelenti, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.*

## Irodalom

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Steering Committee. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>
4. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–2104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>
5. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42: 373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
6. Fanaroff, Vora AN, Lopes RD. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with valvular heart disease *European Heart Journal Supplements* (2022) 24 (Supplement A), A19–A31. The



- Heart of the Matter <https://doi.org/10.1093/eurheartj/uaab151>
7. Gregory YH, Lip Jean Philippe Collet, Raffaele de Caterina, et al. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Associated with Valvular Heart Disease: Executive Summary of a Joint Consensus Document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, Endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE): *Thromb Haemost* 2017; 117(12): 2215–2236. <https://doi.org/10.1160/TH-17-10-0709>
  8. Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: the RE-LY trial. *Circulation* 2016; 134: 589–598. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020950>
  9. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, et al. Steering Committee & Investigators. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 3377–3385. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu305>
  10. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, et al. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *Circulation* 2015; 132: 624–632. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014807>
  11. De Caterina R, Renda G, Carnicelli AP, et al. Valvular heart disease patients on edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1372–1382. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.031>
  12. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. ESC/EACTS. Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2021; ehab395. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>
  13. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circ Am Heart Assoc* 2021; 143: e72–e227. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000932>
  14. Liesl J. Zuñhike, MB ChB DCH FCPaed Cert Card MPH FESC PhD Andrea Beaton, Mark E. Engel, Hons, et al. Group A Streptococcus, Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Epidemiology and Clinical Considerations. *Curr Treat Options Cardio Med* 2017; 19: 15. <https://doi.org/10.1007/s11936-017-0513-y>
  15. Jan Steffel, Ronan Collins, Matthias Antz, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021; 23: 1612–76. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>
  16. Stuart J. Connolly, Ganesan Karthikeyan, Mpiko Ntsekhe, et al. Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease-Associated Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2022; 387: 978–988. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2209051>
  17. Zhou M, Chan EW, Hai JJ, et al. Protocol, rationale and design of Dabigatran for Stroke PreVention In Atrial Fibrillation in Moderate or Severe Mitral Stenosis (DAVID-MS): a randomised, open-label study. *BMJ Open* 2020; 10: e038194. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038194>
  18. De Caterina R, Renda G, Carnicelli AP, et al. Valvular heart disease patients on edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1372–1382. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.031>
  19. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, et al. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *Circulation* 2015; 132: 624–632. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014807>
  20. Guimaraes HP, Lopes RD, de Barros e Silva PGM, et al. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve. *N Engl J Med* 2020; 383: 2117–2126. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029603>
  21. Yokoyama Y, Briasoulis A, Ueyama H, et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and bioprosthetic valves: a meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.07.034>
  22. Anthony P. Carnicelli, Raffaele De Caterina, et al. Edoxaban for the Prevention of Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation and Bioprosthetic Valves. *Circulation* 2017; 135: 1273–1275. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026714>
  23. Chi Young Shim, MD, PhD, Jiwon Seo, MD, Young Jin Kim, MD, PhD. Efficacy and safety of edoxaban in patients early after surgical bioprosthetic valve implantation or valve repair: A randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021; 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.01.127>
  24. Sun JCJ, Davidson MJ, Lamy A, Eikelboom JW. Antithrombotic management of patients with prosthetic heart valves: current evidence and future trends. *Lancet* 2009; 374: 565–576. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60780-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60780-7)
  25. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369: 1206–1214. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300615>
  26. Jan Steffel, Ronan Collins, Matthias Antz, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace* 2021; 23: 1612–1676. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>
  27. Aimo A, Giugliano RP, De Caterina R. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for mechanical heart valves. *Circ Am Heart Assoc* 2018; 138: 1356–1365. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035612>
  28. Oliver K. Jawitz, MD MHS, a,b Tracy Y. Wang, MD MHS MSc, a Renato D. Lopes, MD PhD, et al. Rationale and design of PROACT Xa: A randomized, multicenter, open-label, clinical trial to evaluate the efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with a mechanical On-X Aortic Heart Valve. *Am Heart J* 2020; 227: 91–9. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.06.014>
  29. Artivion press release ATLANTA, Sept. 23, 2022 /PRNewswire/
  30. Vincent Auffret, MD, MSc, a,b Ander Regueiro, MD, a María Del Trigo, MD. Predictors of Early Cerebrovascular Events in Patients With Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.065>
  31. Jean Philippe Collet, Eric Van Belle, Holger Thiele, et al. Apixaban vs. standard of care after transcatheter aortic valve implantation: the ATLANTIS trial. *European Heart Journal* 1 August 2022; 43(29): 2783–2797. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac242>
  32. Van Mieghem NM, Unverdorben M, Hengstenberg C, et al. Edoxaban versus vitamin K antagonist for atrial fibrillation after TAVR. *N Engl J Med* 2021; 385: 2150–2160. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111016>
  33. Vincent J. Nijenhuis, MD, Jorn Brouwer, MD, Ronak Delewi, et al. Anticoagulation with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *N Engl J Med* 2020; 382: 1696–1707. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915152>
  34. Dangas GD, Tijssen JGP, Wo“hrle J, et al. GALILEO Investigators. A controlled trial of rivaroxaban after transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2020; 382: 120–129. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911425>
  35. De Backer O, Dangas GD, Jilaihawi H, et al. GALILEO-4D Investigators. Reduced leaflet motion after transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2020; 382: 130–139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911426>

# A tromboembóliás események kockázata és megelőzése COVID-19 betegségben

Nagy-Kardos Cintia<sup>1</sup>, Tihanyi László<sup>1</sup>, Veress Gábor<sup>1</sup>,  
Merkely Béla<sup>2</sup>, Aradi Dániel<sup>1, 2</sup>



A főszerkesztő  
video-összefoglalója

<sup>1</sup>Állami Szívkórház, Balatonfüred

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

Levelezési cím

Dr. Nagy-Kardos Cintia, e-mail: cintikardos@gmail.com

COVID-19-betegeknél a betegség súlyosságától függően jelentős arányban fordulhatnak elő artériás és vénás tromboembóliás események, amelyek a fertőzés magas mortalitásáért is felelősek. A tromboembóliás események gyakorisága meghaladja más vírusinfekciók (pl. influenza) kapcsán észlelt arányokat. A SARS-CoV-2 koronavírus és az immunválasz jelentős prokoaguláns szerepét hangsúlyozva a szakirodalom önálló COVID coagulopathiáként említi a kialakult véralvadási zavart, amelynek megelőzése nagy kihívást jelent a napi gyakorlatban. Szerencsére nemzetközi adatok alapján a folyamatosan mutálódó vírus új variánsai az omikron-változattól kezdve szelídebb betegséget és kisebb tromboembóliás kockázatot jelentenek, de kérdéses, hogy ez a kockázat a jövőbeli variánsok mellett miként alakul. Jelen tanulmány célja, hogy összegezze a COVID-coagulopathia jellemzőit és patofiziológiai hátterét, valamint bemutassa azokat a klinikai vizsgálati eredményeket, amelyeket ezen szövődmények kivédése céljából végeztek, kiemelve az antikoaguláns és vérlemezkegátló kezelés lehetséges jelentőségét.

**Kulcsszavak:** COVID-19, tromboembólia, antitrombotikus terápia, vérlemezkegátlás, antikoaguláns kezelés

## Risk and prevention of thromboembolic events in COVID-19 disease

Depending on the severity of the disease, a significant proportion of arterial and venous thromboembolic events may occur in COVID-19 patients, which are also responsible for the high mortality of the infection. The prevalence of thromboembolic events exceeds the prevalence that can be seen in other viral infections (e.g. influenza). Emphasizing the significant procoagulant activity of the SARS-CoV-2 coronavirus and the immune response in the development of the coagulation disorder, the medical literature refers it as an independent COVID-coagulopathy, the prevention of which is a great challenge in daily practice. Fortunately, based on international data, the new variants of the constantly mutating virus, starting with the omicron variant, mean a milder disease and a lower risk of thromboembolism, but it is questionable how this risk will develop with future variants. The purpose of the review is to summarize the characteristics and pathophysiological background of the COVID-coagulopathy, as well as to present the results of clinical studies that have been performed to prevent these complications, highlighting the possible importance of anticoagulant and antiplatelet treatment.

**Keywords:** COVID-19, thromboembolism, antithrombotic therapy, antiplatelet therapy, anticoagulant treatment

A COVID-19 egy leginkább cseppfertőzéssel terjedő betegség, amelyet 2019 decemberében jelentettek először Wuhan tartományban, Kínában. A COVID-19-et a SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), egy egyszálú RNS béta-koronavírus okozza (1), amely az angiotenzinkonvertáló enzim-2 (ACE2) receptoron keresztül jut be a sejtekbe és ott replikálódik (2). A megbetegedések halmozott előfordulása miatt a WHO 2020 márciusában jelentette be a világjárvány kialakulását. 2022. szeptember 28-ig 613 410 796 igazolt esetet jelentettek és 6 518 749 esetben volt halálos kimenetelű a betegség, amely 1%-os mortalitást jelent (3). A betegség jelentősen aluldiagnosztizált, emiatt a valós halálozási arány ennél lényegesen alacsonyabb lehet, de így is egy magas mortalitású vírusfertőzésnek tekintendő. A SARS-CoV-2-t elsősorban légúti kórokozóként tartották számon, mára azonban már világossá vált a széles skálán mozgó tüneteknek köszönhetően, hogy sok esetben szisztémás betegségről van szó.

A pandémia kezdete óta számos vírusvariáns jelent meg a mutációk miatt, amelynek eredményeként a tünetek és a kórlefordulás is jelentősen változott (4). 2022 év végén az omikron-BA1 és -BA2 variánsai a dominánsak a WHO-klasszifikáció aggodalomra okot adó (VOC) csoportjában, a korábbi alfa-, béta-, gamma- és delta-variánsok deeszkalálódtak (5). Számos obszervációs tanulmány monitorozza a pandémia első hónapjai óta a betegség tünetprofilját, amelyek eredményei alátámasztják azokat a klinikai tapasztalatokat, miszerint a kezdeti vírusvariánshoz képest az omikronvariáns enyhébb lefolyású betegséget eredményez, kisebb hospitalizációs rátával és alacsonyabb össz mortalitással (6, 7).

## Tromboembóliás szövődmények COVID-19 betegségben

Már a pandémia elején megjelent retrospektív, majd prospektív tanulmányok feltételezték az összefüggést a COVID-19 és a trombotikus kardiovaszkuláris szövődmények között, ám ezen vizsgálatok eredményei meglehetősen inkonzisztensek voltak, 15% és 85% közötti előfordulási gyakoriságokról számoltak be (1. táblázat). Ennek a nagyfokú szórásnak több oka is lehetett, például a különböző tanulmányokban alkalmazott eltérő diagnosztikus algoritmus, a kiválasztott betegpopuláció kis méretéből adódó torzítás, vagy a vizsgálatokba vont páciensek tüneteinek eltérő súlyossága (kritikus állapotú, intenzív osztályon kezelt vs. nem kritikus állapotú) (8).

*Klok és munkatársai* 2020 júliusában egy 184 COVID-19-fertőzött, intenzíven kezelt beteget követő obszervációs tanulmányban a tromboembóliás szövődményeket illetően 31%-os előfordulási arányt találtak. A leggyakoribb trombotikus komplikáció a pulmonalis embólia volt, amely 25 beteget érintett a vizsgált populációban (9). Egy 1988 beteg adatait elemző korai metaanalízis kap-

csán COVID-19-fertőzött betegekben a vénás tromboembóliás szövődmények prevalenciája közel 30% volt, mélyvénás trombózis a betegek 20%-ában, pulmonalis embólia 18%-ában fordult elő (10). *Cor-don-Cardo és munkatársai* a COVID-19-et komplex, progresszív mivolta miatt szakaszokra osztották (staging), a staging során objektív klinikai és molekuláris kritériumok alapján mérik a betegség progresszióját és súlyosságát. Ez alapján a Stage IV-et elérő betegeknél magasabb mortalitási rátát tapasztaltak a mikro- és makrovaszkuláris fokozott vérrögképződés miatt (11). 2020. március és 2021. márciusa között 374 244 COVID-19-fertőzött adatait elemző angol tanulmányban a vénás tromboembólia a betegek 4,6%-ánál került diagnosztizálásra. Ezen betegek 86%-ának pulmonalis embóliája volt (12). *Vincent Lo Re és munkatársai* az egyik legnagyobb elemszámú retrospektív kohorsz vizsgálatban az artériás és a vénás tromboembólia 90 napos kockázatát vizsgálták a COVID-19-fertőzéssel kórházba került betegeknél a COVID-19-vakcinák rendelkezésre állása előtt és alatt, és ezt hasonlították össze az influenza miatt kórházba került betegek körében észlelt kockázattal. A vizsgálatban 8269 influenza miatt hospitalizált beteg adatát vetették össze 41 443 COVID-19 miatt hospitalizált beteg eredményével a vakcina előtti időszakból és 44 194 COVID-19-beteg adatával a vakcináció elérhetősége alatti időszakból. A vénás tromboembóliák 90 napos előfordulási aránya influenzásoknál 5,3%, COVID-19-betegeknél a vakcina előtt 9,5%, és a vakcina alatt 10,9%-os volt. Az influenzás betegekkel összehasonlítva a vénás tromboembólia relatív kockázata a kiegyensúlyozott elemzésben 60%-kal magasabb volt a COVID-19-ben szenvedő betegeknél a vakcina rendelkezésre állása előtt (HR = 1,60 [95% CI: 1,43–1,79]) és 89%-kal magasabb az oltás elérhetősége alatt (HR = 1,89 [95% CI: 1,68–2,12]); azaz az oltás nem befolyásolta a magasabb kockázatot. Ugyanakkor a szerzők nem találtak különbséget az artériás tromboembóliás szövődmények tekintetében a három csoport között (13).

A COVID-19-fertőzés akut szakát követheti egy második fázis, amelyet az úgynevezett posztakut COVID-szindróma (PACS) képez. A PACS-on belül két szakaszt különítenek el: az akut fertőzést követő 4–12 hét közötti szubakut vagy tünetes COVID-19-et és a 12 héten túl is perzisztáló tünetekkel jellemzett krónikus vagy poszt-COVID-szindrómát (14). Korán felismerésre került, hogy a tromboembóliás szövődmények megjelenésével az akut fertőzés lezajlását és a kórházi elbocsátást követően is számolni kell. A CORE-19 volt az egyik első és legnagyobb elemszámú prospektív regiszter, ami 2020 márciusától májusáig tartó időszakban 4906 COVID-19 miatt hospitalizált beteget követett átlag 92 napon keresztül a kórházi elbocsátást követően. A kórházi távozás után tromboprofilaxis az esetek 13,2%-ában került felírásra. Eredményeik alapján a vénás tromboembóliák gyakorisága 1,55%, az artériás trom-

1. TÁBLÁZAT. Tromboembóliás szövődmények gyakorisága COVID-19-fertőzött betegekben

Szerzők	Vizsgálat éve	Betegszám	Betegtípus	Megfigyelés időszaka	Vénás tromboembóliák előfordulása	Artériás tromboembóliák előfordulása
Klok és mtsai	2020	184	Intenzív osztályon kezelt súlyos COVID-19-fertőzöttek	Kórházi kezelés során	MVT/PE: 27%	Stroke: 3,7%
Helms és mtsai	2020	150	Intenzív osztályon kezelt súlyos COVID-19-fertőzöttek	Kórházi kezelés során	MVT/PE: 43%	Stroke: 2%
Poissy és mtsai	2020	107	Intenzív osztályon kezelt súlyos COVID-19-fertőzöttek	Kórházi kezelés során	MVT/PE: 20,6%	NA
Middeldorp és mtsai	2020	74	Intenzív osztályon kezelt súlyos COVID-19-fertőzöttek	Kórházi kezelés során	MVT/PE: 39%	NA
Melazzini és mtsai	2020	259	Hospitalizált középsúlyos-súlyos COVID-19-fertőzöttek	Kórházi kezelés során	MVT: 8,1% PE: 1,5%	NA
Cui és mtsai	2020	81	Intenzív osztályon kezelt súlyos COVID-19-fertőzöttek	Kórházi kezelés során	MVT/PE: 25%	NA
Litijos és mtsai	2020	26	Intenzív osztályon kezelt súlyos COVID-19-fertőzöttek	Kórházi kezelés során	MVT/PE: 69%	NA
Mao és mtsai	2020	214	Hospitalizált középsúlyos-súlyos COVID-19-fertőzöttek	Kórházi kezelés során	NA	Stroke: 5,7%
Lodigiani és mtsai	2020	388	Hospitalizált középsúlyos-súlyos COVID-19-fertőzöttek	Kórházi kezelés során	MVT/PE: 21%	Stroke: 2,5% ACS/MI: 1,1%
Bilaloglu és mtsai	2020	3334	COVID-19 miatt hospitalizált betegek	Kórházi kezelés során	MVT: 3,9% PE: 3,2%	Stroke: 1,6% MI: 8,9%
Lalor és mtsa	2020	1125	Hospitalizált COVID-19-fertőzöttek	Kórházi kezelés során	PE: 2,8%	MI: 1,3% Stroke: 0,26%
Bozóky és mtsai	2020–2021	1590	Pneumónia miatt hospitalizált COVID-19-fertőzöttek	Kórházi kezelés során	MVT: 13% PE: 17%	NA
Jurin és mtsai	2020–2021	4014	COVID-19 miatt hospitalizált betegek	Kórházi kezelés során	MVT: 2,1% PE: 3,6%	Stroke: 2,8% MI: 1,7%
Komagamine és mtsai	2020–2021	1116	COVID-19 miatt hospitalizált betegek	Kórházi kezelés során	MVT: 0% PE: 0,1%	Stroke: 0,3% MI: 0%
Giannis és mtsai	2020	4906	COVID-19 miatt hospitalizált betegek	Kórházi elbocsátást követő átlag 92 napos időszak	VTE: 1,55%	ATE: 1,71%

boembóliák száma 1,71%, az ösztörtalitás 4,83% volt. A primer végponti események rizikóját az antikoaguláns terápia 46%-kal csökkentette (15). Mindezek az eredmények azt igazolják, hogy a COVID-19-megbetegedés korai (pre-omikron) szakaszában igen jelentős kockázatonövekedést lehetett megfigyelni a tromboembóliás szövődmények tekintetében, amely események jelentősen hozzájárulhattak az észlelt magas mortalitáshoz. Ezen események annál magasabb arányban jelentek meg, minél súlyosabb és disszemináltabb volt a COVID-19-megbetegedés; intenzív osztályos kezelés alatt álló esetekben gyakor-

latilag az intenzíves napok számával arányos, lineáris kapcsolatot figyeltek meg a szövődmények jelentkezésében, de a fokozott kockázat a betegek kórházi hazabocsátását követő 1-3 hónapban is magas maradt (1. táblázat).

### A protrombotikus állapot patofiziológiája: COVID-coagulopathia

Amikor a COVID-19-asszociált tromboembóliás események pontos patofiziológiai magyarázatát keressük,

a trombózisok kialakulásához hozzájáruló tényezők *Virchow* által leírt triászát kell szem előtt tartanunk: az endothelsérülést és diszfunkciót, a stasist és a hypercoagulabilitást. Számos tanulmány hangsúlyozza, hogy a COVID-19 az endothel betegsége, az endothelium a SARS-CoV-2 támadásának egyik fő célpontja. Az érsérülés létrejöhet az endothelsejtek direkt vírusinváziója, illetve indirekt gyulladásos mechanizmusok által. Az endothel- és az intercelluláris junkciók károsodása révén felszínre kerül a subendothelialis mátrix, ami kollagént és szöveti faktort tartalmaz. Ez aktiválja a koagulációs kaszkádot, ami fokozott vérrögképződéshez vezet (16). Az endothelsérülés mellett direkt hypercoagulabilitást írtak le számos betegben autoantitestek megjelenése és antifoszfolipid-szindróma kialakulása mellett (17). Emellett a COVID-19-hez társuló coagulopathiában a protrombotikus hatások közvetítésében a trombocyttaaktiváció is szerepet játszik. A vérlemezkék két különböző mechanizmuson keresztül aktiválódhatnak: egy, a gyulladás által közvetített nonspecifikus útvonalon és a SARS-CoV-2-specifikus receptorán keresztül. A SARS-CoV-2 azáltal fertőzi meg a gazdasejteket, hogy a spike protein kötődik az angiotenzin-konvertáló enzim-2 (ACE2) receptorhoz. Ez a receptor többek között alveoláris hámsejteken, enterocytákon, monocytákon/makrofágokon, és vaszkuláris endothelsejteken expresszálódik, de jelentős számban van jelen vérlemezkéken is. *Zhang és munkatársai* egy elegáns tanulmányban igazolták, hogy a specifikus vérlemezke-aktiváció a SARS-CoV-2 spike proteinjének a trombocytta ACE2-receptorhoz történő kapcsolódása révén jön létre (18). A fent részletezett változások összességében hozzájárulnak a COVID-19 protrombotikus állapotának kialakulásához, amelyek mind mikrovaszkuláris, mind makrovaszkuláris tromboembóliás szövődmények formájában jelenhetnek meg, és a magas kockázat miatt jogos az önálló COVID-coagulopathia említése (19). A vírus-specifikus hatásokon túl ugyanakkor a COVID-19-asszociált coagulopathia tagadhatatlanul összefügg az intenzív osztályos ellátás iatrogén következményeivel, ágyhoz kötöttséggel, centrális kanülök jelenlétével, súlyos hypoxiával és a kiterjedt gyulladásos válasszal, amely miatt a szövődmények nagyobb arányban jelentkeznek a betegség súlyosságának fokozódásával az intenzív osztályos ellátást igénylő kritikus állapotú betegekben.

### Tromboembóliás prognosztikai markerek COVID-19-betegekben

A véralvadási zavar jelentőségét hangsúlyozza, hogy számos véralvadási és vérlemezke-funkciót jellemző biomarker nagyon szoros összefüggését igazolták a mortalitással. *Zhang és munkatársai* által 343 beteg bevonásával készült tanulmányban a D-dimer-szint meghatározásával (optimális cut-off 2,0 µg/ml) a

COVID-19-fertőzött betegek kórházon belüli mortalitását 93%-os szenzitivitással és 83%-os specificitással tudták megjósolni. Azon betegeknél, akiknek D-dimer-szintje magasabb volt 2 µg/ml-nél, magasabb mortalitással kellett számolniuk. Eredményeik alapján a D-dimer-szint mérésével hatékonyan előre tudták jelezni a fertőzöttek kórházi halálozását (20). Egy 191 beteg bevonásával készült retrospektív, multicentrikus kohorsz tanulmányban a betegek laborparamétereit vették össze a mortalitással. A hsTropI, a szérumferritin, az LDH- és az IL-6 szintje mellett a D-dimer emelkedése egyértelműen összefüggött a betegség súlyosbodásával és a magasabb mortalitási kockázattal (21). Korán megfigyelték, hogy a COVID-19-fertőzöttekben gyakran fordul elő thrombocytopenia is. *Yang és munkatársai* 1476, COVID-19 miatt hospitalizált beteg adatait vizsgálták annak eldöntésére, hogy a vérlemezkeszám-csökkenés együtt jár-e a mortalitás növekedésével. Vizsgálataik során a betegek 20,7%-ának volt thrombocytopeniája. A (0–50), (50–100), (100–150) és (150–) csoportokba sorolt betegeknél 92,1%, 61,2%, 17,5%, illetve 4,7% volt a mortalitás, vagyis a kórházi halálozás pozitívan egyezett a vérlemezkeszám-csökkenés mértékével és 50 G/l alatti szint gyakorlatilag minimális túlélési eséllyel társult (22).

### Az omikron-éra

A pandémia kezdete óta számos vírusvariáns jelent meg a mutációknak köszönhetően, amelyek eredményeként a tünetek és a kórlefordulás is jelentősen változott (23). Jelenleg az omikron-variáns található a WHO-klasszifikáció aggodalomra okot adó (VOC) csoportjában, a korábbi alfa-, béta-, gamma- és delta-variánsok deeszkalálódtak (24). A REACT-1 (Real-Time Assessment of Community Transmission-1) tanulmány a SARS-CoV-2-fertőzés terjedését és klinikai manifesztációját monitorozta a 2020 májusától 2022 márciusáig tartó időszakban, Angliában. Változó tünetprofilról számoltak be, ami egyértelműen a variánsok változásával volt összefüggésben (25). A ZOE COVID Study több mint 63 000 SARS-CoV-2-pozitív beteg adatait dolgozta fel annak érdekében, hogy számszerűsítsék azt a szubjektív tapasztalatot, miszerint a kezdeti vírusvariánshoz képest az omikron enyhébb lefolyású betegséget eredményez. Adataik alapján megállapítható, hogy a kórházi felvétel szignifikánsan alacsonyabb volt az omikron esetében, továbbá az akut tünetek időtartama rövidebb volt az omikron-prevalencia alatt, mint a delta-prevalencia alatt. A multiorgan komplikációk sokkal szűkebb spektrumban és gyorsabb gyógyulási idővel jelentkeztek az omikron esetében (26). Ezzel párhuzamosan több klinikai vizsgálat azt tapasztalta, hogy a korai időszakban észlelt magasabb tromboembóliás kockázat jelentős mértékben csökkent az omikron-korszakban. Ez a jelentős változás később a különböző

terápiákra adott klinikai vizsgálati eredményeket is megalapozta; több futó COVID-19-vizsgálatot idő előtt le kellett állítani amiatt, mert a primer végpontban meghatározott végpontgyakorosság drámai mértékben csökkent (pl. ACTIV-4B) (33). Mindezek alapján a komorbiditások mellett a tromboembóliás rizikót a SARS-CoV-2 vírusvariáns típusa is jelentősen befolyásolja, amely az omikron után már kisebb kockázatot eredményez.

## Antitrombotikus kezelés a COVID-19-szövődmények megelőzésére

### Antikoaguláns terápia

A világgjórny kezdete óta számos obszervációs tanulmány és esetriport jelent meg, amelyek a COVID-19 miatt kórházi kezelésben áteső betegeknek észlelt magas tromboembóliás kockázat miatt antitrombotikus kezelés szükségességét javasolták. A *Tang és munkatársai* által végzett korai retrospektív vizsgálatba 449 súlyos COVID-19-ben szenvedő beteget vontak be a vuhani Tongji Kórházban. A 449 beteg közül 94 kapott LMWH-t (40-60 mg enoxaparin/nap), míg 5 beteg kapott UFH-t (10 000-15 000 E/nap) 7 napig vagy tovább. Nem figyeltek meg szignifikáns különbséget az összmortalitásban a heparinnal kezelt, illetve nem kezelt betegek között (30,3% vs. 29,7%). Ugyanakkor szignifikáns különbségek voltak a 28 napos mortalitásban azon betegek alcsoportjában, akiknél a D-dimer koncentrációja (>3 µg/ml) meghaladta a normálérték felső határának hatszorosát (32,8% vs. 52,4%), illetve akiknél a szepszis indukálta coagulopathia (SIC) score értéke ≥4 (40,0% vs. 64,2%). Az eredmények alapján a heparinnal végzett antikoaguláns terápia jobb prognózist mutatott azokban a súlyos COVID-19-fertőzöttekben, akiknél jelentősen emelkedett a D-dimer-szint, vagy akik megfeleltek a SIC kritériumainak (27). Később már amerikai adatbázis-elemzések is hasonló összefüggéseket mutattak. A *Paranjpe és munkatársai* által közzétett, 2773 COVID-19 miatt hospitalizált beteg bevonásával készült tanulmány során azt figyelték meg, hogy azon betegek között, akik mechanikus léghéztámogatásra szorultak (n=395), az antikoaguláns kezelés alkalmazása jelentősen csökkentette a mortalitást (28).

A kezdeti obszervációs vizsgálatok után szükség volt magasabb szintű randomizált tanulmányokra, hogy az antitrombotikus kezelés pontos klinikai jelentőségét és optimális formáját tisztázzák.

A legfőbb válaszra váró kérdések a következők voltak:

- Profilaktikus vagy teljes dózisú antikoaguláns kezelés szükséges?
- Betegség lefolyásának súlyosságától függjön-e a dózis (szükséges-e az ITO-n kezelt betegeknek magasabb dózis a nagyobb szövődményráta miatt)?
- Heparinok mellett NOAC-ok is alkalmazhatók-e?
- Van-e hatása a kórházi elbocsátás után is a tromboprofilaxisnak?

- Van-e előnye a vértrombolitikus kezelés alkalmazásának?

A REMAP-CAP-, ACTIV-4a- és ATTACC-vizsgálatok összevonásából képzett Multiplatform-vizsgálat kritikus beteg ágába 1098 kritikus állapotú, intenzív osztályos kezelést igénylő COVID-19-beteget vontak be, akiket terápiás dózisú vagy profilaktikus heparinkezelésre randomizáltak. A 21 napos követési idő során a kritikus szervi elégtelenség miatti szervtámogatás nem különbözött a két csoportban, sőt tendencia szerint a szokásos tromboprofilaxis csoportban volt hosszabb (4 nap) az eseménytelen időszak a terápiás dózisú csoporthoz képest (1 nap). Bár a tromboembóliák száma tendencia szerint kisebb volt a terápiás antikoagulánst kapó csoportban (7,2% vs. 11,1%), a major vérzések aránya nem szignifikáns növekedést mutatott, amely a negatív eredményt részben magyarázhatja. Ezen randomizált tanulmány eredménye kétségbe vonta azt a korábbi terápiás gyakorlatot, amely szerint a legsúlyosabb állapotú, intenzíven kezelt COVID-19-betegeket kellene teljes dózisú heparinnal kezelni és felhívta a figyelmet a major vérzések szövődmények fontosságára ebben a betegcsoportban (29). A HEP-COVID, multicentrikus randomizált klinikai vizsgálatba olyan COVID-19-pozitív betegek kerültek beválasztásra, akiknek D-dimer-szintje a normálérték felső szintjének négyszerese vagy nagyobb volt, oxigén-szupplementációra szorultak, vagy a szepszis indukálta coagulopathia (SIC) score-ja 4 vagy annál nagyobb volt. 124 beteg a standard profilaktikus dózisú LMWH-ágra, míg 129 a terápiás dózisú LMWH-ban részesülő csoportba került. A nem intenzív osztályon kezelt betegek körében a súlyos tromboembóliás szövődmény, illetve halálozás incidenciája 16,7% volt terápiás dózis mellett, míg 36,1% profilaktikus/közepes dózisú heparinnal (p<0,05). Ilyen előnyt az intenzív osztályon kezelt betegek körében nem észleltek (terápiás: 51,1% vs. standard: 55,3%, p = ns), amely alapján a Multiplatform-vizsgálattal azonos konklúziót hozott a tanulmány (30).

Az ACTION multicentrikus, randomizált vizsgálat szintén a terápiás és a profilaktikus antikoaguláns kezelés hatékonyságának és biztonságosságának összehasonlítását célozta. A vizsgálatban 310 beteg került beválasztásra a terápiás dózisú antikoaguláns csoportba, 303 pedig a profilaktikus dózisú csoportba. Érdekes, hogy a terápiás dózisú csoportban a betegek jelentős száma rivaroxabant kapott (280 rivaroxaban, 29 enoxaparin, 1 UFH) míg a profilaktikus csoport heparinnal volt kezelve (256 enoxaparin, 47 UFH). A 30 napos követés során a tromboembóliás szövődmények, illetve a mortalitás gyakorisága nem különbözött szignifikánsan a csoportok között (terápiás 14,8% vs. profilaktikus 14,5%, RR = 1,03; 95% CI: 0,70–1,50; p = ns), ugyanakkor a terápiás dózisú antikoagulánst kapó betegek körében a major vagy klinikailag releváns vérzés jelentős emelkedést mutatott, a betegek 8,4%-ában fordult elő, míg a profilaktikus dózisú csoport esetében

ez 2,3% volt (RR = 3,64; 95% CI: 1,61–8,27;  $p < 0,05$ ) (31). A tromboembóliák megelőzésének és a vérzések provokációjának kényes egyensúlyát igazolta a COVID-PACT-vizsgálat is, amelyben intenzív osztályos kezelést igénylő COVID-19-betegeket randomizáltak terápiás vagy profilaktikus dózisú heparinterápiára. A bevont 382 beteg követése során jelentősen csökkent a primer hatékonysági végpont a terápiás dózisú antikoaguláns kezelésben részesülő betegeknél (HR = 0,56; 95% CI: 0,32–0,99;  $p = 0,046$ ), de jelentősen emelkedtek az elsődleges és másodlagos vérzéses végpontok is (32).

Az ACTIV-4B klinikai vizsgálatot azért indították el, hogy a tünetekkel járó, klinikailag stabil COVID-19-járó betegek körében megvizsgálják az antikoaguláns vagy thrombocytáaggregáció-gátló kezelés hatékonyságát, illetve biztonságosságát, ám a vizsgálatot 2021 júniusában 657 beteg bevonását követően leállították a vártnál alacsonyabb eseményráta (vénás és artériás tromboembólia, hospitalizáció, halál) miatt (33).

A kórházi hazabocsátást követő időszakot vizsgáló MICHELLE-trial eredményei alapján COVID-19 miatt hospitalizált, magas kockázatú betegek esetében a kiterjesztett, kórházi elbocsátást követően fenntartott tromboprofilaxis (10 mg rivaroxaban/nap 35 napon keresztül) jelentősen javította a klinikai kimenetelt, beleértve a súlyos tromboembóliás események, illetve a halálozás csökkenését anélkül, hogy súlyosabb vérzést okozott volna (34).

Összefoglalva, az aszimptomatikus, vagy enyhe lefolyású, otthon kezelt COVID-19-fertőzésben preventív célú antikoagulálás nem javasolt, viszont a hospitalizált betegek esetében a vérzéses rizikó figyelembevételével javasolható az antikoaguláns terápia a tromboembóliás szövődmények kivédésére. Az antikoaguláns kezelés alapesetben profilaktikus dózisú legyen, főként LMWH formájában. Alacsony vérzéses kockázat esetén nem intenzív osztályon kezelt betegnél a terápiás dózissal történő áttérés megfontolható. A kritikus állapotú, intenzív osztályos kezelés alatt álló betegeknél rutinszerűen nem javasolt a teljes dózisú antikoaguláns prevenció célzattal a magas vérzéses kockázat miatt (35). Kórházi távozást követően magas VTE-kockázat vagy emelkedett D-dimer-szint esetén megfontolható profilaktikus antikoaguláns egy hónapig, ha a vérzéses rizikó alacsony. NOAC-ok kórházi kezelés időszakában előnyt nem mutattak, a távozás utáni profilaxisra lehetőségként felmerülnek a Michelle-vizsgálat alapján (34).

### Thrombocytáaggregáció-gátlók

A COVID-coagulopathiában a thrombocytáaktiváció igazolt szerepe miatt több randomizált vizsgálat indult a vérlemezkegátló kezelések hatásának tisztázására COVID-19-betegeknél. A RECOVERY randomizált, kontrollált tanulmány az aspirin hatékonyságát vizsgálta COVID-19-fertőzéssel kórházba került betegek köré-

ben. A vizsgálatba 14 892 beteget vontak be, közülük 7351 beteget választottak véletlenszerűen az aspirin ágra. A 28 napos követés során mortalitás tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (17% vs. 17%). A trombotikus események előfordulását vizsgálva az aspirinágon valamivel alacsonyabb előfordulást tapasztaltak (4,6% vs. 5,3%), míg a major vérzések száma magasabb volt (1,6% vs. 1,0%). 1000 betegre vetítve az aspirin megelőzhet 6 tromboembóliás eseményt, de cserébe provokál 6 major vérzéses szövődményt, amely nem kedvező nettó klinikai profilt jelez (36). A clopidogrel klinikai hatását vizsgálta intenzív osztályos kezelést igénylő COVID-19-betegek között a COVID-PACT randomizált tanulmány. A 290 beteg között a clopidogrelcsoportban nem csökkentek az elsődleges hatékonyság végpontját jelző klinikai események (HR = 0,90; 95% CI: 0,48–1,69;  $p = 0,75$ ), de a vérzéses oldalon sem találtak fokozott rizikót (32).

Profilaktikus NOAC és a vérlemezkegátló kombinációját elemezte az ACT-vizsgálat hospitalizált COVID-19-betegeknél. A vizsgálatba bevont 2500 beteget 1:1 arányban randomizálták kis dózisú, 2x2,5 mg rivaroxaban + aspirinterápiára vagy szokásos kezelésre. A kombinált antitrombotikus terápiát kapó csoportban nem észleltek kedvezőbb kimenetelt (26,4% vs. 28,4%;  $p = 0,32$ ). Hasonlóan az ACT kórházi vizsgálatához, a járóbetegeket tanulmányozó ACT-vizsgálati ág (ACT Outpatient) sem találta előnyösnek az aspirin alkalmazását kórházi kezelést nem igénylő, COVID-19-betegeknél (HR = 0,80; 95% CI: 0,57–1,13;  $p = 0,21$ ) (37) (2. táblázat).

Összefoglalva, a vérlemezkegátló kezelést alkalmazó tanulmányok eredményei alapján a COVID-19 miatt hospitalizált vagy otthon kezelt betegeknél a vérlemezkegátló kezelés alkalmazása nem jár klinikai előnnyel.

### Következtetések

COVID-19-betegeknél a betegség súlyosságától függően jelentős arányban fordulhatnak elő artériás és vénás tromboembóliás események, amelyek alapvetően meghatározzák a betegek morbiditását és mortalitását. A tromboembóliás események gyakorisága meghaladja más vírusinfekciók (pl. influenza) kapcsán észlelt kockázati arányokat, a vírus specifikus prokoaguláns hatására utalnak, amely alapján a nemzetközi szakirodalom önálló COVID-coagulopathiaként említi a fertőzés kapcsán kialakuló véralvadási zavart. Az újabb és újabb mutációk megjelenésével a koronavírus menekülő mutánsokat hoz létre, amik szerencsére az omikron-változattól kezdve szelídebb betegséget és kisebb tromboembóliás kockázatot jelentenek, de kérdéses, hogy ez a kockázat a jövőbeli variánsok mellett miként alakul. A randomizált klinikai tanulmányok alapján a tromboembóliás szövődmények megelőzésére a kórházi kezelést igénylő COVID-19 megbetegedés esetén antikoaguláns kezelés javasolt, a vérlemezkegátló

**2. TÁBLÁZAT.** Antitrombotikus terápiás megoldások COVID-19-ben

Vizsgálat neve	Év	Beteg-szám	Betegtípus	Összevetett kezelések	Primer végpont	Eredmény
<b>I. Antikoaguláns kezelést vizsgáló tanulmányok</b>						
Multiplatform	2021	1098	Intenzív osztályon kezelt súlyos COVID	Terápiás heparin vs. szokásos antikoaguláns kezelés	Szervtámogatás szükségessége nélkül töltött napok	Terápiás vs. profilaktikus: 1 vs. 4 nap p = NS
Multiplatform	2021	2219	Hospitalizált, de nem kritikus állapotú COVID-fertőzöttek	Terápiás heparin vs. szokásos antikoaguláns kezelés	Szervtámogatás szükségessége nélkül töltött napok	A terápiás dózisu antikoaguláns 98,6%-kal növelte a valószínűségét a szervtámogatás nélkül töltött napoknak
HEP-COVID Trial	2020–2021	253	COVID-19 miatt hospitalizált, magas kockázatú betegek	Terápiás vs. standard profilaktikus dózisu heparinkezelés	Vénás és/vagy artériás tromboembólia és/vagy halálozás incidencia	Terápiás vs. profilaktikus non-ICU: 16,7% vs. 36,1% ICU: 51,1% vs. 55,3%
INSPIRATION Trial	2020	562	Intenzív osztályon kezelt súlyos COVID	Intermediate vs. standard profilaktikus dózisu heparinkezelés	Vénás és/vagy artériás trombózis, ECMO igény, halálozás incidencia	Intermedier vs. profilaktikus: 45,7% vs. 44,1%
ACTION	2020–2021	615	Hospitalizált COVID-19-betegek elevált D-dimer-szinttel (normál érték felső határánál magasabb)	Terápiás dózisu véralvadásgátló 30 napig (rivaroxaban, ha klinikailag stabil, vagy enoxaparin, ha klinikailag instabil), vs. profilaktikus dózisu véralvadásgátló (enoxaparin vagy nem frakcionált heparin)	Halálozás, hospitalizáció időtartama, O <sub>2</sub> szuppl. szükségessége	Primer végpont tekintetében nem volt szignifikáns különbség a csoportok között
<b>II. Thrombocytáaggregáció-gátlók hatását vizsgáló tanulmányok</b>						
RECOVERY	2020–2021	14892	COVID-19 miatt hospitalizált, nem súlyos betegek	Aszpirin + szokásos ellátás vs. szokásos ellátás	28 napos mortalitás	Primer végpont tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között
ACTIV-4a	2021	562	COVID-19 miatt hospitalizált, nem kritikus állapotú betegek	P2Y <sub>12</sub> -inhibitor + terápiás dózisu heparin vs. terápiás dózisu heparin P2Y <sub>12</sub> -inhibitor nélkül	Szervtámogatás szükségessége nélkül töltött napok	Primer végpont tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (21-21 nap)
ACT Inpatient	2021–2022	2611	Hospitalizált COVID-19-fertőzöttek	Aszpirin + 2x2,5 mg rivaroxaban vs. szokásos terápia	Major trombózis, mechanikus légzés-támogatás, high-flow oxigén-szupplementáció, halál	Kombinált terápia vs. kontroll 26,4% vs. 28,4%
ACT Outpatient	2021–2022	3917	Otthon kezelt, szimptomás COVID-19-betegek	Aszpirin vs. szokásos terápia	Major trombózis, hospitalizáció, halál	Aszpirin vs. kontroll 3,1% vs. 3,7%
Berger és mtsai	2021	562	Nem kritikus állapotú, kórházban kezelt COVID-19-fertőzött	Terápiás dózisu heparin + P2Y <sub>12</sub> -inhibitor vs. terápiás dózisu heparin	Szervtámogatás szükségessége nélkül töltött napok	A kombinált terápia nem eredményezett javulást



kezelés hozzáadása vagy önálló alkalmazása nem csökkenti ezen események előfordulását. A kórházi szakban antikoaguláns kezelés tekintetében elsősorban LMWH javasolt, intenzív osztályos kezelés esetén profilaktikus dózisban. Alacsony vérzéses kockázat és nem kritikus állapotú beteg esetén terápiás dózis alkalmazása is megfontolható. A kórházi távozást követően magas tromboembóliás kockázat esetén egyhónapos, megnyújtott profilaxis megfontolható. Tünetmentes és kórházi kezelést nem igénylő tünetes betegeknél rutinszerű tromboprofilaxis jelen eredmények alapján nem javasolt.

További vizsgálatok szükségesnek ahhoz, hogy a változó vírusvariánsok mellett bekövetkező tromboembóliás események kockázatát pontosan felmérjük, mert a legtöbb adat és randomizált tanulmány még az omikron-variáns előtti korszakból származik, ezért ezen adatok alkalmazása a jelen vírustörzsek mellett nem teljesen releváns.

## Nyilatkozat

*A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.*

## Irodalom

1. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-3-march-2020>
2. Shang J, Wan Y, Luo C, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. Proceedings of the national academy of Sciences 2020; 117(21): 11277–11284. <https://doi.org/10.1073/pnas.2003138117> <https://covid19.who.int/>
3. Bouzid D, Visseaux B, Kassassey C, et al. Comparison of Patients Infected With Delta Versus Omicron COVID-19 Variants Presenting to Paris Emergency Departments Annals of Internal Medicine 2022; 175(6): 831–837. <https://doi.org/10.7326/M22-0308>
4. Riley S, Atchison C, Ashby D, et al. REAL-time Assessment of Community Transmission (REACT) of SARS-CoV-2 virus: Study protocol. Wellcome open research 2021; 5: 200. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.16228.2>
5. Menni C, Valdes AM, Polidori L, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. The Lancet 2022; 399(10335): 1618–1624. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00327-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00327-0)
6. Ribes A, Vardon-Bouines F, Mémier V, et al. Thromboembolic events and Covid-19. Advances in Biological Regulation 2020; 77: 100735. <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2020.100735>
7. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thrombosis research 2020; 191: 145–147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
8. Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, et al. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2020; 46: 763–771. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715456>. ISSN 0094-6176.
9. Cordon-Cardo C, Pujadas E, Wajnberg A, et al. COVID-19: Staging of a New Disease. Cancer Cell 2020; 38(5): 594–597. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.10.006>
10. Roberts LN, Navaratnam AV, Arya R, Briggs TWR, Gray WK. Venous thromboembolism in patients hospitalised with COVID-19 in England. Thrombosis Research 2022; 213: 138–144. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.03.017>
11. Lo Re V, Dutcher SK, Connolly JG, et al. Association of COVID-19 vs Influenza With Risk of Arterial and Venous Thrombotic Events Among Hospitalized Patients. JAMA 2022; 328(7): 637–651. doi:10.1001/jama.2022.13072
12. Szekanez Z, Vályi-Nagy I. Posztakut COVID-19 szindróma. Orvosi hetilap 2021; 162(27): 1067–1078. <https://doi.org/10.1556/650.2021.32282>
13. Giannis D, Allen SL, Tsang J, et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. Blood 2021; 137(20): 2838–2847. <https://doi.org/10.1182/blood.2020010529>

14. Is COVID-19 an Endothelial Disease? Clinical and Basic Evidence. Preprints 2020. <https://doi.org/10.20944/preprints202004.0204.v1>
15. Siguret V, Voicu S, Neuwirth M, Delrue M, Gayat E, Stéphanian A, Mégarbane B. Are antiphospholipid antibodies associated with thrombotic complications in critically ill COVID-19 patients? Thrombosis Research 2020; 195: 74–76. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.016>
16. Zhang S, Liu Y, Wang X, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. Journal of hematology & oncology 2020; 13(1): 120. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00954-7>
17. Iba T, Hideo Wada H, Levy JH. Platelet activation and thrombosis in COVID-19. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. June 2022. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1749441>
18. Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2020; 18(6): 1324–1329. <https://doi.org/10.1111/jth.14859>
19. Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2020; 18: 1469–1472. <https://doi.org/10.1111/jth.14848>
20. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet 2020; 395(10229): 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
21. Bouzid D, Visseaux B, Kassassey C, et al. Comparison of Patients Infected With Delta Versus Omicron COVID-19 Variants Presenting to Paris Emergency Departments Annals of Internal Medicine 2022; 175(6): 831–837. <https://doi.org/10.7326/M22-0308>
22. <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
23. Riley S, Atchison C, Ashby D, et al. REAL-time Assessment of Community Transmission (REACT) of SARS-CoV-2 virus: Study protocol. Wellcome open research 2021; 5: 200. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.16228.2>
24. Menni C, Valdes AM, Polidori L, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. The Lancet 2022; 399(10335): 1618–1624. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00327-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00327-0)
25. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. Thrombosis and Haemostasis 2020; 18: 1094–1099. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
26. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. Journal of the American College of Cardiology 2020; 76(1): 122–124. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>
27. The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. New England Journal of Medicine 2021; 385: 777–789. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103417>
28. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP- COVID Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2021; 181(12): 1612–1620. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6203>
29. Lopes RD, de Barros e Silva PGM, Furtado RHM, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. The Lancet 2021; 397(10291): 2253–2263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01203-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01203-4)
30. Bohula EA, Berg DD, Lopes MS, et al. Anticoagulation and Antiplatelet Therapy for Prevention of Venous and Arterial Thrombotic Events in Critically Ill Patients With COVID-19: COVID-PACT. Circulation 2022; 146(18): 1344–1356. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061533>
31. Connors JM, Brooks MM, Sciruba FC, et al. Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial. JAMA 2021; 326(17): 1703–1712. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.17272>
32. Ramacciotti E, Agati LB, Calderaro D, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. The Lancet 2022; 399(10319): 50–59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02392-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02392-8)
33. The Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology, ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2-care pathways, treatment, and follow-up. European Heart Journal 2022; 43(11): 1059–1103. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab697>
34. RECOVERY Collaborative Group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. The Lancet 2022; 399: 143–151. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01825-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01825-0)
35. Eikelboom J, Rangarajan S, Jolly SS, et al. The Anti-Coronavirus Therapies (ACT) Trials: Design, Baseline Characteristics, and Challenges. CJC Open 2022; 4(6): 568–576. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2022.02.010>

# Bemutatok egy EKG-t

EKG-kvíz az MKT Elektrokardiológia Munkacsoportjának gondozásában

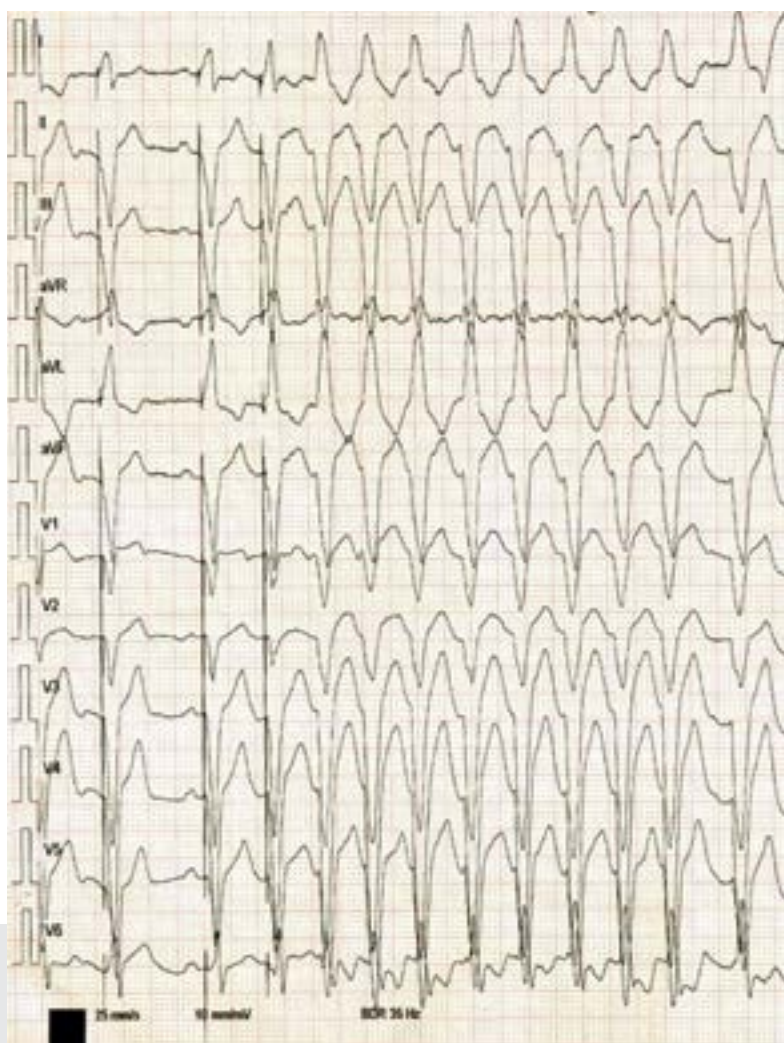
Vámos Máté

Szegedi Tudományegyetem, Szeged

Levelezési cím: Dr. Vámos Máté, Szegedi Tudományegyetem, 6725 Szeged, Semmelweis u. 8. Tel.: +36 62 341559

## Esetleírás

A 78 éves férfi betegnél évek óta fennálló, az optimális gyógyszeres kezelés ellenére tüneteket okozó, csökkent szisztolés balkamra-funkcióval járó, nem iszkémiás etiológiájú szívelégtelenség miatt (NYHA II–III., LVEF 34%, LVEDD 71 mm, bal Tawara-szár-blokk morfológiájú, 160 ms szélességű QRS) 2022 januárjában reszinkronizációs pacemaker (CRT-P) beültetésére került sor. A posztoperatív programozás során a bal kamrai elektródán paraméterváltozást észleltünk, kontrollröntgen az elektróda proximális harmadig történt diszlokációját igazolta. Bár kezdetben, ebben a pozícióban is effektív ingerlés volt biztosítható, néhány héttel később az elektróda teljes kimozdulása miatt a bal kamrai elektróda repozíciójára kényszerültünk. A 3 hónappal később végzett kontrollvizsgálat során a beteg általános állapota, echokardiográfiás paraméterei érdemi javulást nem mutattak. Elkészült nyugalmi EKG-ján nem tartós tachycard ritmusszakaszok repetitív, szinte incessant ismétlődése volt látható (1. ábra).



**1. ÁBRA.** A biventrikuláris pacemakerrel élő beteg 12 elvezetéses nyugalmi EKG-ja (25 mm/sec, 10 mm/mV)

## Mi látható az EKG-n?

- A:** Instabil sinus coronarius elektróda miatt a bal kamrai ingerlés intermittáló elvesztése.
- B:** A pacemaker felső határfrekvenciáját meghaladó pitvari tachycardia.
- C:** Kamrai tachycardia.
- D:** „Endless loop” pacemaker-mediálta tachycardia.

A feladvány megfejtése az 416. oldalon található.

A kézirat 2022. 09. 21-én érkezett a szerkesztőségbe, 2022. 09. 21-én került elfogadásra.

# Szívamyloidosisban a bal kamrai falvastagodás sokkal gyakrabban látott eltérés, mint a típusosnak gondolt EKG-jelek

Nagy Daniella<sup>1</sup>, Peskó Gergely<sup>1</sup>, Tóth András Dávid<sup>1</sup>,  
Révész Katalin<sup>1</sup>, Varga Gergely<sup>1</sup>, Vágó Hajnalka<sup>2</sup>,  
Czibor Sándor<sup>3</sup>, Masszi Tamás<sup>1</sup>, Pozsonyi Zoltán<sup>1</sup>



A főszerkesztő  
video-összefoglalója

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Városmajor Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Nukleáris Medicina Tanszék, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Nagy Daniella, 1088 Budapest Szentkirályi utca 46. E-mail: nagydana27@gmail.com

**Háttér:** A szívamyloidosis egy ritkának gondolt betegség, amely kezelés nélkül gyorsan halálhoz vezet. Az utóbbi években a rohamosan fejlődő diagnosztikus módszereknek és modern terápiás lehetőségeknek köszönhetően egyre gyakrabban ismerik fel. A diagnosztikában az EKG-nak és szívultrahangnak kiemelt jelentőséget tulajdonítanak.

**Célkitűzés:** A legfrissebb 2021-es Európai Kardiológusok Társaságának ajánlása tükrében kívántuk vizsgálni, hogy szívamyloidosisban jellemzőnek gondolt EKG-eltérések (alacsony kilengések, R-redukció), illetve a legegyszerűbb ultrahangos paraméter, mint a megnövekedett ( $\geq 12$  mm) balkamra-falvastagság milyen gyakran fordulnak elő betegek között. Szintén vizsgálni kívántuk, hogy a bal kamrai falvastagság és az EKG-n látott low voltage, illetve R-redukció előfordulása különbözik-e a háttérben álló patológiák esetén betegeinknél.

**Módszerek:** Retrospektív vizsgálatunkba 104, 2009. január és 2022. április között szívamyloidosis miatt a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinikáján megfordult beteget vontunk be. A háttérben álló patológia alapján három csoportot alkottunk: könnyűlánc-amyloidosis (AL), mutációs típusú transztiretin-amyloidosis (ATTRv) és vad típusú transztiretin-amyloidosis (ATTRwt). Leírtuk és összehasonlítottuk a legfontosabb demográfiai-, klinikai-, EKG-, szívultrahangos- és laboratóriumi paramétereket.

**Eredmények:** Betegeink életkorának mediánja 68 (59–78) év volt, közülük. 55% férfi (n=57). AL-amyloidosisból 71, ATTRwt-csoportból 19, ATTRv-csoportból, pedig 13 beteget vizsgáltunk. Az EKG-n low voltage 54%-ban (n=56), R-hullám-redukció 56%-ban (n=58) fordult elő. Szívultrahanggal, 2D-módban mért bal kamrai szeptum és hátsó fal vastagságát átlagoltuk minden betegnél. Az így nyert értékek mediánja 16 (14–18) mm volt. A betegek 91%-ánál (n=95) megnövekedett bal kamrai falvastagságot láttunk. A fő célkitűzésünket vizsgálva szignifikánsnak adódott a különbség betegeink között mind a bal kamrai átlagos falvastagodás (nagyobb vagy egyenlő 12 mm) és low voltage, mind a bal kamrai átlagos falvastagság és EKG-n látott R-redukció jelenlétének aránya között (91% vs. 54% és 91% vs. 56%;  $p < 0,001$ ).

Nagyobb falvastagságot találtunk a diagnózis esetén ATTR-ben mint AL-ben ( $p = 0,01$ ). 9 AL-amyloidosisos betegnek nem volt megnövekedett az átlagos bal kamrai falvastagsága.

**Megbeszélés:** A CA-ra jellegzetesnek gondolt végtagi alacsony kilengések vegyes háttérű CA-s betegeink között 56%-ban, R-redukció 58%-ban volt jelen. Echo-vizsgálat során megnövekedett bal kamrai falvastagságot 91%-ban láttunk. Adataink azt sugallják, hogy az Európai Kardiológusok Társaságának irányelveivel megegyezően a szokásos képalkotós paraméterek közül nem a low voltage és R-redukció, hanem a megvastagodott bal kamrai fal jelenléte kell, hogy felébressze bennünk a CA lehetőségét, és további vizsgálatokra késztesse. A diagnosztikus folyamatban természetesen a klinikumnak, szívelégtelenség jelenlétének és az egyéb figyelemfelkeltő jeleknek is fontos szerepe van.

**Kulcsszavak:** szívamyloidosis, elektrokardiogram, echokardiográfia, AL-amyloidosis, transztiretin-amyloidosis

A kézirat 2022. 09. 22-én érkezett a szerkesztőségbe, 2022. 11. 15-én került elfogadásra.

## In Cases of Cardiac Amyloidosis Increased Wall Thickness Is more Common than the Typical Electrocardiogram Signs

**Background:** Cardiac amyloidosis is considered a rare disease, without treatment it can promptly become fatal. In recent years more cases are diagnosed due to the rapidly developing diagnostic and treatment options. In the diagnostic procedure ECG and echocardiography have substantial significance.

**Objective:** The aim of the study was to investigate the incidence of the electrocardiogram (ECG) signs (low voltage and pseudo infarct pattern) that are considered typical for CA, and the increased wall thickness IWT ( $\geq 12$  mm) between our patients according to the new cardiac amyloidosis guideline of European Society of Cardiology (ESC), published in 2021, furthermore, to examine if the incidence of IWT and the typical ECG signs differ across diverse CA pathologies in our patients.

**Methods:** In the retrospective analysis 104 CA patients were included who were registered at the Semmelweis University, Department of Internal Medicine and Hematology, between January 2009 and April 2022. According to the pathology of CA three groups were created: light chain amyloidosis (AL), wild type transthyretin amyloidosis (ATTRwt) and mutant type transthyretin amyloidosis (ATTRv). The most important demographic, clinical, ECG and echocardiography and laboratory parameters in the three groups were described and compared.

**Results:** The median age of the patients was 68 (59–78) years, 55% (n=57) were male. 71 had AL amyloidosis, 19 had ATTRwt and 13 had ATTRv. In ECG the incidence of low voltage was 54% (n=56) and pseudo infarct pattern was 56% (n=58). With echocardiography the septum and the posterior wall were measured in 2D mode, the septal and the posterior wall thickness were averaged in each case. The median value with this method was 16 (14–18) mm. In 91% (n=95) of the patients we measured IWT. Regarding the main objective of the study, the difference between the incidence of IWT thicker than or equal to 12 mm) and that of low voltage or of pseudo infarct pattern was significant amongst all patients (91% vs. 54% and 91% vs. 56%;  $p < 0.001$ ).

Greater degree of wall thickening was found in the ATTR group than in the AL group ( $p = 0.01$ ). 9 AL patients had no IWT.

**Discussion:** Low voltage – which is considered common in CA – was present in 56% of the sample, whereas pseudo infarct pattern in 58%. With echocardiography IWT was present in 91% of the cases. These data suggests that in accordance with the cardiac amyloidosis guidelines of European Society of Cardiology, it is neither low voltage, nor pseudo infarct pattern that should point to the presence of CA, but IWT on echocardiography. In diagnostic processes clinical symptoms, heart failure and other alerting signs have great importance as well.

**Keywords:** cardiac amyloidosis, electrocardiography, echocardiography, AL amyloidosis, ATTR amyloidosis

## Bevezetés

A szisztémás amyloidosis ritkának gondolt betegségek csoportja, a háttérben mindig egy kóros, vagy normális szerkezetű fehérje termelődése áll, amely béta-redő szerkezetbe rendeződik és különböző szervek extracelluláris terében lerakódva szisztémás betegséget okoz. A termelődő fehérje ismerete fontos, mivel a prognózist és a kezelést is ez határozza meg. Körülbelül 60 féle amyloidogén fehérjét azonosítottak, közülük 27 képes az emberben szisztémás megbetegedést okozni (1).

Ha a fehérjelerakódás a szívet érinti, akkor szívamyloidosisról beszélünk.

A szívet is érintő két leggyakoribb kórforma az AL- (könnyűlánc) és az ATTR- (transztiretin) amyloidosis, hozzávetőlegesen 98%-ban ez a két entitás áll a napjainkban diagnosztizált szívamyloidosisos esetek háttérében (2). AL-amyloidosisról a plazmasejtes dyscrasiák (PCD) esetén beszélhetünk, ahol a termelődő monoklonális immunglobulin könnyűláncok rakódnak le a különböző szervekben.

ATTR-amyloidosis esetén pedig a máj által termelt transztiretin, vagy másik ismert nevén prealbumin rakódik le. Az ATTR-amyloidosisnak két fajtája ismert. Az egyik a mutációs típus (ATTRv), amely autoszomális dominánsan öröklődik, változó penetranciával, a tünetek megjelenésének kezdete a háttérben álló mutáció típusától függ (3). A másik típus pedig a vad típusú ATTR-amyloidosis (ATTRwt), amely szinte kizárólag időseket érint (4). Az AA- (szekunder) amyloidosis, krónikus szisztémás gyulladáshoz kapcsolódó betegségekben alakulhat ki, mint például tuberkulózis, rheumatoid arthritis esetén, de a szívet ritkán érinti. Mivel ezek a kórképek mára kezelhető betegségekbe váltak, lényegében ilyen eredetű AA-amyloidosis nem látunk. Az AA-amyloidosis manapság leggyakrabban az úgynevezett autoinflammatorikus betegségek hosszú távú szövődménye (5). Talán a legismertebb ilyen kórkép a familiáris mediterrán láz.

Az extrakardiális tüneteket a háttérben álló szisztémás amyloidosis típusa határozza meg, gyakorlatilag bár-

mely szervet vagy szervrendszert érinthet. Gyakran ezek a tünetek hívják fel a figyelmet a háttérben álló betegségre, ezért ún. „vörös lobogóknak” is nevezik őket. AL-amyloidosis esetén gyakori a veseérintettség, amely lehet enyhe proteinuria, de akár nephrosis-szindróma, veseelégtelenség is kialakulhat. Idegrendszeri érintettség esetén gyakori az alsó végtagi, axonális típusú szenzomotoros-, valamint a vegetatív idegrendszert érintő neuropathia. Utóbbi kapcsán kialakulhat ortosztatizis, székrekedés és hasmenés, vagy akár erektilis diszfunkció is. Gyakori a carpalis alagút-szindróma. Figyelemfelkeltő külső jegyek lehetnek a macroglossia, a periorbitalis purpura, illetve az apró bőrbevézések, petechiák, purpurák a szem körül és a nyakon.

ATTRwt esetén a carpalis alagútszindróma jelenléte, és jóval ritkábban a canalis spinalis stenosis hívhatják fel a figyelmet a betegségre. ATTRv-ben, a perifériás, gyakran érzészavarhoz, fájdalmakhoz, járási nehezítettséghez, súlyos esetben járásképtelenséghez vezető neuropathia a leggyakoribb extrakardiális eltérés, de gyakran szem (üvegtesti homály, szaruhártya rácsos degeneráció) és muszkuloszkeletális érintettség (bilaterális carpalis alagútszindróma, ínszakadás, lumbális spinalis stenosis) is előfordul (6).

A szívamyloidosis az általános orvosi köztudatban ritka betegségként él, éppen ezért sokszor késői a diagnózis, így a betegek csak későn, vagy egyáltalán nem jutnak el addig, hogy a betegségükre célzott kezelést kapjanak, pedig az utóbbi években új, specifikus gyógyszeres kezelési lehetőség jelent meg minden típus esetében.

Szívamyloidosisban jellemző EKG-eltérések a végtagi low voltage, azaz alacsony kilengések és az R-redukció, valamint a különböző ingerületvezetési zavarok (7). Az EKG-eltéréseket sokan ma is gyakran előforduló jelnek tartják. Napi tapasztalatunk is azt mutatja, hogy ez az egyik fő eltérés, amely a betegség lehetőségét a klinikus eszébe juttatja.

Az Európai Kardiológusok Társaságának (ESC) legfrissebb, 2021-ben publikált, a szívamyloidosis diagnosztikájáról és kezeléséről szóló ajánlása azonban a diagnosztikus gyanú központjába az echokardiográfiával mért megnövekedett bal kamrai falvastagságot helyezi, amelyet 12 millimétert elérő, vagy azt meghaladó falvastagságként definiál (2). Ha emellett még egy vagy több diagnosztikus figyelemfelkeltő jel, angolból átvett tükörfordítással ún. „vörös lobogó” is jelen van, és a szívelégtelenség háttérben kizárható egyéb kóroki tényező, akkor mindenképpen fel kell, hogy merüljön a szívamyloidosis lehetősége (2, 8, 9).

## Célkitűzés

A legfrissebb 2021-es Európai Kardiológusok Társaságának ajánlása és a bevett orvosi gondolkodás tükrében vizsgálni kívántuk saját betegeink között a ré-

gben kiemelkedő diagnosztikus értékűnek gondolt EKG-paraméterek, mint low voltage és R-redukció gyakoriságát, és azt, hogy az új diagnosztikus ajánlásban kiemelt szereppel bíró, egyszerű szívultrahangos paraméter, a megnövekedett bal kamrai falvastagság milyen gyakori betegeink körében. Szintén vizsgálni kívántuk, hogy a bal kamrai falvastagság és az EKG-n látott low voltage előfordulása különbözik-e a háttérben álló patológiák (AL, ATTR) esetén betegeinknél.

## Eszközök és módszerek

### Betegek

Minden olyan beteget, aki a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinikáján járt 2009. január és 2022 áprilisa között szívamyloidosis miatt, bevontuk retrospektív vizsgálatunkba. Mivel a bal kamrai falvastagságot jelentősen befolyásolja az egyidejűleg fennálló szignifikáns aortastenosis, így azokat a betegeket, akiknek súlyos, valódi szignifikáns aortastenosisuk volt, kizártuk az analízisből. A szívamyloidosis diagnózisát a fent említett, nyolc európai és USA-beli szakmai társaság által írt képző és diagnosztikus konszenzus dokumentum ajánlásai alapján állítottuk fel (5, 6).

Vizsgálatunkban követtük a Helsinki deklaráció irányelveit. A vizsgálat retrospektív természete miatt betegeink beleegyező nyilatkozatot nem tudtak aláírni.

A háttérben álló patológia alapján három csoportot alkottunk: AL, ATTRv és ATTRwt. Leírtuk és összehasonlítottuk a legfontosabb demográfiai-, klinikai-, EKG-, szívultrahangos- és laboratóriumi paramétereket.

### Vizsgálati módszerek

Minden betegről 12 elvezetéses EKG készült, amelyet kiértékelünk frekvencia, ritmus, low voltage, R-redukció, QT<sub>c</sub> (korrigált QT-idő) és vezetési zavarok szempontjából. Az irodalmi adatoknak megfelelően low voltage-ot akkor írtunk le, ha az összes végtagi elvezetésben QRS amplitúdója 0,5 mV-nál kisebb, vagy azzal egyenlő volt (10). Az irodalomban az R-redukció definíciója nem egységes. Saját vizsgálatunkban R-redukcióként azt a meghatározást fogadtuk el, hogy az R-hullám 3 mm-nél kisebb, vagy azzal egyenlő a V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub> elvezetések mind-egyikében. A bal anterior hemiblokk (BAH) definíciója az alábbi volt: bal tengelyállás (-45 – [-90]), qR-hullám I. és aVL-elvezetésben, valamint rS-hullám II., III. és aVF-elvezetésben. A bal Tawara-szár-blokkot az ESC 2021-es ajánlása alapján határoztuk meg, a következőképpen, 120 ms-nál szélesebb QRS, csipkézett R-hullám V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, V<sub>5</sub>, V<sub>6</sub>, I és aVL-elvezetések közül legalább kettőben, V<sub>5</sub> és V<sub>6</sub>-ban R-hullám csúcs idő >60 ms, Qs, vagy rS-hullám V<sub>1</sub>-ben enyhén elevált ST-szakasszal és pozitív aszimmetrikus T-hullámmal, V<sub>6</sub>-elvezetésben R-hullám és negatív aszimmetrikus T-hullám, I és aVL-elvezetésben R-hullám és gyakran negatív aszimmetrikus T-hullám, enyhe ST-depresszióval, aVR-elve-

**1. TÁBLÁZAT.** Betegeink legfőbb klinikai, demográfiai és laboratóriumi paramétereit. Az értékek mediánban értendőek interkvartilis (IQ) tartománnyal megadva, vagy számszerűen és százalékos előfordulásban. NYHA: New York Heart Association. NT-proBNP: N-terminális pro B-típusú natriuretikus peptid. GFR: glomeruláris filtrációs ráta. FLCdiff: szabad könnyűlánc-differencia, azaz a szérumban mért szabad kappá és lambda könnyűlánc-koncentrációk különbsége. NÉ: nem értelmezhető

	<b>Összes beteg (n=104)</b>	<b>AL-amyloidosis (n=71)</b>	<b>ATTRwt (n=19)</b>	<b>ATTRv (n=13)</b>	<b>p-érték</b>
Férfi (n,%)	57 (55)	27 (38)	19 (100)	10 (77)	<0,001
Életkor mediánja (év)	68 (59–78)	65 (58–73)	81 (76–83)	63 (58–70)	<0,001
NYHA stádium III-IV. (n,%)	57 (55)	44 (62)	7 (37)	6 (46)	0,114
Első tünettől a diagnózisig eltelt idő (napok)	86 (120–90)	120 (90–330)	111 (93–219)	341 (114–1095)	0,095
NT-proBNP (pg/ml)	4268 (101–35 000)	5025 (1758–9799)	2148 (1029–4578)	2872 (1617–5116)	0,072
Troponin T (ng/l)	73 (8–593)	85 (43–135)	48 (31–89)	57 (39–79)	0,328
GFR (ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	65 (14–133)	65 (45–83)	63 (51–75)	85 (60–89)	0,412
FLCdiff (mg/l)	NÉ	227 (143–547)	NÉ	NÉ	

zetésben QS, pozitív T-hullámmal, változó QRS-axissal (11). Jobb Tawara-szár-blokk esetén 120 ms, vagy azt meghaladó QRS-idő, rsR'-hullám V<sub>1-2</sub> elvezetésekben, I. és V<sub>6</sub>-elvezetésekben az S-hullám hosszabb, mint 40 ms, vagy hosszabb, mint az R-hullám, V<sub>5</sub> és V<sub>6</sub>-elvezetésekben az R-hullám csúcsidő normális, V<sub>1</sub>-elvezetésben, viszont az R-hullám csúcsidő nagyobb, mint 50 ms (12). A megnyúlt QT<sub>c</sub>-t férfiaknál a 450 ms, nőknél 470 ms, vagy azt meghaladó intervallumként határoztuk meg (13). I. fokú AV-blokk esetében a PR-intervallum hosszabb, mint 200 ms (14).

Betegeink vizsgálata kétféle szívultrahang-géppel történt: 2009 és 2019 között Philips iE33 készülékkel és S5-1 transzducerrel, 2019 után, Philips EPIQ 7C készülékkel és X5-1 transzducerrel (Philips, Amszterdam, Hollandia). A bal kamrai falvastagság mérése 2 D-módban, végdiasztolében történt. Az átlag bal kamrai falvastagságot a szeptum és hátsó fal vastagságának átlagából számítottuk. A megnövekedett bal kamrai falvastagságot nagyobb vagy egyenlő, mint 12 milliméterként definiáltuk. Strain-analízishez QLab 10.5 szoftvert használtuk (Philips, Amszterdam, Hollandia). A longitudinális strain (LS) szegmentális eltéréseinek, azaz a viszonylag megtartott csúcsi, de csökkent bazális LS analíziséhez a *Phelan és munkatársai* által leírt és validált képletet használtuk: relatív csúcsi LS=átlag csúcsi LS/ (átlag bazális LS + átlag középső harmadi LS) (15). A szívultrahangokat egy vizsgáló végezte.

### Statisztika

A leíró statisztikai elemzéseknél, mivel a változók nem egyenletes eloszlást mutatnak, az értékeket mediánban adtuk meg, interkvartilis (IQ) tartománnyal, vagy százalékos arányban. A folyamatos változók esetében két független csoport összehasonlításához Mann-Whitney-tesztet, kategorikus változók esetén, pedig Pearson-féle khi-négyzet tesztet használtunk. Ehhez hasonlóan, több csoport esetén Kruskal-Wallis-tesztet, illetve khi-négyzet tesztet végeztünk. A bal kamrai

falvastagság intraobszerver reprodukibilitásának méréséhez az intra-class correlation coefficientet (ICC) használtuk, 15 random módon kiválasztott betegnél ismételt mérés történt a szeptális és a hátsófal vastagság esetében, az eredeti és az új mérések között legalább egy hónap telt el. A populációban a bal kamrai falvastagodás és EKG-eltérések gyakoriságának összehasonlítására khi-négyzet tesztet végeztünk.

A statisztikai analízishez Statistica Software-t használtunk (V13, StatSoft Inc, Tulsa, OK, USA).

### Eredmények

2009. január és 2022. áprilisa között 104 konsekutív, szívamyloidosisal diagnosztizált beteget vontunk be retrospektív vizsgálatunkba. A háttérben álló patológiát tekintve 71 AL-, 19 ATTRwt-, 13 ATTRv- és egy AA-amyloidosisos beteg volt közöttük. Betegeink közül kettőnek súlyos szignifikáns aortastenosisa volt, egy az AL- és egy az ATTRwt-csoportban, így őket kizártuk vizsgálatunkból.

A reprodukálhatósági mérések jónak bizonyultak a szívultrahangos bal kamrai falvastagság mérése tekintetében. Az intraobszerver, ICC (intra correlation coefficient) együttható a bal kamrai falvastagság mérésénél 0,924 volt (0,933 a szeptumnál és 0,919 a hátsófal vastagságnál).

Az 1. táblázatban betegeink legfőbb demográfiai, klinikai és laboratóriumi paramétereit foglaljuk össze. Szignifikáns különbséget találtunk a nemek arányában, AL-amyloidosisos betegeink többsége nő volt (62%), míg ATTRwt-típusú betegeink kizárólag férfiak voltak. Az ATTRwt-betegek szignifikánsan idősebbek voltak a diagnózis időpontjában, mint a másik két csoport.

A fő célkitűzésünket vizsgálva szignifikánsnak adódott a különbség betegeink között mind a bal kamrai átlagos falvastagodás (nagyobb vagy egyenlő 12 mm) és low voltage, mind a bal kamrai átlagos falvastagság és

**2. TÁBLÁZAT.** Betegink legfőbb EKG- és szívtultrahangos paramétereit. Az értékek mediánban értendők interkvartililis (IQ) tartománnyal megadva, vagy százalékos előfordulásban. BKEF: bal kamrai ejekciós frakció. TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion. Kategórikus változó esetén a p-érték khi-négyszet tesztet, folytonos változó esetén Kruskal–Wallis-tesztet jelöl

	<b>Összes beteg (n=104)</b>	<b>AL-amyloidosis (n=71)</b>	<b>ATTRwt (n=19)</b>	<b>ATTRv (n=13)</b>	<b>p-érték</b>
Low voltage (n,%)	56 (54)	40 (56)	8 (42)	8 (62)	0,392
R-redukció (n,%)	58 (56)	42 (59)	8 (42)	8 (62)	0,296
Bal anterior hemiblokk (n,%)	42 (40)	26 (37)	9 (47)	7 (54)	0,480
Bal Tawara-szár-blokk (n,%)	9 (9)	6 (8,5)	2 (11)	1 (8)	0,609
Jobb Tawara-szár-blokk (n,%)	15 (14)	10 (14)	2 (11)	3 (23)	0,761
I. fokú AV-blokk (n,%)	19 (18)	11 (15,5)	5 (26)	3 (23)	0,21
Pitvarfibrilláció (n,%)	24 (23)	12 (17)	8 (42)	4 (31)	0,06
Pacemaker vezérelt kamrai működés (n,%)	7 (7)	4 (6)	3 (16)	0 (0)	0,01
QT <sub>c</sub> (ms)	466 (441–487)	468 (439–490)	454 (430–478)	474 (452–487)	0,142
BKEF %	53,5(43–62)	57 (44–63)	51 (47–55)	44 (36–54)	0,164
Szeptum (mm)	16 (14–18)	15 (13–18)	18 (14–20)	18 (16–20)	0,03
Átlagos falvastagság (mm)	16 (14–18)	15,5 (13,5–17)	17,5 (14,5–19,5)	17 (15,5–20)	0,134
Megnövekedett bal kamrai falvastagság (≥12 mm) (n,%)	95 (91)	62 (87)	19 (100)	13 (100)	0,244
E/e' (e': laterális és mediális e' átlaga)	19,5 (15–24)	19 (15,6–25,6)	18,3 (10,7–21,4)	22 (17–24)	0,411
TAPSE (mm)	15 (11–20)	15 (10–19)	16,5 (12,5–25,5)	14 (10,5–18,5)	0,602

az EKG-n látott R-redukció jelenlétének aránya között (91% vs. 54% és 91% vs. 56%;  $p < 0,001$ ) (2. táblázat).

A kardiális biomarkerek szintjében, illetve a szeptum, és az átlagos falvastagság tekintetében csak a szeptum vastagsága mutatott szignifikáns különbséget a csoportok között, ha ezt a három csoportban Kruskal–Wallis-tesztet vizsgáltuk. Ezt az eredményt a relatív alacsonyabb betegszámra tulajdonítva a számítást Mann–Whitney-tesztel is elvégeztük, az AL- és összevont ATTR- (ATTRwt és ATTRv együtt) csoportot összehasonlítva. Így már szignifikáns különbség adódott az AL- és ATTR-csoport között: NT-proBNP (AL: medián: 5025 [1758–9799], ATTR: medián: 2528 [1229–5116],  $[p=0,047]$ ), troponin T ([AL medián: 85] [43–135], ATTR medián: 49 [31–89],  $[p=0,049]$ ), szeptum (AL medián: 15 [13–18], ATTR medián: 18 ([14,5–20],  $[p=0,01]$ ) és átlagos falvastagság (AL medián: 15,5 [13,5–17] és ATTR medián: 17,5 [14,5–19,5],  $[p=0,01]$ ) tekintetében.

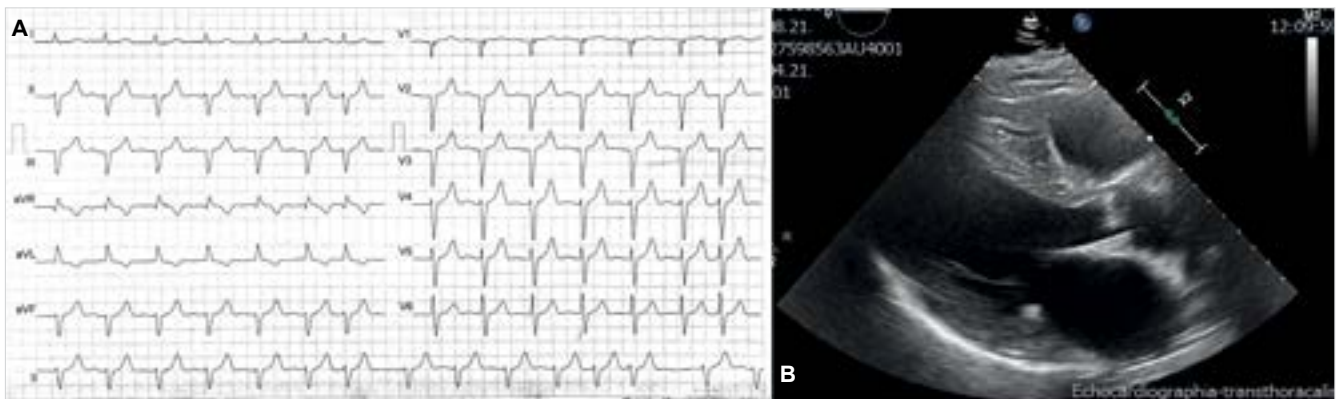
A 2. táblázat a legfőbb EKG és szívtultrahangos paramétereket mutatja. Low voltage és R-redukció előfordulási gyakorisága tekintetében nem volt szignifikáns különbség betegeink között. Pitvarfibrilláció tekintetében szignifikáns különbség mutatkozott, az ATTRwt-s betegek esetében gyakoribb volt az előfordulása. Szignifikáns különbség volt a szeptum, a hátsó fal és az átlagos falvastagság méretében, az ATTR-es betegcsoportnál ezek az értékek magasabbak voltak.

Összesen 60 beteg esetében készült szívmágneses-magrezonancia (CMR) vizsgálat, ezek közül 50 mutatott típusos, bal kamrai, szívamyloidosisra jellemző késői kontraszthalmozást. A CMR-vizsgálat 10

beteg esetében nem adott pozitív eredményt, 3 beteg nem kapott kontrasztanyagot veseelégtelenség miatt, a többi esetben pedig nem lehetett komplettálni a vizsgálatot szívritmuszavar, rossz általános állapot, orthopnoe miatt, vagy a vizsgálat eredménye lett álnegatív. 99Techneciummal jelzett pirofoszfáttal végzett szcintigráfias vizsgálat 29 esetben történt (Perugini score 0: 1 fő, score 1: 7 fő, score 2-3: 21 fő.). A végső diagnózis 21 esetben volt ATTR-szívamyloidosis. Bal kamrai strain-analízist 2015. év után végeztünk betegeink között, azokban az esetekben, amikor attól diagnosztikus értéket reméltünk. 22 beteg esetében történt strain-analízis, 9 esetben volt a vizsgálat pozitív, azaz a relatív csúcsi LS nagyobb volt, mint egy.

## Megbeszélés

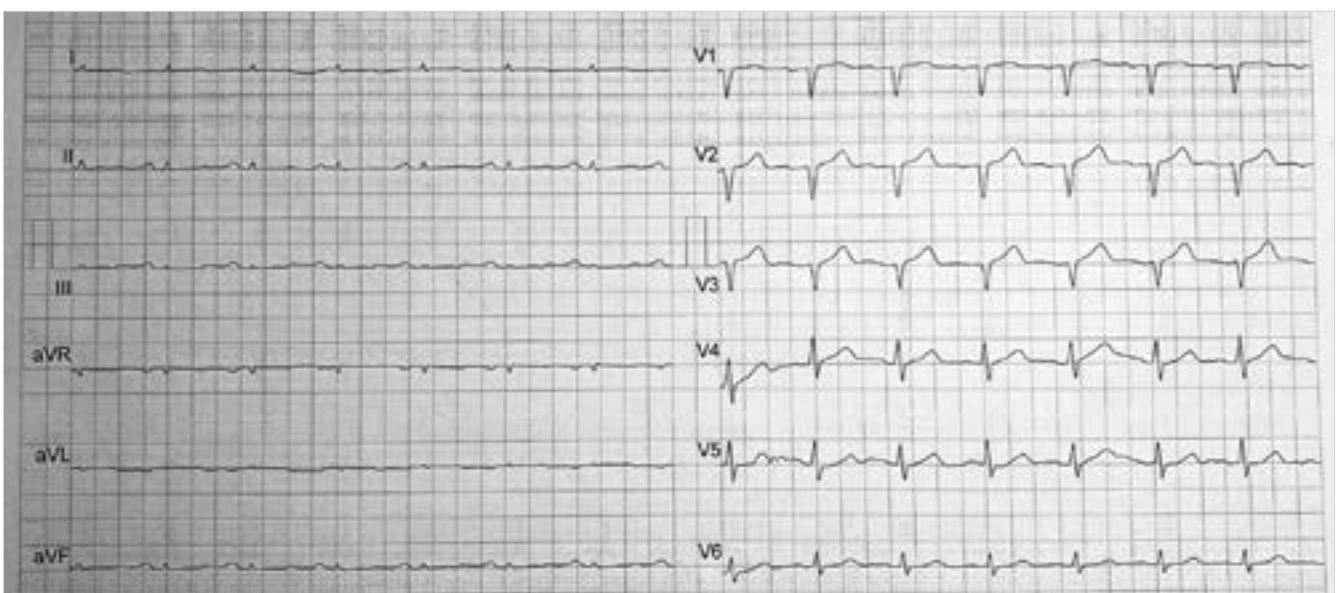
Fő célkitűzésünk vizsgálata pozitív eredményt adott: legjobb tudomásunk szerint a szívamyloidosis gondozásában legnagyobb tapasztalatú hazai ellátó hely retrospektív analizisében azt találtuk, hogy a fontosnak és típusosnak gondolt EKG-eltérések a betegek csak mintegy felében (low voltage 54%-ban, R-redukció 56%-ban), míg a bal kamra falának megvastagodása 91%-ban fordul elő. Az ESC 2021-ben publikált ajánlását tehát ebben a tekintetben megerősítettük: az EKG-eltérésekre nem szabad fontos diagnosztikai jelként tekinteni. Megjegyzendő azonban, hogy a low voltage definíciója a különböző közleményekben más lehet, így eredményeinket nem lehet egy az egyben



**1. ÁBRA. A:** ATTRwt típusú szívamyloidosisos beteg EKG-ja. Normális végtagi kilengések, de R-redukció és bal anterior hemiblokk jelen van. **B:** Ugyanannak a betegnek a szívultrahangos felvétele. Paraszternális hosszszelvény, végdiasztolában. A 2D képen mért bal kamrai szeptum vastagsága 17 mm volt

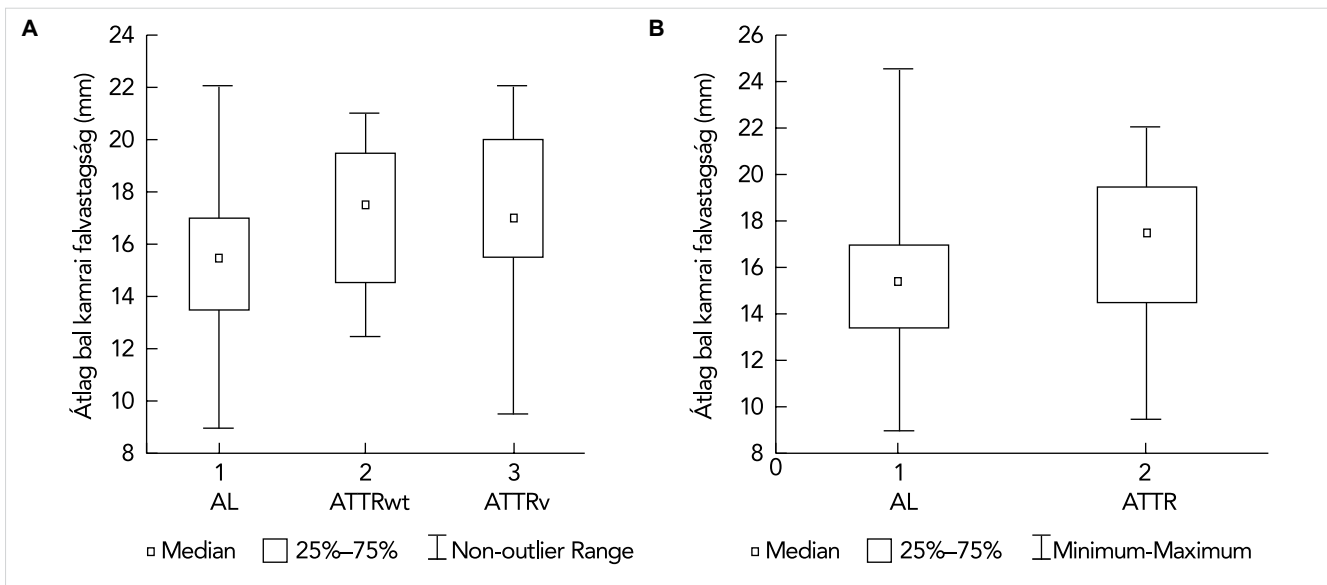
összevetni másokéval. Egyesek definíciója az, hogy végtagi elvezetések kiterése  $\leq 5$  mm és a mellkasi elvezetéseké, pedig  $\leq 10$  mm, másoké pedig, hogy a Sokolow–Lyon-index  $\leq 15$  mm (16). Az EKG azonban fontos és nélkülözhetetlen vizsgálat, felhívhatja a figyelmet a háttérben álló betegségekre, mint „vörös lobogó”, de a napjainkban már ugyancsak igen könnyen elérhető, szívelégtelenség esetén és szívamyloidosis gyanúja-kor, annak szűrésekor kötelező szívultrahang-vizsgálat szerepe sokkal nagyobb a szívamyloidosis diagnosztikus algoritmusában, a betegség lehetőségének felvetésében. Amennyiben a szívultrahangon megnövekedett bal kamrai falvastagság mellé alacsony végtagi kilengések, R-redukció társul az EKG-n, mindenképpen gondolni kell a háttérben szívamyloidosis lehetőségére (17) (1. ábra). Ezt a szemléletet tükrözi a már fent említett ajánlás is, amelynek egyik fő ábráját módosítva közöljük (3. táblázat). Ennek az ábrának a bemutatásával

a diagnosztikus éberség növelése a célunk hazánkban. Vizsgálatunk másik célja az volt, hogy vizsgáljuk, a különböző eredetű szívamyloidosis esetén van-e különbség a low voltage, R-redukció, illetve bal kamrai falvastagodás gyakoriságában. Az EKG-jelek tekintetében nem találtunk különbséget (2. ábra), amelyet akkor sem tudtunk igazolni, ha az AL-csoportot az ATTR-csoporttal hasonlítottuk össze. Ezzel szemben 9 beteg, akinek az átlagos bal kamrai falvastagsága nem érte el a 12 mm-t, mind az AL-csoportból került ki, miközben biomarker-szintjük is szignifikánsan magasabb volt, mint az ATTR-csoportnak. Azt, hogy az AL- és ATTR-csoportban szignifikánsan különbözik a bal kamrai átlagos falvastagság grafikusán is ábrázoltuk (3. ábra). Minden bizonnyal csak a kisebb esetszám az oka, hogy a szignifikanciát elérő különbség csak AL vs. ATTR esetén mutatkozott meg, a három csoport összehasonlításakor nem. A különbség háttérben két tényező állhat. Egyrészt az



**2. ÁBRA.** AL-szívamyloidosisos beteg EKG-ja. Alacsony végtagi kilengések, R-redukció. A beteg szívultrahangon mért bal kamrai szeptum vastagsága 17 mm volt





**3. ÁBRA.** Bal kamrai szeptum vastagsága a különböző eredetű szívamyloidosis esetén. **A:** AL, ATTRwt és ATTRv külön ábrázolva, Kruskal-Wallis-teszt p-értéke: 0,0517; **B:** AL vs. ATTR, Mann-Whitney-teszt: p-értéke: 0,016

AL-szívamyloidosis prognózisa sokkal rosszabb, lefolyása rapidabb (18), így már felismeréskor is súlyosabbak a tünetek, magasabb a biomarkerszint. Maguk a könnyűláncok is direkt kardiotoxikusak, nem csak a belőlük

származó lerakódó amyloid, amely szintén hozzájárulhat a miokardiális diszfunkció kialakulásához (19, 20). ATTR esetében a fal lassabban vastagodhat, később, és csak fokozatosan okoz tünetet, lehetőséget adva a kompenzációra. Így a biomarkerszint alacsonyabb, míg a falvastagság nagyobb diagnóziskor. Az, hogy AL szívamyloidosisban a betegek egy kisebb részének nincs balkamra-hipertrofiája nem új, 60 AL-es betegben már leírták korábban (21), de ezt az összefüggést konzekutív szívamyloidosisos betegekben eddig csak munkacsoportunk vizsgálta. Valamivel kisebb betegszámmal, de a jelenlegivel átfedést mutató betegeink esetében erről az eredményről korábban már beszámoltunk (22). A másik tényező, ami azt magyarázza, hogy az összes normális falvastagságú beteg az AL-csoportban volt, az az, hogy klinikánkon minden PCD-s, monoklonális gammopáthiás, illetve myelomás beteg esetében rendszeresen, általában évente szűrővizsgálatot végzünk kardiális biomarkerek, vesefunkció és albuminuria irányában. Így korai stádiumban, még az érdemi klinikai tünetek megjelenése előtt ki tudjuk szűrni azokat a betegeket, akiknél vese vagy szívérintettség alakul ki. Vizsgálatunkban az összes bevont betegnek kivétel nélkül magas volt a kiindulási NT-proBNP és troponin T értéke, azonban manifeszt szívelégtelensége 8 betegnek nem volt.

Az új ESC-ajánlás (2) ugyan a klinikumot is figyelembe veszi a betegség gyanújánál (3. táblázat), de a biztos diagnózishoz bal kamrai falvastagodás hiányában AL és ATTR esetén is megköveteli a típusos CMR vagy szív-izombiopsziás vizsgálatot. Az eddigi és jelen vizsgálatunkban is alkalmazott, nyolc szakmai társaság által javasolt diagnosztikus kritériumrendszer (9, 8) normális falvastagság mellett pozitív extrakardiális biopszia esetén a magas, és mással nem magyarázható biomar-

**3. TÁBLÁZAT.** Szívamyloidosis gyanúja. Amennyiben a bal kamrai átlagos falvastagság 12 mm, vagy annál nagyobb és a jobb oldalon felsorolt „vörös lobogók”, vagy klinikai eltérések közül legalább egy teljesül, akkor fel kell, hogy merüljön a szívamyloidosis, mint lehetséges diagnózis. A táblázat a 2021-es ESC szívamyloidosis ajánlásának első ábrája alapján készült

Átlagos bal kamrai falvastagság $\geq 12$ mm + $\geq 1$ a következők közül	szívelégtelenség 65 évnél idősebb korú betegnél
	aortastenosis 65 évnél idősebb korú betegnél
	pozitív családi anamnézis
	hipotenzió, vagy normotenzio korábban hipertóniás egyén esetében
	szensoros involváció, autonóm diszfunkció
	perifériás polyneuropathia
	proteinuria
	bőrbevezések
	kétoldali carpalis alagútszindróma
	bicepsz ínszakadás
	MRI: szubendokardiális/transzmurális késői kontraszthalmozás, vagy megnövekedett extracelluláris volumen
Szívultrahang, EKG: csökkent longitudinális strain, apical sparing, bal kamrai izomtömeghez képest alacsony QRS-amplitúdó, mellkasi elvezetésekben R-redukció az EKG-n, AV-csomó vezetési zavar	

korszint-emelkedés esetében is biztosnak veszi a diagnózist. Véleményünk szerint ez utóbbi megközelítés használhatóbb, és több beteg megtalálását biztosítja a napi gyakorlatban.

## Következtetések

Összegezve elmondhatjuk, hogy a friss ajánlások diagnosztikus algoritmusait eredményeink alátámasztják: a klasszikus EKG-jeleknek alárendelt szerepe van a szívamyloidosis diagnosztikájában, az echokardiográfiával észlelt bal kamrai fal megvastagodásával szemben a betegség gyanújának kimondásában, a kórisme folyamatában. Vastagabb falvastagságot találtunk a diagnózis esetén ATTR-ben mint AL-ben. Eredményeink azonban arra is felhívják a figyelmet, hogy normális bal kamrai falvastagság mellett is előfordulhat szívamyloidosis, elsősorban AL-típusnál. A diagnosztikus folyamatban azonban a klinikumnak, szívelégtelenség jelenlétének és az egyéb figyelemfelkeltő jeleknek is fontos szerepe van.

## Nyilatkozat

*A szerzők kijelentik, hogy az eredeti közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.*

## Irodalom

1. Baker KR, Rice L. The amyloidoses: clinical features, diagnosis and treatment. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2012; 8(3): 3–7. <https://doi.org/10.14797/mdcj-8-3-3>
2. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2021; 42(16): 1554–68. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab072>
3. Luigi M, Romano A, Di Paolantonio A, et al. Diagnosis and Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR) Polyneuropathy: Current Perspectives on Improving Patient Care. *Ther Clin Risk Manag* 2020; 16:109–23. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S219979>
4. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(22): 2872–91. DOI:10.1016/j.jacc.2019.04.003
5. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016; 87(10038): 2641–54. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01274-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01274-X)
6. Ash S, Shorer E, Ramgobin D, Vo M, et al. Cardiac amyloidosis-A review of current literature for the practicing physician. *Clin Cardiol* 2021; 44(3): 322–31. <https://doi.org/10.1002/clc.23572>

7. Cheng Z, Zhu K, Tian Z, et al. The findings of electrocardiography in patients with cardiac amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2013; 18(2): 157–62. <https://doi.org/10.1111/anec.12018>
8. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail* 2019; 12(9): e006075. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075>
9. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 2 of 2-Diagnostic criteria and appropriate utilization. *J Nucl Cardiol* 2020; 27(2): 659–73. <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01761-5>
10. Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac amyloidosis. *Clin Med (Lond)* 2018; 18(Suppl 2): s30–s5. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-2-s30>
11. Calle S, Timmermans F, De Pooter J. Defining left bundle branch block according to the new 2021 European Society of Cardiology criteria. *Neth Heart J* 2022. DOI:10.1007/s12471-022-01697-5
12. Ikeda T. Right Bundle Branch Block: Current Considerations. *Curr Cardiol Rev* 2021; 17(1): 24–30. <https://doi.org/10.2174/1573403X16666200708111553>
13. Rabkin SW. Impact of Age and Sex on QT Prolongation in Patients Receiving Psychotropics. *Can J Psychiatry* 2015; 60(5): 206–14. <https://doi.org/10.1177/070674371506000502>
14. Kashou AH, Goyal A, Nguyen T, Chhabra L. Atrioventricular Block. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2022.
15. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* 2012; 98(19): 1442–8. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302353>
16. Mussinelli R, Salinaro F, Alogna A, et al. Diagnostic and prognostic value of low QRS voltages in cardiac AL amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2013; 18(3): 271–80. <https://doi.org/10.1111/anec.12036>
17. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012; 126(10): 1286–300. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915>
18. Xin Y, Hu W, Chen X, et al. Prognostic impact of light-chain and transthyretin-related categories in cardiac amyloidosis: A systematic review and meta-analysis. *Hellenic J Cardiol* 2019; 60(6): 375–83. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2019.01.015>
19. Czyzewska E, Wisniewska A, Waszczuk-Gajda A, Ciepiela O. The Role of Light Kappa and Lambda Chains in Heart Function Assessment in Patients with AL Amyloidosis. *J Clin Med* 2021; 10(6). <https://doi.org/10.3390/jcm10061274>
20. Shi J, Guan J, Jiang B, Brenner DA, et al. Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38alpha MAPK pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(9): 4188–93. <https://doi.org/10.1073/pnas.0912263107>
21. Lee GY, Kim K, Choi J-O, et al. Cardiac Amyloidosis Without Increased Left Ventricular Wall Thickness. *Mayo Clinic Proceedings* 2014; 89(6): 781–9. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.01.013>
22. Nagy D, Revesz K, Pesko G, et al. Cardiac Amyloidosis with Normal Wall Thickness: Prevalence, Clinical Characteristics and Outcome in a Retrospective Analysis. *Biomedicines* 2022; 10(7). <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071765>

# Antitrombotikus kezelés szívamyloidosis esetén

Révész Katalin<sup>1</sup>, Apor Astrid<sup>2</sup>, Nagy Daniella<sup>1</sup>, Pozsonyi Zoltán<sup>1</sup>



A szerző  
video-összefoglalója

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Révész Katalin, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46. E-mail: reveszkati@gmail.com

A szisztémás amyloidosis ritka, progresszív, infiltratív betegség. Szívet is érintő formáit az immunglobulin könnyűláncoknak vagy a transtiretin fehérjének a mutáns vagy a vad típusú formájának a lerakódása okozza. Napjainkban incidenciája nő, az új terápiás lehetőségeknek hála a túlélés javul. A betegek kardiológiai gondozása számos speciális kérdést vet fel. A tromboembóliás szövődmények és a szívüregi thrombusok gyakorisága miatt minden pitvarfibrilláló betegnek antikoaguláns kezelést kell kapnia. Válogatott esetben sinusritmus esetén is szóba jön az alvadásgátló-terápia. Ugyanakkor a betegségre a fokozott vérzéshajlam is jellemző. Specifikus ajánlások híján terápiás döntésünket egyénre szabottan, a körülmények gondos mérlegelésével kell meghoznunk. Az antitrombotikus kezelés módja egyaránt lehet K-vitamin-antagonista vagy direkt hatású orális antikoaguláns terápia.

**Kulcsszavak:** szívamyloidosis, tromboembólia, szívüregi thrombus, vérzés, antikoaguláns kezelés

## Antithrombotic treatment in cardiac amyloidosis

Systemic amyloidosis is a rare, progressive, infiltrative disease caused by amyloid fibril deposits. Cardiac involvement is present in immunoglobulin light chain and variant or wild-type transthyretin amyloidosis. In recent years, incidence has been increasing, and survival has been improving due to new therapeutic options. Patient management is challenging and needs special considerations. Due to high thromboembolic risk and frequently observed intracardiac thrombi, all patients with atrial fibrillation need anticoagulant therapy. Antithrombotic treatment should also be considered in selected cases in sinus rhythm. On the other hand, bleeding risk is also increased. Due to lack of specific guidelines, physicians should base their therapeutic decision-making on individualized assessment of thrombotic and haemorrhagic risks. Both vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants are acceptable alternatives of antithrombotic treatment.

**Keywords:** cardiac amyloidosis, thromboembolism, intracardiac thrombus, bleeding, anticoagulant therapy

## Bevezetés

A szisztémás amyloidosis ritka, progresszív, infiltratív betegség. A szervezetben jelen lévő amiloidogén fehérjék adott körülmények között egymással összecsapóznak, ún.  $\beta$ -redő struktúrát vesznek fel, majd az így létrejött vízben oldhatatlan amiloid fibrillumok a sejt közötti teret beszűrve az érintett szervek károsodásához vezetnek. A szívet is érintő formák túlnyomó többsége két fehérje lerakódására vezethető vissza: könnyű-

lánc-amyloidosis (AL) esetén az excesszív mennyiségű monoklonális immunglobulin-könnyűlánc, míg transtiretin-amyloidosis (ATTR) esetén a transtiretin fehérjének a mutáns (ATTRv) vagy a vad típusú (ATTRwt) formája rakódik le (1).

Az elmúlt években a képalkotó módszerek fejlődésének, a noninvazív diagnosztika lehetőségének és a diagnosztikus éberség növekedésének köszönhetően a ritka betegségként számon tartott szívamyloidosis, elsősorban az ATTR incidenciája rohamosan nő. Úgy tül-

nik, az ATTR jóval gyakoribb betegség, mint korábban hittük. Becslések szerint jelenleg is jelentős mértékben aluldiagnosztizált, valódi prevalenciáját megbecsülni is lehetetlen. Az elmúlt években a terápiás lehetőségek is fejlődtek, jelenleg a szívamyloidosis minden formája célzottan kezelhető (1).

Saját tapasztalataink is a fenti tendenciákat mutatják. 2016-ban a Cardiologia Hungarica hasábjain számoltunk be a szívamyloidosis ellátásában szerzett első tapasztalatainkról: a 2009–2015 közötti időszakban 20 beteget (18 AL, 2 ATTRv) kezeltünk a fenti diagnózissal (2). Ebben az időszakban a betegek későn, már előrehaladott szívelégtelenség mellett jutottak diagnózishoz, és a betegek fele a diagnózist követően 110 napon belül meghalt. Azóta a betegséggel klinikánkon is egyre gyakrabban találkozunk: idén áprilisig 104 szívamyloidosisos diagnosztizált beteget láttunk el (71 AL, 19 ATTRwt, 13 ATTRv, valamint 1 familiáris mediterrán lázban szenvedő betegnél AA-típusú amyloidosist találtunk). Az összegyűjtött betegadatokból írt friss közleményünk ebben a lapszámban jelenik meg (*Nagy Daniella és munkatársai*). A diagnózist eltelő idő mediánja a korábbi közlemény idején 180 nap volt, ami mostanra 86 napra mérséklődött. Míg korábban a betegek 85%-a NYHA III–IV. stádiumban volt a betegség felismerésekor, azóta ez az arány 55%-ra csökkent. A korai diagnózis a terápia sikerének a kulcsa, hiszen előrehaladott állapotban a gyógyszerek hatékonysága már igen csekély.

A betegség változatos szervi érintettséggel és klinikai megjelenéssel jár. AL háttérben a plazmasejtek klonális megbetegedése, sokszor myeloma multiplex (MM) áll. Ebben a kórképben gyakori a nephrosis-szindrómát és gyorsan progrediáló veseelégtelenséget okozó veseérintettség, de a kóros szerkezetű fehérje szinte minden szövetben kimutatható. Mind AL, mind ATTRv esetén gyakori a perifériás és az autonóm idegrendszer, valamint a gyomor-bélrendszer érintettsége. A kiserek falát beszűrő amiloid az erek fragilitásához, szövetközi bevérzésekhez vezet. ATTRwt esetén, ahol időskorban a normális szerkezetű transztiretin ismeretlen okból amiloidként lerakódik, a szinoviális membrán érintettsége gyakran kéztőlagút-szindrómát, bicepszín-szakadást okoz. Mindhárom kórképben gyakori a szív érintettsége, ami a legjelentősebb prognosztikai faktor szisztémás amyloidosis esetén (3, 4).

A myocardiumban lerakódó amiloid klinikailag leggyakrabban szívelégtelenség képében mutatkozik meg, a legjellemzőbb echokardiográfiás leletek a balkamra-hipertrófia és a súlyos diasztolés funkciózavar (5). A betegség azonban minden kardiális struktúrát érint: a fibrillumok beszűrnek a pitvarok falát, az ingerületvezető rendszert, a billentyűket, az endocardiumot. A betegségre jellemzőek a ritmus- és vezetési zavarok. Szintén gyakori a „low-flow low-grade” aortabillentyű-stenosis egyidejű jelenléte: saját betegeink 9%-ánál találtunk közepes vagy súlyos fokú aortabillentyű-stenosis (6).

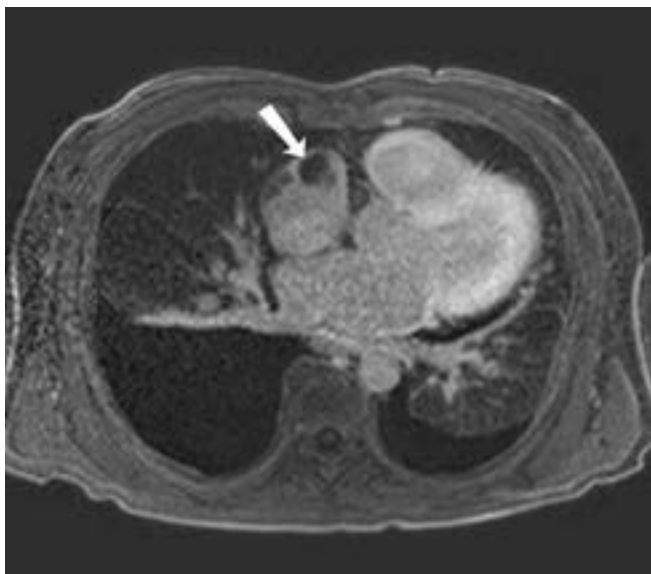
A pitvari myopathia, a pitvarfibrilláció (PF), az endo-thel károsító amiloiddepozitumok együttesen tehetősek felelőssé a tromboembóliás (TE) szövődményekért (7). MM-ben a trombózishajlamot tovább fokozza a malignus hematológiai alapbetegség, a nephrosis-szindróma, az immunmoduláns terápia és az immobilizáció. Másrészt viszont amyloidosisban a sérülékeny érfalak és a jelenlévő coagulopathia miatt a vérzeshajlam is fokozott. A TE-s és vérzési rizikó felmérése, a szövődmények megelőzése és kezelése összetett, nehéz feladat, ami mindeközül csekély hangsúlyt kapott. Jelen közleményben szeretnénk összefoglalni a témában elérhető irodalmi adatokat és áttekinteni a betegek antitrombotikus kezelésének főbb szempontjait.

### Tromboembóliás események gyakorisága szívamyloidosisban

Szívamyloidosisban az artériás TE prevalenciája a különböző vizsgálatok szerint 6-16% között mozog, a betegség első manifesztációja is lehet (8–10). A vizsgálatok többsége kimutatta a PF szerepét, azonban sinusritmus (SR) mellett is gyakoriak a TE-s események. Az orális antikoaguláns (OAC) kezelés a rizikót egyértelműen mérsékli, de PF mellett nem biztosít teljes védelmet. Az események előrejelzésében a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score alkalmazhatósága kérdéses ebben a betegcsoportban (9, 10).

*Vilches és munkatársai* idén közölték a legtöbb beteget felölelő vizsgálatot eddig a témában: multicentrikus retrospektív vizsgálatuk során 1191 ATTR (201 ATTRv, 990 ATTRwt) cardiomyopathiában szenvedő beteg adatait elemezték (10). Az éves TE-kockázat a teljes betegpopulációban 1,64%-nak adódott. SR esetén, ha a beteg bármely okból OAC-kezelést kapott, nem fordult elő TE. Ezzel szemben a nem antikoagulált SR-ben lévő betegek között az éves incidenciája 1,3% volt, ami meghaladja a nem-valvuláris PF-ben szenvedő, 1 pontos CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score-ral bíró betegek éves embóliás rizikóját (0,9%) (11). PF esetén az embóliás események éves incidenciája 1,7% volt OAC-terápiát kapó betegek között, illetve 4,8% OAC-kezelés nélkül. Utóbbi betegcsoportban a szövődemény gyakoribbnak bizonyult, mint az ismerten magas TE-s kockázattal járó hipertrófiás cardiomyopathiában (évente 3,75 esemény 100 betegre vetítve) (12), és hasonló embóliás rizikót jelent, mint a 3 pontos CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score nem-valvuláris PF-ben (4,6%) (11).

Egyes vizsgálatok szerint a betegek harmadánál szívüregi thrombus mutatható ki, ami különösen gyakori AL szubtypus esetén (13, 14). Egy friss, 324 beteg MR-vizsgálatát elemző közlemény az intrakardiális thrombus prevalenciáját 6,2%-nak találta (15). PF esetén véralvadásgátló-kezelés ellenére a betegek 13,1%-ánál mutatott ki vérrögöt a szívben, miközben a PF miatt antikoagulált – nem amyloidosisos – betegpopulációban ez az



**1. ÁBRA.** Myeloma multiplexben és szívérintettséggel, szívelégtelenséggel járó szisztémás könnyűlánc-amyloidosisban szenvedő beteg késői kontrasztanyag-halmozásos szív MR-felvétele (Dr. Vágó Hajnalka felvétele, Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika anyaga). Transzversalis metszet a jobb pitvar szintjében: a bal és a jobb kamra falában késői típusú, diffúz kontrasztanyag-halmozás, a jobb pitvar üregében thrombus (nyíl), valamint perikardiális és kétoldali mellkasi folyadékgyülem látható. A beteg a körlefolrás során végig sinusritmusban volt, pitvarfibrillációt nem tudtunk kimutatni.

érték 3% alatt van (16). AL-ben SR mellett is 4,5%-ban fordult elő intrakardiális thrombus (1. ábra).

Szívamyloidosisban a gyakori TE több tényezőre vezethető vissza: a PF, a szívelégtelenség, az SR ellenére gyakran elégtelen pitvari kontrakció, az endocardiumban lerakódó amiloid trombogén hatása és extrakardiális okok egyaránt szerepet játszanak.

### Pitvarfibrilláció szívamyloidosisban

Irodalmi adatok szerint szívamyloidosisban a betegek 20-75%-ánál jelentkezik PF. A ritmuszavar leggyakoribb ATTRwt esetén, ahol 40-85%-os valószínűséggel megjelenik (17–19). A klinikánkon gondozott szívamyloidosisos betegek körében AL-ben 17% (20), ATTRv-ben 31%, ATTRwt-ben 42% (nem közölt adatok) a pitvarfibrilláló betegek aránya.

A Mayo Klinika regisztere szerint a PF miatt tervezett elektromos kardioverzió (ECV) előtt végzett transoesophagealis echokardiográfia (TEE) során a szívamyloidosisos betegek 28%-ában bal pitvari vagy fülcsethrombust találtak (21). Eredményeik alapján szívamyloidosis esetén ECV előtt mindig szükséges a bal pitvari fülcsethrombus kizárása, terápiásan antikoagulált beteg vagy új keletű ritmuszavar esetében is (1).

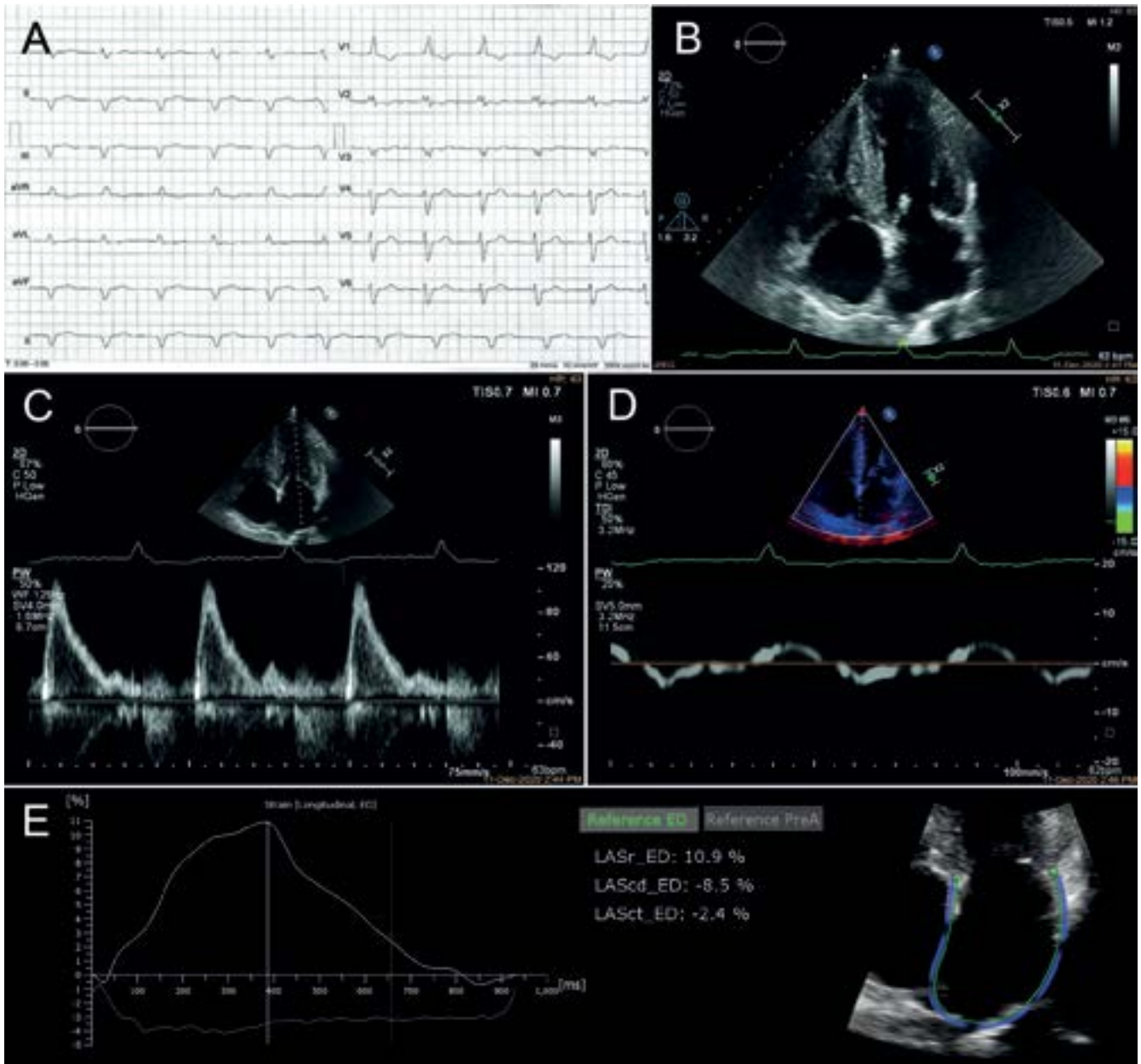
### Pitvari diszfunkció

A pitvarok működését a kamrai diasztolés funkciózavar mellett a pitvarfal és a pitvari ingerületvezető rendszer (Bachmann-nyaláb) amiloid-infiltrációja, valamint AL-amyloidosisban az immunglobulin könnyűláncok direkt citotoxikus hatása is rontja (5). Még SR mellett is sok esetben gyér pitvari kontrakció mutatható ki, ami a pitvarok lassú ürülését, a vér pangását eredményezi. Egy egészen friss, majd' ezer beteg pitvari strain-analízisét feldolgozó vizsgálat szerint a betegek ötödében pedig „pitvari elektromechanikus disszociáció” igazolható: a pitvari összehúzódás az EKG-n megjelenő P-hullám ellenére hiányzik (22).

EKG-n lapos, elnyújtott P-hullámok hívhatják fel a figyelmünket a sérült pitvari működésre (2. A ábra). A hagyományos echokardiográfia során a pitvarok méretének növekedését gyakran látjuk (2. B ábra). A mitralis beáramlási görbe indirekt módon utal a bal pitvari működésre. A 2 feletti E/A arány mutatja a restriktív bal kamrai telődést, azonban normális decelerációs idő mellett az igen alacsony, esetleg hiányzó A-hullám a pitvari kontrakció elégtelenségét is jelezheti (2. C ábra). A mitralis anuluson szöveti Doppler segítségével mért késődiasztolés hullám (a') már közvetlenül a pitvari működést mutatja (5) (2. D ábra). A pitvari funkcióról legrészletesebb képet a speckle tracking echokardiográfiával mért bal pitvari strain és a pitvari stiffness meghatározása adja (5, 22) (2. E ábra). A bal pitvari strain mérése ígéretes módszernek látszik mind az amiloid-cardiomyopathia diagnózisában (23–25), mind a prognózis becslésében (26–28), de a kis esetszámú vizsgálatok eredményei egyelőre nincsenek kellőképpen validálva. Ennek megfelelően mérése rutinszerűen egyelőre nem indokolt ebben a betegcsoportban, azonban válogatott esetekben hasznos információt nyújthat, és akár a terápiás döntést is befolyásolhatja. A „pitvari elektromechanikus disszociáció” igazolásához segítségül hívhatjuk a bal pitvari strain-analízist, amennyiben a rutin módszerekkel (transmitralis Doppler-vizsgálat és mitralis anulus szöveti Doppler-vizsgálata) kapott eredmények nem egyértelműek. Ugyan igen kevés adatot ismerünk arra vonatkozóan, hogy a pitvari diszfunkció milyen mértékben befolyásolja a beteg TE-s rizikóját (13, 14), az irodalom egységesen alvadásgátló-kezelést javasol „pitvari elektromechanikus disszociáció” esetén (22, 29, 30), ezért az állapot felismerésére törekednünk kell.

### A tromboembólia-hajlam extrakardiális okai

ATTRwt-ben a betegek jellemzően idősek, az előrehaladott életkor miatt pedig gyakran szenvednek egyidejűleg egyéb, trombozishajlamot növelő társbetegségben is. Fontos tényező az immobilizáció is. Az AL-ben gyakran jelentkező nephrosis-szindróma az antikoagulálás



**2 ÁBRA.** Mutációs típusú transtiretin-szívamyloidosisos beteg leletei (Simmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika anyaga) **A:** EKG: Típusos eltérések: alacsony P-hullámok, hosszú PQ-idő, alacsony végtagi kilengések, R-redukció, nem specifikus kamrai vezetési zavar, szekunder repolarizációs zavar. **B–D:** Echokardiográfiás képek. **B:** Csúcsi négyüregű kép, végdiasztolében: balkamra-hipertrófia, tág pitvarok. **C:** Mitralis beáramlás pulzatis Doppler-görbéje: sinusritmus mellett magas E- és alacsony A-hullám,  $E/A > 2$ , restriktív beáramlási görbe. A megtartott decelerációs idő mellett látott igen alacsony A-hullám a pitvari kontrakció elégtelenségére utal. **D:** A mitralis anulus szöveti Doppler-görbéje: A szisztolés és diasztolés hullámok is rendkívül alacsonyak. Az alig kivehető a' hullám gyér vagy hiányzó pitvari összehúzódást jelez. **E:** Bal pitvari strain vizsgálata két-dimenziós speckle tracking technika segítségével, csúcsi négyüregi nézetből: súlyos fokban csökkent rezervoárfunkció (csúcs longitudinális strain: 10,9%), hiányzó bal pitvari kontrakció. A felvételek készítésekor a beteg EKG-ján sinusritmus látszott, de az echokardiográfia során a pitvari összehúzódás hiányát, „pitvari elektromechanikus disszociációt” mutatunk ki. A beteg kórelőzményében stroke szerepel, ismert paroxizmális pitvarfibrilláció miatt orális antikoaguláns kezelést kap.

faktorok (antitrombin, protein S) fokozott renális veszteséssel és a prokoaguláns faktorok (V-ös, VII-es faktor, fibrinogén) megnövekedett szintézisével jár. A keringő könnyűláncok és a  $\beta_2$ -mikroglobulin magas szintje szintén protrombotikus hatású (7). Az MM a hematológiai malignus betegségek közül a legmagasabb vénás

TE-hajlammal járó kórkép: legnagyobb a kockázat a kezelés első három hónapjában, a magas tumortömeg és az apoptotikus sejtekből felszabaduló prokoaguláns citokinek hatására (31). A kezelés egyik pillérét adó immunmoduláns terápia (IMiD-ek: thalidomid, lenalidomid, pomalidomid) jelentős mértékben tovább növeli a

kockázatot önmagában adva is; nagy dózisú dexame-tazonnal vagy kombinált kemoterápia részeként adva a rizikó további növekedése várható (31).

### Vérzés szívamyloidosisban

Az érfalban lerakódó amiloid okozta angiopathia a kise-rek fragilitásához, a vazomotoros funkció károsodásá-hoz, szöveti iszkémiához és vérzésekhez vezet. AL-ben a betegek nagy részénél coagulopathia is kimutatható, a betegek felénél valamely alvadási paraméter kóros értéket mutat (32, 33). A gyomor-bél traktus és a máj érintettsége, a veseelégtelenség, MM-ben a cytopenia szintén fokozzák a vérzés rizikóját.

A leggyakrabban észlelt vérzéstípusok a purpura és az ecchymosis (32, 33). A periorbitalis purpura jelen-létét AL-re patognomikusnak tartják (3. ábra). Szintén gyakoriak a gasztrointesztinális és a posztprocedu-rális vérzések, súlyos szövődményként intracranialis vérzés is előfordul. Nem ritka a fatális kimenetel sem (10, 33).

### Antitrombotikus kezelés

Jelenlegi tudásunk szerint a szívamyloidosisos bete-geket feltétlenül terápiás antikoaguláns kezelésben kell részesítenünk pitvarfibrilláció esetén, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score-tól függetlenül (1). Az Európai Kardiológusok Tár-sasága (European Society of Cardiology, ESC) tavaly megjelent szívamyloidosisról foglalkozó ajánlása válo-gatott esetben SR esetén is helyénvalónak tartja az an-tikoaguláns kezelést (1). Nagy klinikai vizsgálatok híján azonban az ajánlás sem tudja megmondani, ki legyen az a beteg, akinek SR mellett is alvadásgátló-kezelést adunk. A szerzők tudomása szerint több nyugat-euró-pai amyloidosis centrumban – kontraindikáció hiányá-ban – az összes beteg kap antitrombotikus kezelést. Saját klinikai gyakorlatunkban minden betegnél egyéni-leg mérlegeljük a TE-s és a vérzési rizikót, és döntése-inket az irodalmi adatok és saját klinikai tapasztalataink alapján, egyedileg hozzuk meg.

Nem-valvuláris PF-ben I-es osztályú ajánlás alapján a direkt hatású orális antikoaguláns szerek (DOAC-ok) adását kell előnyben részesítenünk a K-vitamin-anta-gonistákkal (VKA) szemben (34). A szívamyloidosisos betegek azonban számos szempontból speciális be-tegcsoporthoz képviselnek, és egyelőre igen kevés ismerettel rendelkezünk ebben a körképben az optimális antitrombotikus terápiát illetően. A szakmai ajánlások jelenleg nem foglalnak állást a kezelés módját illetően. *Mitrani és munkacsoportja* 217 pitvarfibrilláció miatt an-tikoagulált ATTR szívamyloidosisos beteg vizsgálata során nem mutatott ki különbséget sem a TE-s, sem a vérzéses események előfordulásában a warfarinnal és a DOAC-okkal kezelt betegek között (17). Figyelemre



3. ÁBRA. Periorbitalis purpura szisztémás könnyűlánc-amyloidosisban szenvedő betegen

méltó, hogy vizsgálatukban a warfarinnal kezelt bete-gek 87%-ánál labilis INR-t észleltek. *Vilches és mun-katársai* 531 ATTR-cardiomyopathiás, pitvarfibrilláló betegen szintén egyenértékűnek találták a DOAC és a warfarinkezelést mind a tromboprofilaxis hatékonysága, mind a vérzéses szövődmények gyakorisága ter-rén (10). Egy tavaly publikált tanulmány a VKA-val és a DOAC-kal antikoagulált pitvarfibrilláló szívamyloidosisos betegek (69 AL, 179 ATTRwt, 25 ATTRv) halálozá-sát egyformának találta. Nem volt különbség a stroke előfordulásában sem, és ugyan VKA-kezelés mellett gyakrabban jelentkezett vérzés, azonban ennek oka a VKA-val kezelt betegek rosszabb vesefunkciója és ma-gasabb HAS-BLED vérzési rizikója lehetett (35).

MM-ben a magas TE-s rizikó miatt a jelenlegi ajánlá-sok IMiD-kezelés esetén profilaktikus antitrombotikus terápiát írnak elő. *Palumbo és munkatársai* egyformán hatékonynak találták az aspirin-, a kis molekulású heparin (LMWH) és a VKA-kezelést thalidomidot kapó betegek között; igaz, vizsgálatukba magas rizikójú be-tegeket nem vontak be (36). Az elmúlt években nagy vizsgálatok igazolták a DOAC-ok hatékonyságát és biz-tonságosságát daganatos betegeken (37–40), azonban a vizsgálatokban igen kevés MM-ben szenvedő beteg vett részt, így kérdéses, hogy az eredmények mennyi-re alkalmazhatók erre a betegpopulációra. MM-es be-tegek DOAC-kezelésével eddig csak néhány igen kis esetszámú tanulmány foglalkozott, a korlátozottan érté-kelhető eredmények mindenesetre biztatóak (31).

Szívamyloidosisos betegünk antikoaguláns kezelésé-nek megválasztásánál érdemes figyelembe vennünk több szempontot. A VKA-kezelés előnyei, hogy olcsó,

antidotuma könnyen hozzáférhető, és súlyos veseelégtelenség esetén is adható. Hátránya a sokszor labilis INR és a kemoterápiás szerekkel való interakció (7, 17). A jelenleg elérhető irodalmi adatok alapján a DOAC-ok biztonságos alternatívát jelentenek. Fő előnyük a kényelmes alkalmazás és a széles terápiás ablak. Itt is figyelembe kell vennünk a gyógyszerkölcsonhatásokat. A Xa-inhibitorok adását korlátozhatja a májérintettség. Gyomor-bélrendszeri vérzés kockázata esetén az apixaban lehet a legbiztonságosabb választás (40). LMWH tartós adására ritkábban kerül sor a sc. injekció nyilvánvaló hátrányai miatt. Károsodott vesefunkció és a nephrosis-szindróma miatt kialakuló antitrombin-hiány esetén hatása ráadásul kiszámíthatatlan. Súlyos vérzés és magas tromboembóliás rizikó esetén a bal pitvari fülcszárás is szóba jöhet.

## Következtetések

A fejlődő diagnosztikának, az új terápiás lehetőségeknek és a túlélés növekedésének hála egyre több beteget gondozunk szívamyloidosis miatt. A betegsége jellemző igen magas TE-s rizikó miatt a pitvarfibrilláló betegeknek CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score-tól függetlenül vér-alvadást gátló kezelést kell adnunk. Ugyanígy kell tennünk, ha a képalkotó vizsgálatok intrakardiális thrombust igazolnak. Nehezebb kérdés annak eldöntése, hogy az SR-ben lévő betegek közül kit kell antikoagulálnunk. Ennek egyéni elbírálásához számos faktort kell figyelembe vennünk: a szívamyloidosis típusát (AL vagy ATTR), a háttérben álló alapbetegséget (MM vagy egyéb plazmasejt-diszkrázia), annak stádiumát és esetleges kezelését (IMiD, nagy dóziszú szteroid, kombinált kemoterápia). Fokozza a TE-rizikót a szívelégtelenség, AL-ben a nephrosis-szindróma, az immobilizáció. Döntéshozatalunkat segíti, ha törekszünk a betegsége oly jellemző PF kimutatására (legalább évente Holter-vizsgálat javasolt tünetmentes betegen is) (1) és keressük a szívüregi thrombust. Ismeretlen okú, cryptogen stroke esetén kardiogén embóliaforrásra kell gondolnunk, és megfontolandó a beteg antikoaguláns kezelése. Szintén segítheti a döntéshozatalt az inefektív, gyenge pitvari mechanika kimutatása szöveti Doppler vagy bal pitvari strain-analízis segítségével. Figyelembe kell vennünk természetesen az emelkedett vérzési rizikót is, ami a TE-s rizikóhoz hasonlóan, szintén AL esetén a legmagasabb. A pitvarfibrilláló betegek vérzési kockázatának becslésére használt HAS-BLED score megbízhatóságáról ebben a speciális betegcsoportban nincsenek adatok, ezt a pontrendszert szívamyloidosisos betegek rizikójának becslésére nem alkalmazzuk. Az irodalom ehelyett a betegsége specifikus tényezők figyelembe vételét és egyéni mérlegelést tart célravezetőnek (7). Idetartozik a gyomor-bél traktus, a máj és a vese súlyos amiloid infiltrációja, az AL-ben gyakori alvadási zavarok (elsősorban a súlyos X-es faktor deficiencia), vala-

mint az MM-hez gyakran társuló thrombocytopenia. Az autonóm idegrendszer érintettsége mind AL-re, mind ATTR-re jellemző, ortosztatikus hipotóniához, gyakori esésekhez vezetve fokozhatja a vérzés kockázatát. Nagy szükség lenne olyan klinikai vizsgálatokra, amelyek tisztáznák a különböző rizikófaktorok súlyát és szerepét a szisztémás amyloidosisos betegek tromboembóliás, illetve vérzéses szövődményeiben, és meghatározhatnák, hogy kik azok a betegek, akiknek a sinusritmus ellenére is antikoaguláns kezelés javasolt. Ilyen vizsgálat egyelőre nem született; nyilvánvaló nehézséget jelent, hogy ritka betegségről van szó, a betegek jelentős hányada pitvarfibrillál és a fenti szövődmények incidenciája alacsony. Nagy klinikai vizsgálatokból származó adatok híján egyelőre – és talán a jövőben is – az egyéni mérlegelésen és a kezelőorvosok tapasztalatain alapuló individuális döntés marad az egyetlen járható út (7).

Amennyiben orális antikoaguláns kezelés mellett döntünk, annak módja (VKA vagy DOAC) is mérlegelés függvénye.

A betegek kardiológiai gondozása speciális kérdéseket vet fel, amelyekben nagyobb tapasztalattal a sok beteget ellátó intézetek bírnak. A több szervi megjelenés miatt a társszakmák (kardiológus, hematológus, nefrológus, patológus, neurológus) együttműködése is kiemelt fontosságú. Mindezek miatt a betegek gondozása ideális esetben nagyobb központokban történik.

## Nyilatkozat

*A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtéseket vagy azok értelmezését.*

## Irodalom

- Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2021; 42(16): 1554–68. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab072>
- Pozsonyi Z, Vágó H, Tóth A, et al. Szívamyloidosis diagnosztikája és kezelése. Tapasztalataink és irodalmi áttekintés. *Cardiologia Hungarica* 2016; 46(5): 292–300.
- Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 2018; 39(30): 2799–806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx589>
- Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30(9): 989–95. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.5724>
- Vergaro G, Aimo A, Rapezzi C, et al. Atrial amyloidosis: mechanisms and clinical manifestations. *Eur J Heart Fail* 2022; <https://doi.org/10.1002/ehfj.2650>
- Pesko G, Jenei Z, Varga G, et al. Coexistence of aortic valve stenosis and cardiac amyloidosis: echocardiographic and clinical significance. *Cardiovasc Ultrasound* 2019; 17(1): 32.



<https://doi.org/10.1186/s12947-019-0182-y>

7. Nicol M, Siguret V, Vergaro G, et al. Thromboembolism and bleeding in systemic amyloidosis: a review. *ESC Heart Fail* 2022; 9(1): 11–20. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13701>
8. Zubkov AY, Rabinstein AA, Dispenzieri A, et al. Primary systemic amyloidosis with ischemic stroke as a presenting complication. *Neurology* 2007; 69(11): 1136–41. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000276951.39112.2b>
9. Cappelli F, Tini G, Russo D, et al. Arterial thrombo-embolic events in cardiac amyloidosis: a look beyond atrial fibrillation. *Amyloid* 2021; 28(1): 12–8. <https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1798922>.
10. Vilches S, Fontana M, Gonzalez-Lopez E, et al. Systemic embolism in amyloid transthyretin cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(8): 1387–96. <https://doi.org/10.1002/ehf.2566>
11. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012; 33(12): 1500–10. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr488>
12. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, et al. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart* 2014; 100(6): 465–72. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304276>
13. Feng D, Edwards WD, Oh JK, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation* 2007; 116(21): 2420–6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.697763>
14. Feng D, Syed IS, Martinez M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2009; 119(18): 2490–7. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.785014>
15. Martinez-Naharro A, Gonzalez-Lopez E, Corovic A, et al. High Prevalence of Intracardiac Thrombi in Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(13): 1733–4. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.035>
16. Da Costa A, Delolme C, Guichard JB, et al. Comparison of prevalence and management of left atrial appendage thrombi under old and new anticoagulants prior to left atrial catheter ablation. *Am Heart J* 2017; 193: 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.07.016>
17. Mitrani LR, De Los Santos J, Driggin E, et al. Anticoagulation with warfarin compared to novel oral anticoagulants for atrial fibrillation in adults with transthyretin cardiac amyloidosis: comparison of thromboembolic events and major bleeding. *Amyloid* 2021; 28(1): 30–4. <https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1810010>
18. Sanchis K, Cariou E, Colombat M, et al. Atrial fibrillation and subtype of atrial fibrillation in cardiac amyloidosis: clinical and echocardiographic features, impact on mortality. *Amyloid* 2019; 26(3): 128–38. <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1620724>
19. Longhi S, Quarta CC, Milandri A, et al. Atrial fibrillation in amyloidotic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic role. *Amyloid* 2015; 22(3): 147–55. <https://doi.org/10.3109/13506129.2015.1028616>
20. Nagy D, Revesz K, Pesko G, et al. Cardiac Amyloidosis with Normal Wall Thickness: Prevalence, Clinical Characteristics and Outcome in a Retrospective Analysis. *Biomedicines* 2022; 10(7). <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071765>
21. El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, et al. Direct Current Cardioversion of Atrial Arrhythmias in Adults With Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(5): 589–97. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.079>
22. Bandera F, Martone R, Chacko L, et al. Clinical Importance of Left Atrial Infiltration in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022; 15(1): 17–29. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.06.022>
23. Brand A, Frumkin D, Hubscher A, et al. Phasic left atrial strain analysis to discriminate cardiac amyloidosis in patients with unclear thick heart pathology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021; 22(6): 680–7. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa043>
24. Rausch K, Scalia GM, Sato K, et al. Left atrial strain imaging differentiates cardiac amyloidosis and hypertensive heart disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 2021; 37(1): 81–90. <https://doi.org/10.1007/s10554-020-01948-9>
25. Aimo A, Fabiani I, Giannoni A, et al. Multi-chamber speckle tracking imaging and diagnostic value of left atrial strain in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022; <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac057>
26. Liu XH, Shi JY, Zhang DD, et al. Prognostic value of left atrial mechanics in cardiac light-chain amyloidosis with preserved ejection fraction: a cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 2022; 22(1): 175. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02589-7>
27. Huntjens PR, Zhang KW, Soyama Y, et al. Prognostic Utility of Echocardiographic Atrial and Ventricular Strain Imaging in Patients With Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021; 14(8): 1508–19. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.01.016>
28. Mohty D, Petitalot V, Magne J, et al. Left atrial functions in patients with light chain amyloidosis: A transthoracic 3D speckle tracking imaging study. *J Cardiol* 2018; 71(4): 419–27. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2017.10.007>
29. Dubrey S, Pollak A, Skinner M, et al. Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation. *Br Heart J* 1995; 74(5): 541–4. <https://doi.org/10.1136/hrt.74.5.541>
30. Stables RH, Ormerod OJ. Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation. *Heart* 1996; 75(4): 426. <https://doi.org/10.1136/hrt.75.4.426-b>
31. Lapietra G, Serrao A, Fazio F, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in patients with multiple myeloma: where are we and where are we going? *J Thromb Thrombolysis* 2021; 52(2): 584–9. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02354-7>
32. Mumford AD, O'Donnell J, Gillmore JD, et al. Bleeding symptoms and coagulation abnormalities in 337 patients with AL-amyloidosis. *Br J Haematol* 2000; 110(2): 454–60. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2000.02183.x>
33. Yood RA, Skinner M, Rubinow A, et al. Bleeding manifestations in 100 patients with amyloidosis. *JAMA* 1983; 249(10): 1322–4.
34. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42(5): 373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
35. Cariou E, Sanchis K, Rguez K, et al. New Oral Anticoagulants vs. Vitamin K Antagonists Among Patients With Cardiac Amyloidosis: Prognostic Impact. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 742428. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.742428>
36. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011; 29(8): 986–93. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.6844>
37. Serrao A, Fiori L, Santoro C, et al. Direct oral anticoagulants in patients with hematologic malignancies. *Hematol Oncol* 2020; 38(4): 589–96. <https://doi.org/10.1002/hon.2770>
38. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378(7): 615–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711948>
39. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018; 36(20): 2017–23. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8034>
40. McBane RD, 2<sup>nd</sup>, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020; 18(2): 411–21. <https://doi.org/10.1111/jth.14662>

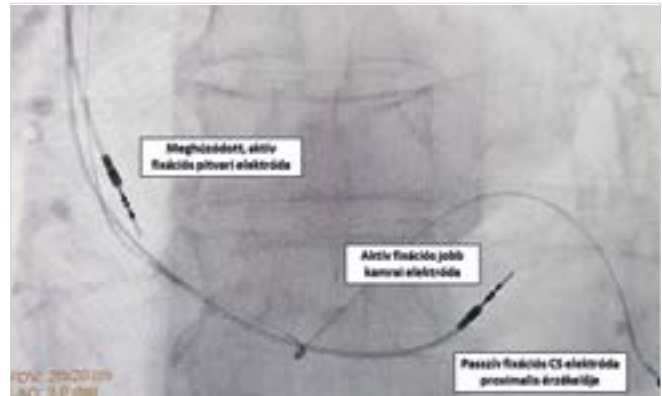
Az 400. oldalon található feladvány megfejtése.

### Megfejtés és megbeszélés

A bemutatott EKG-n egy, a biventrikuláris pacemaker felső határfrekvenciáját meghaladó, repetitív pitvari tachycardia látható. Az első két ütés még szabályos sinusaktivitásnak felel meg, amelyet a készülék az előre beállított AV késleltetési idővel (120 ms) levezet a kamrákra. Ezután indul a pitvari tachycardia, amelynek első ütése még triggereli a biventrikuláris pacemaker-ingerlést, ezután azonban a gyorsuló ritmuszavar frekvenciája (150-170 bpm) már meghaladja a készülék ún. felső határfrekvenciáját (maximal tracking rate = 130 bpm), amely végül a pacemaker-ingerlés felfüggesztéséhez és a QRS kiszélesedéséhez vezet. Jól nyomon követhető mindez, a készülék lekérdezésekor regisztrált intrakardiális EKG-csatornákon a 2. ábrán.

A furcsa, halmozódó pitvari ritmuszavarok miatt a beteg osztályos felvételére került sor, a kivizsgálása során készült újabb mellkasröntgen ezúttal a pitvari elektróda meghúzódnak mutatva (3. ábra). Az elektróda cseréjét követően, a pitvari ritmuszavarok megszűntek, a beteget panaszmentes állapotban, javuló terhelhetőség mellett otthonába bocsájtottuk.

Pacemakeres betegnél észlelt tachycardia esetén első lépésben azt kell megvizsgálnunk, hogy a QRS széles-e vagy keskeny, illetve előtte látható-e pacemaker-ingerlésre utaló spike, azaz a tachycardiát pacemaker-ingerlés vagy saját átvezetés okozza (1). Jelen esetben bár a tachycardia alatt dominálónan 1:1-es saját AV-átvezetés állt fent, a beteg meglévő bal-szár-blokkja a tachycardia alatt még szélesebb QRS-t eredményezett. A korszerű pacemakerekben alkalmazott bipoláris ingerlés miatt a pacemaker-spike-ok sajnos időnként értékelhetetlenül kicsinyek, az aktuális feladványban azonban jól láthatóan tűntek el a tachycardia beindulását követően. További segítséget adhat a tachycardia alatti szívfrekvencia. A legtöbb pacemaker esetében a felső határfrekvencia nominális gyári értéke 130 bpm, így a klasszikus, „endless loop” mechanizmusú pacemaker-mediálta ritmuszavarokat e körüli frekvenciatartományban várhatjuk (2). Jelen feladványunkban a



3. ÁBRA. A meghúzódnak pitvari elektródát mutató antero-posterior irányú röntgenfelvétel (CS = sinus coronarius)

kamrai frekvencia, egyértelműen ezen érték fölé emelkedett. Bár a kamrai tachycardia lehetősége a felszíni EKG alapján teljességgel nem volt kizárható, az ingerlettől csak kismértékben eltérő morfológia, illetve az ismert bal Tawara-szár-blokk inkább ez ellen szólt.

A pacemaker-ingerlés önmagában nem tekintendő klinikailag releváns proarrhythmias hatásnak, jóllehet kritikus időben érkező jobb kamrai ütés (3-4) vagy a biventrikuláris kamrai ingerlés ritka eseteiben (fokozódó repolarizációs diszperzió miatt) előfordulhatnak következményes malignus kamrai ritmuszavarok (5). Jelen feladványunkban egy olyan ritka szituációt ismertettünk, amikor a pitvari elektróda (valószínűleg a többszöri sebrevízió következtében), meghúzódnak, és bár nem mozdult ki teljesen a pitvari fülcséből, mechanikusan repetitív pitvari ritmuszavart indukált.

#### Irodalom

- Alasti M, Machado C, Rangasamy K, et al. Pacemaker-mediated arrhythmias. *J Arrhythm* 2018; 34(5): 485–492. Published 2018 Aug 3. <https://doi.org/10.1002/joa3.12098>
- Monteil B, Ploux S, Eschalié R, et al. Pacemaker-Mediated Tachycardia: Manufacturer Specifics and Spectrum of Cases. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015; 38(12): 1489–1498. <https://doi.org/10.1111/pace.12750>
- Himmrich E, Przibille O, Zellerhoff C, et al. Proarrhythmic effect of pacemaker stimulation in patients with implanted cardioverter-defibrillators. *Circulation* 2003; 108(2): 192–197. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000080291.65638.CC>
- Vámos M, Bogyi P, Duray GZ, Nyolczas N, Hohnloser SH. Ventricular rate stabilization for treatment of recurrent VT. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2017; 28(2): 239–242. <https://doi.org/10.1007/s00399-017-0513-3>
- Turitto G, El-Sherif N. Cardiac resynchronization therapy: a review of proarrhythmic and antiarrhythmic mechanisms. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30(1): 115–122. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2007.00585.x>



2. ÁBRA. A pacemaker lekérdezésekor regisztrált intrakardiális EKG-k (AS- és AR-markerek pitvari érzékelést jelölnek; VS-marker esetén kamrai érzékelés, BV-marker esetén biventrikuláris ingerlés történik)

# Echokardiográfia a szívelégtelenség diagnózisában, különös tekintettel a megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenségre

Forster Tamás

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,  
Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Központ, Szeged



A szerző  
video-összefoglalója

Levelezési cím:

Dr. Forster Tamás, Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Központ, 6725 Szeged, Semmelweis u. 8.

E-mail: forster.tamas@med.u-szeged.hu

A megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFpEF) echokardiográfias diagnosztikájának elemeit foglalja össze a közlemény három különböző szintű lelet kapcsán. A diagnózis fő eleme a bal kamra diasztolés diszfunkciójának a kimutatása. A klinikai gyakorlatban a bal pitvar tágulata (bal pitvari volumen  $>34$  ml/m<sup>2</sup>), az E/e'  $>15$  és a tricuspidalis insuficiencia sebessége  $>2,8$  m/s jelzi a funkciókárosodást. Ha strain-meghatározás is rendelkezésre áll, akkor a GLS és a bal pitvari strain tovább finomítja a diagnózist.

**Kulcsszavak:** HFpEF, echokardiográfia, strain-imaging

## Echocardiography in the diagnosis of heart failure

With special interest to heart failure with preserved ejection fraction. Echocardiographic work up of heart failure with preserved ejection fraction is demonstrated on the basis of three different reports. The diagnosis based on the verification of diastolic dysfunction. In routine clinical practice left atrial dilation (left atrial volume  $>34$  ml/m<sup>2</sup>), E/e'  $>15$  and tricuspid regurgitation velocity  $>2.8$  m/s prove functional deterioration. If strain imaging accessible, GLS and left atrial strain further refine the diagnosis.

**Keywords:** HFpEF, echocardiography, strain imaging

## Bevezetés

A szívelégtelenség az utóbbi években-évtizedekben egyre gyakoribbá vált, nevezhetjük korunk epidémiájának. A betegség diagnózisában a klinikai tünetek mellett az echokardiográfia játszik kiemelkedő szerepet. Az ejekciós frakció alapján három kategóriára osztják a szívelégtelen betegeket az Európai Kardiológus Társaság irányelve alapján. Negyven % alatti ejekciós frakció esetén csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenséget (HFrEF) diagnosztizálunk. Mérsékelt csökkenett ejek-

ciós frakció esetén 41-49% közötti ejekciós frakciót (HFmrEF) mérünk. Ezekben a kategóriákban elegendő a klinikai tünetek mellett az ejekciós frakció meghatározása. Ha az ejekciós frakció magasabb, mint 50%, akkor megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenségről (HFpEF) beszélünk (1). Ebben az esetben az ejekciós frakció és a tünetek mellett a diasztolés diszfunkció kimutatása is diagnosztikus kritérium. A jellemző beteg-típus, aki hipertóniás, túlsúlyos, az idősebb korosztályból kerül ki és a nők között gyakoribb. Ezt a kórformát

régebben diasztolés szívelégtelenségnek is nevezték. A diasztolés funkció vizsgálatára a napi gyakorlatban leggyakrabban az echokardiográfiát használják.

## A diasztolés funkció echokardiográfias elemei

A bal kamra diasztolés funkciójának romlása során a kamra relaxációs képessége csökken, a bal kamrai töltőnyomás emelkedik és a bal kamrai végdiasztolés nyomás is megnő. A patofiziológiai folyamatok következtében a bal pitvar megnagyobbodik és a bal kamra relaxációs készsége károsodik. A fulladásos panaszok mögött pulmonális pangás, pulmonális nyomásemelkedés állhat. Ezeket a változásokat kell egy vizsgálat során „tetten érnünk”. A diasztolés funkció meghatározásában több tényező is szerepet játszik, ezért nem ismerünk egyetlen olyan noninvazív funkciós paramétert, amely a diasztolés diszfunkció megítélésére önmagában alkalmas lenne. Ennek egyértelmű következménye, hogy több paraméter egyidejű meghatározása szükséges a diasztolés diszfunkció megállapításához. A diasztolés diszfunkció diagnosztikájáról már számos előadás hangzott el és több összefoglaló közlemény is megjelent (2). Ebben a közleményben megpróbálom a kérdést közelíteni a napi gyakorlathoz. Összefoglalom azokat az echokardiográfias leleten megjelenő paramétereket, amelyek alapján a diasztolés diszfunkció tény megállapítható.

Az echokardiográfias leletek azonban nem egyformák, a tartalmuk függ a vizsgáló képzettségétől, felkészültségétől, a használt ultrahangkészülék „képességeitől”, technikai felszereltségétől. Egy napi rutinban használt „átlagos” echokardiográf és egy csúcskészülék között jelentős különbségek lehetnek a szolgáltatott információk tekintetében.

Három echokardiográfias lelet kapcsán szeretném bemutatni a gyakorlatban használható paramétereket és azok diagnosztikus értékét. Az egyes módszerek mérés-technikai problémáitól és kritikai elemzésétől jelen közleményben eltekintünk.

### 1. példa

Első példaként vegyünk egy rutin, „átlagos” echokardiográfot, amelyben a 2 dimenziós modul mellett csak a Doppler-funkció (pulzatilis, folyamatos hullámú és színkódolt modul) érhető el.

A megőrzött ejekciós frakció mellett (EF 52%) a diasztolés diszfunkcióra a balkamra-hipertrofiából, a bal pitvar nagyságából és az E/A értékből következtethetünk. A bal pitvar nagyságát egy irányból (antero-posterior) csak részlegesen, pontatlanul ítélni lehet meg. Az E/A (a mitralis Doppler-görbe koradiasztolés – E és a pitvari kontrakció A-hullámának hányadosa) egynél kisebb értéke jelezheti a diasztolés funkciózavart, de számos tényező befolyásolhatja. Önmagában ez sem bizonyító

Aorta:	31 mm	EDV:	125 ml
Bal pitvar:	46 mm	ESV:	60 ml
EDD:	52 mm	EF:	52%
ESD:	37 mm		
IVS:	12 mm		
PW:	12 mm		
Jobb pitvar:	18 cm <sup>2</sup>		
Jobb kamra:	39 mm		

Normális tágasságú aortagyök és aortaascendens.  
Kissé tágabb bal pitvar, normális tágasságú bal kamra és jobb szívfél.  
Kielégítő globális balkamra-funkció.  
Koncentrikus balkamra-hipertrofia.  
Segmentális falmozgászavar nem látható.  
Mitralis insufficiencia: kicsi.  
E/A: 57/84  
Tricuspidalis insufficiencia: kis-közepes (Sebesség: 3,1 m/s)  
Becsült pulmonális nyomás: 48 Hgmm.  
TAPSE: 22 mm.  
Pericardialis fluidum nem látható.

**1. ÁBRA.** Egy „alap” echokardiográfias lelet HFpEF-ben. HFpEF: szívelégtelenség megtartott ejekciós frakcióval, EDD: bal kamra végdiasztolés átmérő, ESD: bal kamra végszisztolés átmérő, IVS: interventricularis szeptumvastagság, PW: hátsófal-vastagság, EDV: bal kamra végdiasztolés térfogat, ESV: bal kamra végszisztolés térfogat, EF: ejekciós frakció, TAPSE: tricuspidalis anulus síkjának szisztolés előremozdulása. A bekeretezett értékek támogatják HFpEF diagnózist

értékű, mert bármely E/A érték mögött meghúzódhat diasztolés károsodás. A tricuspidalis insuficiencia sebességéből számított pulmonális nyomás emelkedése a pulmonális pangás jele. Egy ilyen lelet utalhat HFpEF-re, de diagnosztikai értéke korlátozott (1. ábra).

### 2. példa

Ebben a példában egy részletesebb, „igényesebb” leletet hozunk példaként. Egy korszerűbb készülék már a hagyományos funkciók mellett szöveti Doppler-alkalmazást is tartalmaz.

A bal pitvar nagyságát, dilatációját pontosabban megítélhetjük, ha 3 egymásra merőleges irányból mérjük meg (parasternalis és négyüregi sík). Ennél még pontosabb a bal pitvari volumen (LAV), illetve volumenindex (LAVI) meghatározása, ha a készülék alkalmas rá (3, 4, 5). Kóros bal pitvartágulatot a LAVI 34 ml/m<sup>2</sup> értéke jelzi. A bal kamrai töltőnyomás emelkedésére a mitralis E-hullám és a szöveti Doppler e' hullámának hányadosából következtethetünk. Ha az E/e' értéke 8 alatt van, akkor a bal kamrai töltőnyomás – végdiasztolés nyomás normális tartományban van. Biztosan kóros érték, ha az E/e' 15 felett van (2. ábra). A kettő között egy „szürke zóna” van, ilyenkor más paraméterek is szükségesek a funkció értékeléséhez. Példaként lehetne említeni a pulmonális vénák beáramlási görbéjének elemzését vagy a fizikai terhelés során bekövetkező változást (normális vagy normális közeli E/e' kóros tartományba kerülhet).

Aorta:	20-31-26 mm	EDV:	125 ml
Bal pitvar:	46×47×58 mm	ESV:	60 ml
EDD:	52 mm	EF:	52%
ESD:	37 mm	LAV:	78 ml
IVS:	12 mm	LAVI:	39 ml/m <sup>2</sup>
PW:	12 mm		
Jobb pitvar:	18 cm <sup>2</sup>		
Jobb kamra:	39-28-69 mm		

Normális tágasságú aortagyök és aortaascendens. Kissé tágabb bal pitvar, normális tágasságú bal kamra és jobb szívfél.

Kielégítő globális balkamra-funkció.

Koncentrikus balkamra-hipertrofia.

Szegmentális falmozgászavar nem látható.

Mitralis insufficiencia: kicsi.

E/A: 85/58 e': 5 cm/s E/e': 17

Tricuspidalis insufficiencia: kis-közepes (Sebesség: 3,1 m/s)

Becsült pulmonális nyomás: 48 Hgmm.

TAPSE: 22 mm.

Perikardiális fluidum nem látható.

Testmagasság: 170 cm, testsúly: 91 kg, testfelszín: 2 m<sup>2</sup>

**2. ÁBRA.** Részletes echokardiográfias lelet. LAV: bal pitvari térfogat, LAVI: bal pitvari térfogatindex. A többi rövidítések megegyeznek az előző ábrával

### 3. példa

Az utolsó példa a HFpEF legteljesebb diagnózisát teszi lehetővé. A csúcscsészülékek már rendelkeznek 2D vagy 3D speckle tracking technikával is, amely tovább növeli a diagnosztikus pontosságot.

A speckle tracking módszerrel a szívüregek deformálódását, összehúzódó képességét vizsgálhatjuk. A bal kamra funkciójának egy sokkal érzékenyebb jelzője a GLS (globális longitudinális strain). Már sokkal előbb jelzi a funkció romlását, mint más paraméterek (6, 7, 10). A módszer az egyes területek rövidülését jelzi, ezért az értéke mindig negatív. A GLS normálértéke -20% felett van. HFpEF-ben a normális ejekciós frakció ellenére a GLS már jelezheti a balkamra-funkció csökkenését (-16% vagy alacsonyabb értékek, abszolút értékben). A GLS értéke nemcsak az aktuális állapotot jelzi, de prognosztikus értéke is van. A módszer sokkal érzékenyebben és korábban jelzi a balkamra-funkció megromlását, mint más paraméterek, ezért beavatkozni is előbb tudunk és így javíthatjuk a túlélési esélyeket. Hasonlóképpen a bal pitvari strain (LAS) is meghatározhatjuk. Ezzel a módszerrel a bal pitvar telődési fázisait külön-külön értékelhetjük. A bal pitvar szisztolés telődése során (rezervoár-funkció) a pitvar tágul, ezért a strain pozitív értéket ad, ez PALS (peak atrial longitudinal strain). Normális pitvari funkció esetén a strain értéke általában 35% körül van. A PALS 18% alá csökkenése jelzi a bal pitvari funkció károsodását, pozitívan támogatva a diasztolés diszfunkció jelenlétét.

A legújabb készülékekben a strain-értékek meghatározása mellett, a vérnyomás ismeretében, további funkciós paraméterek is kalkulálhatók (8, 9). Ezek részletes

Aorta:	21-31-26 mm	EDV:	125 ml
Bal pitvar:	46×47×58 mm	ESV:	60 ml
LAV-LAVI:	78 ml-39 ml/m <sup>2</sup>	EF:	52%
EDD:	52 mm	GLS:	-15%
ESD:	37 mm	PSD:	35 ms
IVS:	12 mm	GWl:	1782 Hgmm%
PW:	12 mm	GCW:	2151 Hgmm%
Jobb pitvar:	18 cm <sup>2</sup>	GWW:	96 Hgmm%
Jobb kamra:	39-28-69 mm	GWE:	95%
RR:	135/89 Hgmm	PALS:	17%

Normális tágasságú aortagyök és aortaascendens.

Kissé tágabb bal pitvar, normális tágasságú bal kamra és jobb szívfél.

Kielégítő globális balkamra-funkció.

Koncentrikus balkamra-hipertrofia.

Mitralis insufficiencia: kicsi.

E/A: 85/58 e': 5 cm/s E/e': 17

Tricuspidalis insufficiencia: kis-közepes (Sebesség: 3,1 m/s)

Becsült pulmonális nyomás: 48 Hgmm.

TAPSE: 22 mm, TrS': 12 cm/s.

Jobb kamrai szabad fali strain: -23%.

Pericardiális fluidum nem látható.

Testmagasság: 170 cm, testsúly: 91 kg, testfelszín: 2 m<sup>2</sup>

**3. ÁBRA.** Echokardiográfias lelet strain-imaging-gel kiegészítve. RR: vérnyomás, GLS: globális longitudinális strain, PALS: bal pitvari longitudinális strain (peak atrial longitudinal strain), PSD: Peak Strain Dispersion (a csúcscsészülékek szórása), GWl: global work index, GCW: global constructive work, GWW: global wasting work, GWE: global work efficiency. A többi rövidítések megegyeznek az előző ábrával. (A bekeretezett értékek a három ábrán, együttesen jelzik a HFpEF diagnózisához használható paramétereket. A szaggatott vonallal keretezett rész a myocardium munkájának – myocardial work értékelésére szolgál – részletes értékelésétől eltekintünk)

értékelésétől jelenleg eltekintünk (3. ábra). Ezen paraméterek használata még nem került be a rutin klinikai gyakorlatba, de várhatóan a későbbiekben tovább finomíthatják a balkamra-funkcióról alkotott képünket.

### Következtetések

A megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFpEF) diagnózisában, a legutóbbi irányelv szerint, a bal kamra diasztolés funkciójának károsodása, illetve a bal pitvari funkció romlásának, valamint a pulmonális pangás következményeinek kimutatása szükséges. Ebben az echokardiográfia számos ponton nyújt segítséget nekünk. A napi, rutinyakorlatban a balkamra-hipertrofia, a bal pitvar nagyságának meghatározása (akár 3 irányból, akár a bal pitvari volumen mérése – LAVI >34 ml/m<sup>2</sup>), az E/e' >15 és a tricuspidalis regurgitáció sebességének mérése (>2,8 m/s) elegendő a diasztolés diszfunkció felderítésére. Természetesen, ha lehetőségünk van, akkor a GLS (kisebb, mint -16%) és pitvari strain (<18%) meghatározása tovább finomítja a diagnózisunkat.

Nem szabad azonban elfelejteni, hogy a hasonló klini-

kai tünetek mögött különböző klinikai kórok húzóhatnak meg, ezért a fent említett paraméterek egyes esetekben eltérően viselkedhetnek. Ennek kiküszöbölésére javasolt a lehető legtöbb tényező egyidejű meghatározása.

A HFpEF diagnózisában a klinikai tünetek és az echokardiográfia mellett a diagnózis pontosítása érdekében az NT-proBNP-t használjuk még.

### Nyilatkozat

*A publikáció megjelenését a Boehringer Ingelheim tetten lehetővé. Az itt közölt információk a szerző nézeteit tükrözik, ami eltérhet a Boehringer Ingelheim álláspontjától. A megemlített készítmények használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.*

### Irodalom

1. McDonagh TA, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
2. Smiseth OA, et al. Multimodality imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging* 2022; 23: e34–e61. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab154>
3. Morris DA, et al. Potential usefulness and clinical relevance of adding left atrial strain to left atrial volume index in the detection of left ventricular diastolic dysfunction. *JACC – Cardiovasc Imaging* 2018; 11: 1405–1415. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.07.029>
4. Porpáczy A, Faludi R. Echocardiographic assessment of left atrial size and function in heart failure. *Cardiol Hung* 2019; 49: 105. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2019.49.2.105>
5. Pastore MC, et al. Left atrial strain in cardiovascular diseases: an overview of clinical application. *Cardiol Hung* 2021; 51: 11. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2021.51.1.11>
6. Kovács A, Ágoston G. Speckle-tracking echocardiography in clinical practice. *Cardiol Hung* 2018; 48: 58. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2018.48.1.58>
7. Romano S, et al. Feature tracking of global longitudinal strain predicts mortality in patients with preserved ejection fraction. *JACC – Cardiovasc Imaging* 2020; 13: 940–947. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.10.004>
8. Manganaro R, et al. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging* 2019; 20: 582–590. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jey188>
9. Boe E, et al. Myocardial work by echocardiography: a novel method ready for clinical testing. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging* 2019; 20: 18–20. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jey156>
10. Morris DA, et al. Left ventricular longitudinal systolic function analysed by 2D speckle tracking echocardiography in heart failure with preserved ejection function: a meta-analysis. *Open Heart* 2017; 4: e00063 <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000630>

# A prevenció rendelés jelentősége a kardiovaszkuláris megbetegedések szűrésében és gondozásában

Galvács Henrietta<sup>1,2</sup>, Mongel Istvánné<sup>2</sup>, Dózsa Katalin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Ápolástan Tanszék, Budapest

<sup>2</sup>MedProFam Háziorvosi Szolgáltató Kft., Páty



A főszerkesztő  
video-összefoglalója

Levelezési cím:

Dr. Galvács Henrietta, 1088 Budapest, Vas utca 17. E-mail: galvacs.henrietta@semmelweis.hu

**Célkitűzés:** Vizsgálatunk célja, hogy felmérjük, milyen pozitív hozadékkal bír a kardiovaszkuláris megbetegedések prevenciójában a kiterjesztett hatáskörű ápolók bevonása, valamint egy újfajta prevenció szemlélet bevezetése a háziorvosi ellátás vonatkozásában.

**Betegek és módszerek:** A 2021. június 1. és 2022. június 30. közötti időszakban, a pátyi II. számú háziorvosi praxis prevenció rendelésén megjelent betegek (n=170) vizsgálati eredményeinek elemzése, a kardiovaszkuláris megbetegedések vonatkozásában.

**Eredmények:** A hipertóniás betegek mindössze 53,1 százaléka volt rendelői célértéken. 56,6%-uk otthonában egyáltalán nem végez vérnyomás-ellenőrzést. A rendelői szűrővizsgálatok alkalmával két páciens esetében tünetmentes, korábban nem diagnosztizált pitvarfibrilláció, 18 páciens esetében perifériás artériás érbetegség, 26 páciensnél distalis típusú szenzoros neuropathia, öt beteg esetében pedig koronáriabetegség igazolódott. Ez utóbbi esetében az életkor (p=0,015), a pitvarfibrilláció (p=0,025), a nem (p=0,037) és a dohányzás (p=0,047) szignifikáns esélynövelő szerepet játszott a kórkép kialakulásában. 95 páciens esetében, akiknél korábban már bevezetésre kerül antilipaemiás terápia, 36 főnél (37,89%) továbbra is dyslipidaemia áll fenn. További 52 fő esetében, akik korábban nem részesültek gyógyszeres terápiában, szintén dyslipidaemia igazolódott.

**Következtetések:** Vizsgálati eredményeink alapján a prevenció rendelés jelentősége megkérdőjelezhetetlen. A háziorvosi humán erőforrás-hiány viszont jelentősen megnehezíti a sikeres prevenció tevékenységet. A kiterjesztett hatáskörű ápolók bevonásával sikeresen javítható a krónikus betegek gondozása, a háziorvosok egyidejű tehermentesítésével.

**Kulcsszavak:** prevenció, kiterjesztett hatáskörű ápoló, kardiovaszkuláris betegségek, alapellátás

## Importance of prevention order in the screening and care management of cardiovascular diseases

**Aim:** The aim of our study is to determine the positive benefits of the inclusion of advanced practice nurses in the prevention of cardiovascular disease, as well as the introduction of a new preventive approach to GP care.

**Patients and methods:** Analysis of the test results of patients (n=170) published on the prevention order of the Páty II GP practice between 1 June 2021 and 30 June 2022 for cardiovascular diseases.

**Results:** Only 53.1 percent of hypertensive patients were on a clinic target. 56.6% do not have a blood pressure check at all in their home. During the office screening tests, two patients were diagnosed with asymptomatic, previously undiagnosed atrial fibrillation, 18 patients had peripheral arterial vascular disease, 26 patients had distal-type sensory neuropathy, and five patients had coronary disease. In the latter case, the age (p=0.015), the atrial fibrillation (p=0.025), the sex (p=0.037), and the smoking (p=0.047) played a significant role in the development of the disease. Of the 95 patients who had previously been given antilipaemic therapy, 36 (37.89%) continued to have dyslipidaemia. A further 52 people who had not previously received medication were also diagnosed with dyslipidaemia.

**Conclusions:** Based on our test results, the significance of the prevention order is unquestionable. On the other hand, the lack of human resources for GPs makes successful prevention activities significantly more difficult. By involving the advanced practice nurses, we can successfully improve the care management of chronically ill patients by simultaneously relieving the burden on GPs.

**Keywords:** prevention, advanced practice nurse, cardiovascular diseases, primary care

## Bevezetés

A kardiovaszkuláris megbetegedések – a fejlett országok esetében – vezető helyet foglalnak el a morbiditási, illetve mortalitási statisztikákban. Ezek a leggyakoribb halálokok az ESC-tagországokban (European Society of Cardiology) is. A nők 45, míg a férfiak halálozásának 39 százalékáért ezek a megbetegedések felelősek. A főbb kockázati tényezők közé soroljuk a magasvérnyomás-betegséget, a cukorbetegséget, a dohányzást, a fizikai inaktivitást, az egészségtelen táplálkozást, az elhízást, valamint a környezeti ártalmakat. Az elmúlt évtizedekben az orvostudomány – ezen belül a kardiológiai ellátás fejlődése miatt – jelentősen javult a betegek várható életkilátása egy-egy ilyen kórképet illetően. Ugyanakkor elmondható, hogy jelentős különbségek vannak a magas és közepes jövedelmű országok között a szív- és érrendszeri betegségek által okozott korai (70 év alatti) halálozások arányában (1). Ennek számos oka ismert, úgy, mint a páciensek egészségkultúrája-, illetve magatartása vagy az egészségügyi ellátórendszer fejlettsége.

Hazánkban számos alapellátás-fejlesztést célzó projekt zajlott az elmúlt évtizedben. Ezen projektek eredményei alapján, a 2021. évben megszületett a praxisközösségi működésre vonatkozó új alapellátást érintő rendelet, amely külön feladatként nevesíti a kötelező prevenció rendelés biztosítását, legalább heti négy órában. A rendeletben 72, különböző szintű prevenció tevékenység került leírásra, amelyből a háziiorvosi szolgálat maga választhatja ki, hogy mely tevékenységeket végzi el praxisában. Csak néhány példa ezekre a tevékenységekre a teljesség igénye nélkül: vakcináció, EKG-vizsgálat a stroke-prevenció részeként, vaszkuláris demencia szűrése 55 év felett, az osteoporosis törési kockázatának felmérése 40 év felett, boka-kar index meghatározása stb. A tevékenységek középpontjában a kardiovaszkuláris megbetegedések szűrése és hatékonyabb gondozása áll. Minden tevékenységhez egy adott pontszámot rendelt a jogalkotó. Ezekből éves szinten 1200 pontot kell összegyűjteni egy-egy praxisban. Ugyanakkor a teljes pontszámnak csak 30%-a lehet kardiovaszkuláris prevencióból származó, ezzel biztosítva a szélesebb prevenció palettát (2).

A praxisokban dolgozó szakemberek ugyanakkor egyetértenek abban, hogy a jelenlegi humán erőforrással nem lehet hatékony prevenciót biztosítani, többek között az egyre komolyabb mértékű háziiorvosi létszámhiány miatt. A NEAK (Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő) 2022. októberi adatai alapján 686 betöltetlen háziiorvosi praxis volt Magyarországon (3, 4). A QUALICOPC-tanulmányban (Quality and Costs of Primary Care), amely 35 országban, egységes, validált kérdőívvel értékelte az alapellátás működését, kiderült, hogy hazánkban a praxisápolón és az adminisztrátoron kívül, a háziorvosok kevesebb, mint 10%-ban alkalmaztak további szakdolgozókat (5).

Vizsgálatunk célja volt, hogy felmérjük, milyen pozitív hozzáadékkal bír a kardiovaszkuláris megbetegedések prevenciójában a kiterjesztett hatáskörű ápolók bevonása, valamint egy újfajta prevenció szemlélet bevezetése a háziiorvosi ellátás vonatkozásában.

## Betegek és módszerek

Keresztmetszeti vizsgálatunkat a II. számú pátyi felnőtt háziiorvosi praxisban végeztük. A vizsgálatba a 2021. június 01. és 2022. június 30. között megjelent beteget vontuk be. Ennek keretében elemeztük a prevenció rendelésen megjelent páciensek fizikális és műszeres vizsgálati eredményeit, a kardiovaszkuláris megbetegedések vonatkozásában. Adatainkat Microsoft Excel, illetve SPSS 22.0 programok segítségével dolgoztuk fel. Ezek során leíró, valamint matematikai statisztikai módszereket alkalmaztunk. Az egyes kórképek vonatkozásában az esélyhányados, valamint a kimeneti és magyarázó változók közötti összefüggések vizsgálatára, bináris logisztikus regressziószámítást végeztünk, ahol 95%-os megbízhatósági tartományokat is számítottunk. A szignifikanciaszintet 5%-ban határoztuk meg ( $p < 0,05$ ).

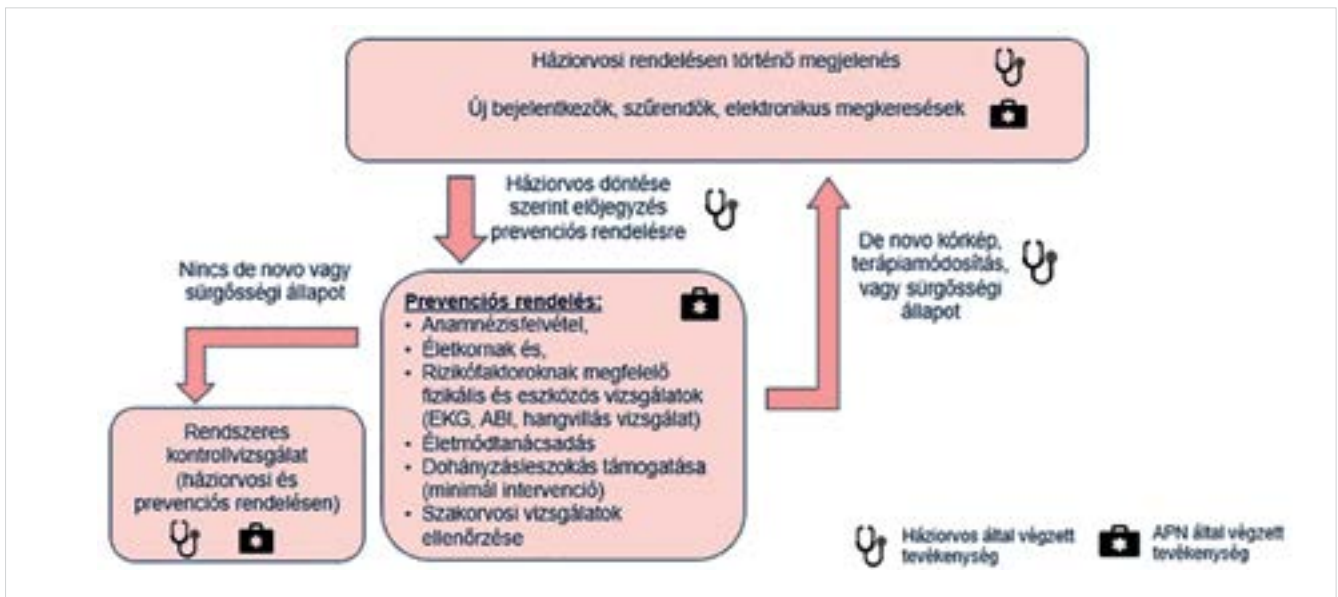
### A prevenció rendelés bemutatása

A rendelés heti hat órában zajlik, ahová a páciensek kizárólag előjegyzés alapján érkeznek. Egy páciens ellátására egy órát fordítunk. A rendelést kiterjesztett hatáskörű ápoló bonyolítja le, a háziiorvosi rendeltől elkülönült időben. A rendelés alatt az alábbi tevékenységek, illetve beavatkozások történnek meg:

- Anamnesztikus adatok felvétele (egyéni és családi is).
- Panaszok felmérése, önellenőrzési napló áttekintése.
- Belgyógyászati fizikális vizsgálat.
- Életkornak, kockázati tényezőknek, illetve a krónikus betegségeknek megfelelő eszközös vizsgálatok (pl.: EKG-vizsgálat, boka-kar index mérése, hangvillás vizsgálat), szűrőkérdőívek felvétele.
- Betegedukáció (életmódbeli, valamint, gyógyszereszedéssel kapcsolatos tanácsadás, szakorvosi kontrollvizsgálatok és az önellenőrzés gyakoriságának megbeszélése, szükség esetén dohányzásleszokás-támogatás stb.).

Amennyiben a páciensnél a vizsgálatok alapján, de novo kórkép nem igazolódik, illetve célértéknek megfelelő eredmények láthatók, rendszeres háziiorvosi, illetve ápolói kontrollt javasolunk (3., 6., 12. hónap). Abban az esetben, ha valamely korábban nem ismert elváltozást, vagy a célértékektől eltérő eredményeket tapasztalunk, az állapot súlyosságától, illetve sürgősségétől függően háziiorvosi rendelésre kerül visszairányításra a páciens (1. ábra).





1. ÁBRA. A prevenció rendelés működésének algoritmus (APN: advanced practice nurse – kiterjesztett hatáskörű ápoló)

### Vizsgált paraméterek

A fizikális vizsgálat részeként antropometriai adatok felvétele történik, úgymint testsúly, testmagasság, BMI (testtömegindex), valamint haskörfogatértékek. A pulzus, és a vérnyomásértékek mérése mindkét karon megtörténik, a Magyar Hypertonia Társaság 2018. évi ajánlásának megfelelően (6). A boka-kar index meghatározásához 8 MHz-es folyamatos hullámú, Edan Sonotrax Vascular CV Doppler-készüléket használtunk. A kivitelezést pedig a hazai szakmai irányelvben foglaltak alapján végeztük el. Ennek lényege, hogy mindkét felső végtagon vérnyomásmérés történik, majd az alsó végtagokon – szintén mindkét oldalon – az ATP (a. tibialis posterior) és az ADP (a. dorsalis pedis) felett is megmérjük a szisztolés vérnyomásértéket. Ezután az alsó végtagon mért magasabb értéket elosztjuk a felső végtagon mért magasabb szisztolés értékkel mindkét végtag vonatkozásában, ami alapján megállapítható az ún. Doppler-index-érték. Ennek normál tartománya 1,0–1,4 közé tehető. Nem komprimálható erekről beszélünk 1,4-es érték felett, illetve alsó végtagi perifériás artériás érbetegségről 0,91 Doppler-index-érték alatt (7). A distalis típusú szenzoros neuropathia szűrését 128 Hz-es Rydel–Seiffer-típusú kalibrált hangvillával végeztük. A vizsgálat során mindkét alsó végtagon, fekvő helyzetben, a hangvillát csontos felszínre helyezve (öregujj hegye, a malleolus medialis, vagy a II. os metacarpale feszítő oldala), rezgésbe hozzuk az eszközt, és megkérjük a páciens, hogy becsukott szem mellett jelezze, amikor már nem érzi a vibrációt. A neuropathia gyanújelként értékeljük a hatos értéket, öt, vagy azalatti eredmény esetén distalis típusú szenzoros neuropathia vélemezhető (8).

### Eredmények

Praxisunk nyilvántartása alapján 1691 fő volt bejelentkezve 2022 júniusában. A nemek arányát tekintve 813 férfi (48,08%), és 878 nő (51,92%) volt. A korcsoportok vonatkozásában a 15–34 év közöttiek aránya 17,32%, a 35–65 év közöttieké 54,11%, míg a 65 év felettieké 28,57% volt. A vizsgálati időszak alatt 170 páciens szűrése, illetve vizsgálata történt meg a prevenció rendelésen, ami a teljes praxislétszám 10,05 százaléka. Az átlagéletkoruk 63,04 év ± SD 13,955 év volt. Az antropometriai adatokat elemezve, az átlagos BMI-érték 29,17 kg/m<sup>2</sup> ± SD 5,46 kg/m<sup>2</sup>, míg az átlagos derékkörfogat értéke 110,11 cm ± SD 14,79 cm volt. Ezekből az adatokból megállapítható, hogy a vizsgált – többségében valamilyen krónikus betegséggel rendelkező – pácienseink a túlsúlyos kategóriába tartoznak, illetve a centrális obesitas kritériumainak is megfelelnek.

### Eredmények a kardiovaszkuláris kockázatok és betegségek vonatkozásában

A kardiovaszkuláris megbetegedések rizikó tényezői régóta jól ismertek. Ezek közül kutatásunkban az életkort, a nemet, a dohányzást, az elhízást, az alkoholfogyasztást, a diabetes mellitust, és a hyperlipidaemiát vizsgáltuk részletesebben. A vizsgálati időtartam alatt 74 férfi (43,5%) és 96 nő (56,5%) vett részt a prevenció rendelésen. Az élvizeti szerek vonatkozásában 8 fő esetében nem állt rendelkezésre adat. A férfiak 43,1%-a (n=31) soha nem dohányzott, nőknél ugyanez az arány 60,8% (n=56) volt. Leszokottnak tekinthető a férfiak 30,5%-a (n=22), illetve a nők 19,6%-a (n=18). Jelenleg is rendszeresen dohányzik a férfiak 26,4%-a (n=19), és a nők 19,6%-a (n=18). Az alkoholfogyasztás kapcsán eredményeink az alábbiak szerint alakultak: saját beval-

lás alapján a férfiak 26,4%-a (n=19), míg a nők 58,7%-a (n=54) egyáltalán nem fogyaszt alkoholt. A WHO (World Health Organization) ajánlásának megfelelően mérsékelt alkoholfogyasztásnak tekintettük, férfiak esetében a heti 14, míg nőknél a heti 8 egységnyi kevesebb alkoholfogyasztást. Ennek a kritériumnak a férfiak 54,2%-a (n=39), míg a nők 41,3%-a (n=38) felelt meg. Nők esetében nagyivókról nem beszélhetünk, míg férfiaknál 19,4% (n=14) e kategóriába sorolható. Obesitas tekintetében a férfiak 16,7%-a (n=12), míg a nők 28,1%-a (n=27) normál testtömegindexszel rendelkezett. Túlsúlyosnak tekinthető a férfiak 40,3%-a (n=29), és a nők 34,4%-a (n=33). Az obesitas különböző stádiumaiba 31 férfi (43,1%), és 36 nő (37,5%) tartozott. A férfiak 20,5 százalékánál (n=15), míg a nők 24,7 százalékánál (n=24) nincs ismert szénhidrátanyagcsere-zavar. A prediabetes prevalenciája (glikált hemoglobin, illetve a terheléses vércukorszint-vizsgálat alapján) a férfiaknál 27,4% (n=20), míg a nőknél 39,2% (n=38) volt. A diabetes mellitus előfordulási gyakorisága, a férfiaknál 52,1% (n=38), a nőknél pedig 36,1% (n=35) volt. A hyperlipidaemia vonatkozásában a legutolsó rendelkezésre álló laborvizsgálati eredményt vettük alapul, nem pedig a gyógyszeres terápia alkalmazását, így került diagnosztizálásra az esetleges lipideltérés. Ennek fényében a férfiaknak mindössze 55,6 százalékánál (n=40), míg a nőknél csak 40,6 százalékánál (n=39) igazolódtak normál lipidparaméterek. Összességében pedig a vizsgált páciensek 51,8 százalékánál (n=88) dyslipidaemia volt igazolható. Fontos azonban megjegyeznünk, hogy csak a referenciaértékek alapján diagnosztizáltuk a lipideltéréseket, nem pedig az egyéni CV-rizikó figyelembevételével. Ebben az esetben valószínűleg még rosszabb eredményeket kaptunk volna, mivel a kockázat emelkedésével, szigorúbb határértékeket kell alkalmaznunk. A nem megfelelő perzisztenciára, illetve adherenciára utalnak azok az eredmények is, amely szerint a 95 páciens esetében, akiknél korábban már bevezetésre kerül antilipaemiás terápia, esetükben 36 főnél (37,89%) továbbra is dyslipidaemia áll fenn. További 52 fő esetében, akik ezidáig még nem részesültek gyógyszeres terápiaiban, szintén kóros lipidértékek igazolódtak. A vényforgalmi adatokat is megvizsgálva, a bevezetett terápiát négy férfi, illetve tíz nő valószínűsíthetően orvosi utasítás ellenére elhagyta.

### A kardiovaszkuláris betegségek prevalenciája és összefüggései

Kutatásunkban a hipertónia, illetve a hipertónia mediálta célszervi károsodásokat (HMOD) (pl.: pitvarfibrilláció, koronáriabetegségek, nephropathia, alsó végtagi perifériás artériás érbetegség) és az ezekkel összefüggő, valamint rendelkezésre álló szűrési és egyéb beteggondozással kapcsolatos adatokat vizsgáltuk meg részletesebben.

A legjelentősebb kardiovaszkuláris betegségek prevalenciája jelentősen növekedett a praxisban, köszön-

**1. TÁBLÁZAT.** A prevenció rendelés legfontosabb szűrővizsgálati és beteggondozással kapcsolatos eredményei, a vizsgált páciensek függvényében

<b>Hipertónia (n=143)</b>	<b>Fő (százalékos megoszlás)</b>
Rendelői célértéken lévő páciens	n=76 (53,1%)
Rendelői célérték feletti páciens	n=67 (46,9%)
<b>A hipertóniás betegek HBPM és vérnyomásnapló vezetési aránya (n=143)</b>	
Rendszeresen méri és vezeti	n=55 (38,5%)
Alkalmanként méri és vezeti	n=7 (4,9%)
Egyáltalán nem méri és nem vezeti	n=81 (56,6%)
<b>Pitvarfibrilláció (n=170)</b>	
Korábban már diagnosztizált eset	n=14 (8,2%)
A rendelésen nem igazolódtott pitvarfibrilláció	n=154 (90,59%)
Prevenció rendelésen kiszűrt eset	n=2 (1,2%)
<b>Alsó végtagi perifériás artériás érbetegség (LEAD) (n=94)</b>	
Korábban már diagnosztizált eset	n=5 (2,9%)
A rendelésen nem igazolódtott LEAD	n=71 (41,8%)
Prevenció rendelésen kiszűrt páciens	n=18 (10,6%)
<b>Koronáriabetegség* (n=170)</b>	
Korábban már diagnosztizált eset	n=13 (7,6%)
Nincs gyanú koronáriabetegségre	n=152 (89,4%)
Prevenció rendelésen kiszűrt, majd diagnosztizált eset*	n=5 (2,9%)
<b>Distális típusú szenzoros neuropathia** (n=79)</b>	
Korábban már diagnosztizált eset	n=2 (1,2%)
A rendelésen nem igazolódtott neuropathia	n=51 (41,8%)
Prevenció rendelésen diagnosztizált eset	n=26 (15,3%)

HBPM: home blood pressure monitoring (otthoni önvérnyomásmérés);  
LEAD: lower extremity arterial disease (alsó végtagi perifériás artériás érbetegség);  
\*Rendelői EKG-eltérés alapján, kardiológiai konziliumot és vizsgálatot (koronarográfia, koronária-CT) követően igazolva.  
\*\*A vizsgálat csak a szénhidrátanyagcsere-betegségben szenvedőknél, illetve az ezirányú panaszt említő betegeknél történt meg.

hetően a prevenció rendelés bevezetésének, valamint ezzel együtt a házi orvosi ellátás megerősített szekunder-, és terciér prevenciójának. Az 1. táblázat a prevenció rendelés legfontosabb szűrési eredményeit foglalja össze. Feladatként célunk a betegadherencia, -perzisztencia, illetve compliance erősítése. Ennek egyik fontos eleme a hipertónia vonatkozásában, az otthoni vérnyomásellenőrzés (HBPM). A mintában 143 főnél (84,11%) volt ismert a hipertóniabetegség. A vizsgált pácienseink mindössze 38,5%-a (n=55) méri rendszeresen a vérnyomását és vezeti mindezt naplóban is. Ez sok esetben megnehezíti a terápia hatékonyságának megítélését, ellenőrzését is a szakemberek számára. A rendelői mérések alkalmával, a hazai szakmai irányelvben megfogalmazott értékek szerint, a hipertóniás betegeink mindössze 53,1%-a (n=76) volt célértéken. A praxisban elvégezhető vizsgálatok tekintetében, a disztális

**2. TÁBLÁZAT.** A háziorvosi praxisban, illetve a prevenció rendelésén elvégzett szakmai tevékenységek pontszámjai

A prevenció tevékenység megnevezése*	A tevékenységhez rendelt pontszám	A háziorvosi praxis összpontszáma	ebből a prevenció rendelés pontszámjai
05. Rendelői 12 csatornás EKG-vizsgálat 65 év felett, vagy stroke-prevenció (pitvarfibrilláció szűrés) részeként, egyéb klinikailag releváns okból	6	660	594
13. Diabetes mellitus szempontjából veszélyeztetettek szűrése Findrisk-kérdőívvel	4	42	36
17. Dohányzás-dependencia szűrése, minimál intervenció	10	180	170
27. Pulzoximetria-vizsgálat (egyszeri)	1	240	133
30. Testösszetétel-meghatározás	2	876	292
38. ABPM/CBPM-vizsgálat	10	170	20
39. Boka-kar index (BKI) -mérés	10	-----	1020
A praxis együttes pontszáma: 3188 pont		A prevenció rendelés összpontszáma: 2265 pont	

\*Az 53/2021. (II. 9.) Korm. rendelet 1. számú melléklete alapján. ABPM: Ambulatory blood pressure monitoring (24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozás); CBPM: Clinic blood pressure measurement (klinikai körülmények között végzett vérnyomásmérés)

típusú szenzoros neuropathia (n=26, 15,6%) és az alsó végtagi perifériás artériás érbetegség (LEAD) incidenciája növekedett leginkább. A vizsgált páciensek közül korábban mindössze öt esetben (2,9%) volt ismert az alsó végtagi perifériás artériás érbetegség. A háziorvosi szoftver alapján a prevenció rendelés bevezetése előtt is mindössze tíz páciens volt ismert és igazolt perifériás artériás érbeteg. Míg a vizsgálati időszak végére, ez az arány további 18 fővel növekedett (10,6%). Korábban nem diagnosztizált, a betegeknél tünetmentesen fennálló pitvarfibrillációra két esetben derült fény a rendelésen a szűrő jellegű EKG-vizsgálat elvégzésekor. Szintén jelentős eredménynek tekintjük – a későbbi fatális kimenetel lehetősége miatt – a koronáriabetegségek gyanús esetek kiszűrését. Kóros EKG, illetve típusos és atípusos panaszok esetében, további kardiológiai vizsgálatok (koronária-CT, koronarográfia) segítségével, öt esetben derült fény koszorúér-stenosisra, illetve elzáródásra. Azon betegeinknél, akiknek a koronarográfia indokolta, megtörtént a szükséges percutan koronáriaintervenció (PCI) (1. táblázat). A kórkép kapcsán megvizsgáltuk, hogy az ismert kockázati tényezők közül, melyek milyen eséllyel járultak hozzá a betegség kialakulásához. Bináris logisztikus regressziószámítás segítségével igazoltuk, hogy az életkor (p=0,015, OR: 1,080, 95% CI: 1,015–1,148), a pitvarfibrilláció fennállása (p=0,025, OR: 1,911, 95% CI: 0,540–6,757), a férfi nem (p=0,037, OR: 0,298, 95% CI: 0,095–0,850) és a dohányzás (p=0,047, OR: 2,032, 95% CI: 1,009–4,092) szignifikáns esélynövelő szerepet játszottak a betegség kialakulásában, a saját betegeink vonatkozásában. A dohányzás, illetve a pitvarfibrilláció jelenléte kétszeres esélynövelő szerepet játszott a mintában. A további rizikótényezők nem voltak jelentős hatással a kórkép kialakulására. A nephropathia vonatkozásában a hipertóniában szenvedő pácienseink 22,4 százalékánál (n=38) igazolt a laborvizsgálat vesefunkció-beszűkülést, illetve krónikus veseelégtelenséget. A nephropathia ki-

alakulásában a legjelentősebb esélynövelő szerepet az életkor (p<0,000, OR:1,113, 95% CI: 1,053–1,177), a hipertónia fennállása (p=0,012, OR:2,996, 95% CI: 0,342–26,257), illetve a pitvarfibrilláció (p=0,029, OR:1,269, 95% CI: 0,467–3,449) esetében igazoltunk. Pácienseink gondozását a mindenkor érvényben lévő hazai, illetve ennek hiányában nemzetközi szakmai irányelvek, valamint az 51/1997. NM rendelet a kötelező egészségbiztosítás keretében igénybe vehető betegségek megelőzését és korai felismerését szolgáló egészségügyi szolgáltatásokról és a szűrővizsgálatok igazolásáról szóló jogi szabályozó alapján végezzük. A praxisközösségi működés kapcsán elszámolható tevékenységeink, illetve pontszámaink is döntő többségben ezekből a feladatokból tevődnek össze. A legmagasabb pontszámot az EKG-vizsgálat, az ABI-meghatározás és a testösszetétel vizsgálat adja a prevenció rendelésén (2. táblázat). Az elvégzett tevékenységeknél mindig döntő tényező a páciens életkora, krónikus betegségei és fennálló rizikótényezői. A táblázatból az is jól kivehető, hogy az időigényesebb tevékenységek, mint például a boka-kar index vizsgálat, a dohányzás-leszokás-támogatás, a szűrőkérdőívek felvétele, vagy a szűrőjellegű EKG-vizsgálat legjellemzőbb helyszíne a prevenció rendelés. Ennek egyértelmű oka, hogy a jelenlegi háziorvosi rendszerben kb. öt perc jut egy beteg ellátására, amibe ezek a tevékenységek már nehezen illeszthetők bele.

**Megbeszélés**

Vizsgálatunk limitációja a relatív alacsony elemszám volt. A minta speciális összetétele (magasabb életkor, multimorbiditás) miatt a hazai eredményekkel való összehasonlítása is óvatosságot igényel. A dohányzással kapcsolatos eredményeink egyébként megegyeznek a hazai prevalenciával, nők esetében valamelyest kedvez-

zőbb eredményekkel rendelkezünk az országos átlaghoz viszonyítva (9). Az obesitas és a túlsúly tekintetében lényegesen rosszabb eredményeket látunk a hazai adatoknál, de ez a magasabb életkorból és abból adódik, hogy a prevenció rendelésén szinte kivétel nélkül csak obes, multimorbid betegekkel találkozunk.

A kardiovaszkuláris megbetegedések megelőzése és progressziójuk lassítása céljából kiemelt feladatunk a betegdukáció. A dohányzás abbahagyásával, a diétával, a fizikai aktivitással és az alkohollal való visszaélésekkel kapcsolatos tanácsok, a leggyakoribb témái a hazai családorvosi rendeléseknek. A QUALICOPC-tanulmányban résztvevő háziorvosok mintegy 90%-a megbeszéli ezeket a betegekkel, míg a praxisápolók esetében ez az arány 83% volt (3). Azonban a kutatásunk eredményei is igazolták, hogy még számos területen javítani szükséges a páciensek self-managementjén. Egy hazai vizsgálatban jelentősen javult a célvérnyomás elérése azoknál a betegeknél, akiknél rendszeres otthoni vérnyomás-ellenőrzés történt (53,8%-ról 73,4%-ra). Ehhez azonban fontos, hogy az ellátó személyzet is megfelelően képzett legyen és megfelelő kommunikációs készséggel rendelkezzen (10).

A dyslipidaemia, illetve annak gyógyszeres kezelése, a megfelelő perzisztencia elérése hosszú évtizedek óta sem érte el a kívánatos szintet, nemcsak hazánkban, de nemzetközi viszonylatban sem. Egy 2014–2015. évi japán retrospektív, longitudinális kohorsz elemzés szintén komoly problémákat tárt fel a perzisztencia kapcsán, diabetes mellitus, illetve ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegségben szenvedők körében. A korábban nem kezelt betegek körülbelül fele egy éven belül abbahagyta a gyógyszeres kezelést. Az adherencia  $\geq 80\%$  volt a legtöbb gyógyszercsoportban (11). Megoldásként a fix kombinációs készítmények jöhetnek szóba. Hazánkban 2012. október 1. és 2013. szeptember 30. közötti időszakban, vényforgalmi adatokat elemezve igazolták, hogy a kombinációs készítmények alkalmazásával, a megfigyelési időszakban az egyéves perzisztencia 43% volt, míg az atorvastatin-monoterápiáé mindössze 21% (12). Ugyanakkor a speciális betegpopulációban (idősek, alacsony kockázatúak, megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelen koronáriabetegek vagy súlyosan veseelégtelenek) a társszakmák bevonása is szükséges a célértékek meghatározása, elérése és a leghatékonyabb terápia megválasztásához (13).

Az egyik legaggasztóbb eredményünk az alsó végtagi perifériás artériás érbetegség kapcsán igazolt incidencia. A kórképről elmondható, hogy jelentős mértékben aluldiagnosztizált, köszönhetően a tünetszegénységének, illetve, hogy a háziorvosi praxisokban a humán erőforrás és az időhiány okán alig történik meg a szűrővizsgálata. Egy hazai észak-magyarországi régióban, családorvosi praxisok bevonásával végzett kutatásban, 680 beteget vontak be, közülük 23%-ánál abnormális BKI-érték igazolódott, 12% került a nem komprimálható artériás csoportba (14). A kiszűrt pácienseink több-

ségénél is számos CV-rizikótényező volt igazolható (diabétesz, hipertónia, hyperlipidaemia, dohányzás), ezért a rendszeres szűrővizsgálat életmentő lehet ebben a betegpopulációban.

Keresztmetszeti vizsgálatunk számos fontos problémára hívta fel a figyelmet. A magyar lakosság egészségügyi mutatószámai messze elmaradnak az ESC-tagországok lakosságáétól, amit az éve óta egyre romló háziorvosi humán erőforrás-helyzet is valószínűleg rontani fog, a prevenció elmaradása okán. A prevenció rendelés létjogosultsága megkérdőjelezhetetlen. Ugyanakkor a számos pozitív eredmény ellenére jól látható, hogy a páciensek még mindig nem eléggé érdekeltek saját egészségük megőrzése érdekében (HBPM, gyógyszerelhagyás stb.), így ennek javítása is fontos feladat a jövőre nézve. Egy páciens magas színvonalú ellátása, gondozása a mai háziorvosi rendelés keretei között nem biztosítható. Azonban fontos leszögezni, hogy a prevenció rendelés hatékonysága is akkor tartható fenn leginkább, ha az időben elkülönülten működik a háziorvosi rendeltől. Továbbá fejleszteni szükséges a humán erőforrást, az egy orvos egy OKJ-s ápoló rendszerben számos szűrővizsgálat megvalósíthatatlan. Ennek oka, hogy az OKJ-ápoló kompetenciái lényegesen szűkebbek a felsőfokú végzettséggel rendelkező szakemberekénél, a háziorvosnak pedig a betegellátással kapcsolatos egyéb feladatai mellett már nincs lehetősége szűrővizsgálatokat is végezni. A kiterjesztett hatáskörű ápolók alkalmazásával, alapellátásba történő integrálásukkal, egy magasabb szakmai színvonalú ellátást lehetne biztosítani. Hatékony segítséget nyújthatnának a szűrésekben, illetve a beteggondozásban, tehermentesítve a háziorvosokat. Így a családorvos a komplikált, valóban szakorvosi tudást, gyakorlatot és ismeretet igénylő esetekkel foglalkozhatna.

## Nyilatkozat

*A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtéseket vagy azok értelmezését.*

## Irodalom

1. Timmis A, Vardas P, Townsend N, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. Eur Heart J 2022; 43(8): 716–799. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab892>
2. 53/2021. (II. 9.) Korm. rendelet a praxisközösségekről. Forrás: <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=A2100053.KOR>. Letöltve: 2022.07.10.
3. Kosztolányi Gy, Csiba L. (szerk). A hazai orvosi szakmák helyzete és perspektívái a XXI. század elején I. 2019. Forrás: [https://mta.hu/data/dokumentumok/kiadvanyok/2019/orvosi-konyv\\_NET.pdf](https://mta.hu/data/dokumentumok/kiadvanyok/2019/orvosi-konyv_NET.pdf). Letöltve: 2022.07.10.
4. Papp M, Körösi L, Sándor J, et al. Workforce crisis in primary healthcare worldwide: Hungarian example in a longitudinal follow-up

study. *BMJ Open* 2019; 9(7): e024957. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024957>

5. Rurik I, Nánási A, Jancsó Z, et al. Evaluation of primary care services in Hungary: a comprehensive description of provision, professional competences, cooperation, financing, and infrastructure, based on the findings of the Hungarian-arm of the QUALICOPC study. *Prim Health Care Res Dev* 2021; 22: e36. <https://doi.org/10.1017/S1463423621000438>

6. Farsang Cs, Járay Z, (szerk.). A Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve. A hypertoniabetegség ellátásának irányelvei. *Hypertonia és Nephrologia* 2018; 22(Suppl 5): S1–S36.

7. Sótóny P, Palásthy Zs, Pécsvárad Zs, et al. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve a perifériás verőér megbetegedések ellátásáról. <https://kollegium.aeek.hu/Iranyelvek/Index>

8. Putz Zs, Hermányi Zs, Tóth N, et al. A distalis típusú, szenzoros neuropathia diagnosztikája a diabetológiai gyakorlatban. *Diabetologia Hungarica* 2008; 16(2): 157–164.

9. Központi Statisztikai Hivatal 2.4.40. A népesség megoszlása dohányzási szokások szerint (2009–). Forrás: [https://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat\\_eves/i\\_fek009.html](https://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_eves/i_fek009.html). Letöltve: 2022.

július 10.

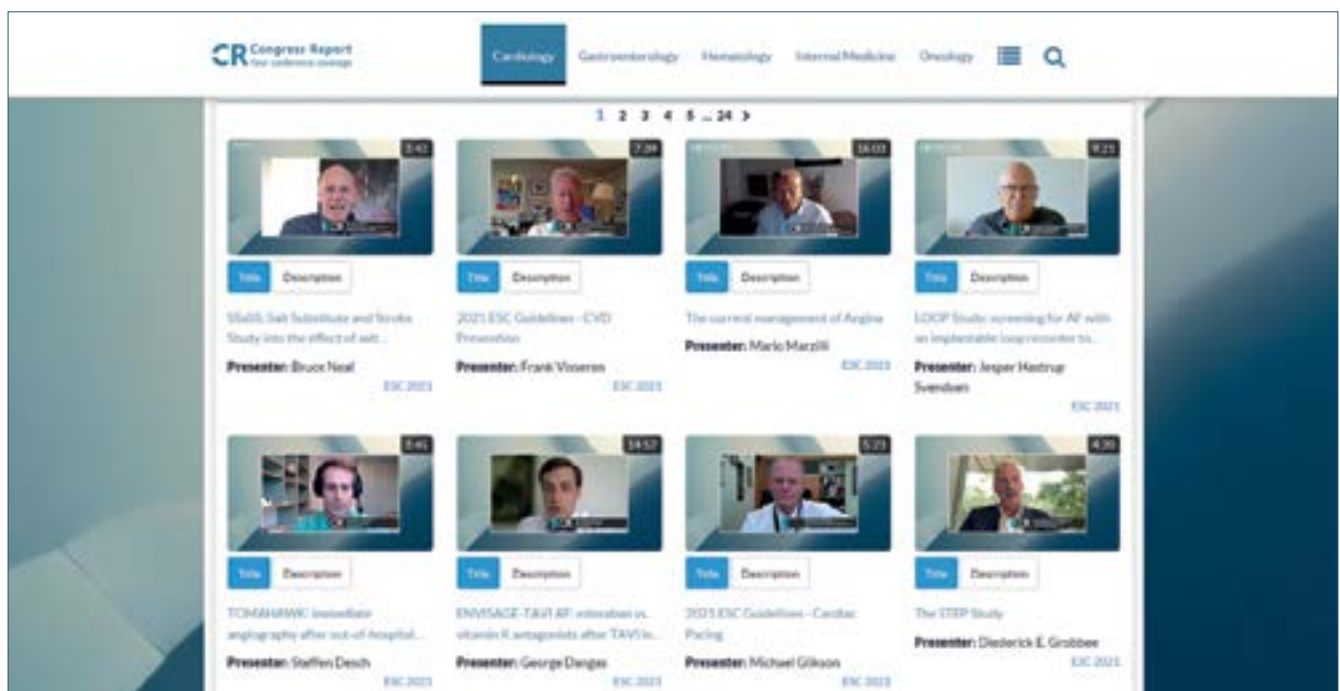
10. Szegeci J, Kékes E, †Kiss I. Az orvos-beteg együttműködés növelésének különböző módszerei és hatása a célvérnyomásra a Magyar Hypertonia Regiszter adatai alapján. *Hypertonia és Nephrologia* 2019; 23(4): 157–166.

11. Wake M, Oh A, Onishi Y, et al. Adherence and persistence to hyperlipidemia medications in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and those with diabetes mellitus based on administrative claims data in Japan. *Atherosclerosis* 2019; 282: 19–28. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.026>

12. Simonyi G, Ferenci T. Az atorvastatin/amlodipin fix kombináció versus az atorvastatininterápia a terápiahűség tükrében. *Orv Hetil* 2016; 157: 425–429. <https://doi.org/10.1556/650.2016.30401>

13. Bajnok L. Koleszterincsökkentés idősek, szívelégtelenek, ve-seelégtelenek, alacsony kockázatúak speciális alcsoportjaiban a nemzetközi ajánlások nyomán. *Cardiologia Hungarica* 2020; 50: 432–437. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2020.50.6.432>

14. Tóth-Vajna Zs, Tóth-Vajna G, Gombos Zs, et al. Tapasztalataink az alsó végtagi perifériás artériás érbetegség szűréséről az Észak-Magyarország régióban. *Orv Hetil* 2020; 161(33): 1381–1389. <https://doi.org/10.1556/650.2020>



# A kardiovaszkuláris történést jelző új európai SCORE2-rizikómodell és a kapcsolódó ESC-ajánlás lipidológiai tapasztalatai

Császár Albert

MHEK Honvédkórház, II. sz. Belgyógyászati Osztály, Budapest

Levelezési cím:

Prof. dr. Császár Albert, e-mail: drcsaszalb@gmail.com



A főszerkesztő  
video-összefoglalója

2003-ban megjelent SCORE1 volt az elsőként európai adatokra támaszkodó kardiovaszkuláris (CV) kockázatbecslő rendszer, amely lényeges előrelépést jelentett a primer prevenció területén a teendők indikációjának pontosítása szempontjából. Életkor- és nem-specifikus módon a teljes koleszterin, a vérnyomás és a dohányzás paramétereit követve százalékos értékekben adta meg a 10 éves CV-halálozás valószínűségét. Hátránya volt, hogy a nem-fatális CV-eseményekről nem adott információt és így alábecsülte a teljes CV-történések mértékét.

A 2021-ben közölt új SCORE2-modell pótolta az előbbi hiányosságot és kiterjesztette az értékeket a 70–89 éves korosztályra. Az életkornak megfelelő kockázat mértékét három fokozatba osztották be (alacsony-mérsékelt, nagyfokú, igen nagyfokú). Továbbá az európai országokat a CV-halálozás alapján négy csoportba sorolták és a saját nemzeti CV-adatok segítségével specifikus rekálibrációt végeztek. Magyarország a nagy rizikójú blokk középső részébe került. Az előbbi rendszert alapul vevő 2021-es ESC CV-ajánlás lipidológiai irányelve leszögezi, hogy primer prevencióban a nagyfokú és az igen nagyfokú CV-kockázat esetén az I, a IIa és IIb evidencia osztályozás szerint statinkezelés adható és a cél első lépésben a 2,6 mmol/l LDL-koleszterin-szint. A rizikóstatusz súlyosbodása esetén indokolt lehet az 1,8, vagy 1,4 mmol/l elérése.

Ebben az évben eddig két kismértékű CV-rizikójú populációban végzett vizsgálat elemezte az ismertetett új változások gyakorlati hasznát. Az egyik az első STEMI megjelenésekor tekintette át, hogy hány egyénnek kellett volna kockázatok alapján korábban statint szedni és az új irányelvnél ez 61,8%, a 2019-esnél 38,7%, míg a 2016-osnál 23,6% volt. Ez egyértelműen egy kiterjedtebb prevencióstratégiát tükröz. A másik egy nagy esetszámú dániai elemzés, ahol a teljes CV-eseményeket követték. Értékelésük alapján a statinkezelésre szoruló aránya csekély (19%), amely ellentmondásban van egyéb dániai kohorsz eredményekkel, valamint amerikai és brit kockázatbecslő rendszerek adataival. A szerzők ugyanakkor egyetértenek azzal a széles körű szakmai véleménnyel, hogy a SCORE2-modell jobb rizikóbecslő program, mint a SCORE1, mivel a nem-fatális CV-eseményeket is tartalmazza, nemzetileg kalibrált forma és biztosabban jelzi a CV-történések megjelenésének valószínűségét.

**Kulcsszavak:** kardiovaszkuláris kockázatbecslés, primer prevenció, SCORE2, ESC lipidológiai ajánlás

## The new European SCORE2 risk model for cardiovascular events and the lipidological experiences of the related ESC guideline

SCORE1, published in 2003, was the first cardiovascular disease (CVD) risk prediction algorithm based on European data, which was a significant step in primary prevention for identification of individuals at higher risk. Age- and sex-specific mean risk factor levels (total cholesterol, systolic blood pressure, and smoking) used for the estimation of 10-year fatal CVD risk. SCORE1 includes only fatal CVD outcomes, meaning it underestimates total CVD burden.

The new SCORE2 model released in 2021 addressed the limitations and at the same time extended the values to the 70–89 age groups and to non-HDL cholesterol values. The magnitude of the risk according to age was divided into three degrees of severity (low-to-moderate, high, and very high) Furthermore, the European countries were classified into four risk groups according to CVD mortality and a specific recalibration of their own national CVD incidents rate was carried out. Hungary was placed in the middle part of the high-risk block.

The lipidological profile of the 2021 ESC CVD guideline, which is based on the SCORE2, states that statin treatment can be given in primary prevention in cases of high and very high risk according to the evidence classification I, IIa and IIb, and the goal in the first step is an LDL cholesterol level of 2.6 mmol/l. If the risk status worsens, it may be justified to reach 1.8 or 1.4 mmol/l values.

Two studies conducted in low-risk populations analyzed the practical benefits of the new recommendation described. In a French study the cardiovascular risk category of individuals admitted for first STEMI was evaluated to assess whether they would have been eligible for primary prevention statins. According to the new recommendation it was 61.8%, whereas 38.7% in 2019, and 23.6% in 2016 guidelines. It means a more extensive detection and treatment of individuals at risk for first myocardial infarction. The other is a Danish analysis with a large number of cases, where all CV events were followed. Based on their assessment, the proportion of those in need of statin treatment is low (19%), which is in contradiction with other Danish cohort results, as well as data from American and British risk assessment systems. Nevertheless, the authors agree with the broad professional opinion that the SCORE2 model is a better risk assessment program than SCORE1, since it also includes non-fatal CV events, is a national calibrated form and more reliably indicates the probability of the occurrence of CV events.

**Keywords:** cardiovascular risk assessment, primary prevention, SCORE2, ESC lipid recommendation

Európában a kardiovaszkuláris betegségek (CVB-k) jelentik az egyik leggyakoribb morbiditási és mortalitási okokat. A betegségek adott idő alatti kialakulásának esélyét előrejelző rizikóbecslő-modellek fontos szerepet töltenek be a prevenció beavatkozásokat, kezelések mielőbbi indikációja és ezek jellege szempontjából.

A prevenció intervenciókat teleologikusan érdemes primer és szekunder formára bontani. Az előbbi az alapvető rizikófaktorok fennállása, de súlyosabb szervkárosodás- (esemény) mentes státusz, míg az utóbbit már előrehaladott kimutatható lézió, vagy történet jellemző (MI, stroke, gangréna). A primer prevenció során a legfontosabb kóros faktorok értékét meghatározva – a korábbi, nagy epidemiológiai felmérések számításai alapján – egy összesített rizikónagyságot kaphatunk, amely %-ban mutatja a választott időintervallumon belül az események (nem fatális, fatális) fellépésének valószínűségét. Az összevont rizikóstatus mellett egy-egy rizikófaktor kiemelkedően kóros értéke (pl. familiáris hypercholesterinaemia) önállóan is igen nagyfokú veszélyt testesít meg az azonnali gyógyszeres kezelés igényével. Jóval egyszerűbb a szekunder prevenció so-

rán jelentkező teendő, hiszen egy veszélyesebb, egyértelmű állapotot jelent, ahol a kezelés szükségessége, illetve annak agresszív jellege nem lehet kérdéses.

A klasszikus Framingham Heart Study alapján született az első CVB-rizikómodell (1976), amelyet számtalan alkalommal egészítették ki, majd szélesebb körű analízisek révén újabbak következtek. Egyértelművé vált, hogy az észak-amerikai adatok nem konfigurálhatók az európai népességre, így döntő momentum volt, amikor 2003-ban megjelent a SCORE1-értékelés, amely már európai adatokon nyugodott. Életkor- és nem-specifikus bontásban az összkoleszterin, a vérnyomás és a dohányzás paramétereit követte. A SCORE1 a fatális CVB, azaz a mortalitás valószínűségét célozta meg 10 éves távlatban, de a teljes (fatális és nem fatális) CVB kialakulásának kockázatát nem jelzi. A fatális CVB számának 3-4-szeres szorzatát valószínűsítették a teljes CV-események nagyságának, az azonban a teljes CVB mértékét alábecsülte. Másik torzító tényező, hogy napjainkban – főleg fiataloknál – a nem-fatális CVB jóval gyakoribb. Mindemellett a SCORE1 legnagyobb hiányossága az volt, hogy 1986 előtti kohorsz tanulmá-

nyokat használt, amelyek nem voltak rekalibrálva a korabeli CVB-arányoknak megfelelően. Hasonlóképpen az európai országok két rizikórégióra (kisfokú és nagyfokú) történő felosztása is elnagyoltnak bizonyult.

A 2021-ben megjelent új SCORE2 szintén európai adatbázisok révén a fatális és nem-fatális CVB megjelenésének veszélyét nevesíti azoknál a 40–69 év közötti egyéneknél, akik CVB- és diabéteszmentesek (primer prevenció) (1). Elkészült a 70–89 évesekre vonatkozó SCORE2-OP (Older Persons) változat is (2).

A SCORE2 kifejlesztésének első fázisa során 45 prospektív, 1990 és 2009 között készült kohorsz vizsgálatok alapján nem- és életkor-specifikus rizikófaktor-adatbázisok által megítélt modellt készítették (680 ezer résztvevő, 30 ezer CVB-esemény = CVB-mortalitás + nem-fatális MI + nem-fatális stroke). Az európai országokat a CVB-mortalitás nagysága (<100, 100–150, 150–300, >300/100 000 lakosság) alapján négy rizikócsoportha sorolták (kisfokú – mérsékelt – nagyfokú – igen nagyfokú). Ezután minden ország saját nemzeti felméréseinek és CVB-történeteinek adatai révén (aktuális WHO-bázis) rekalibrálták az előbbi modell értékeit (10,8 millió egyén). Magyarország a nagyrizikó régióba került olyan országokkal együtt, mint Törökország, Kazahsztán, Csehország, Szlovákia, Észtország, Albánia, Bosznia Hercegovina, Lengyelország, Horvátország és ezen belül a rekalibrált értékek szerint a közép harmadban helyezkedik el. A nemzeti adatok felhasználása fontos lépés, hiszen például a nem-CVB eredetű mortalitás esetleges nagy értéke a CVB túlbecslését jelentheti.

Végül befejező fázisként a kapott értékek validitáskontrollja szerepel, amikor is a legújabb korabeli kohorsz felmérések eredményeit használták fel (15 ország 1,1 millió egyén). Az értékelés (C-index) szerint a modell „illeszhetősége” egyértelműen megbízhatónak bizonyult.

Az 1. táblázat a nagyfokú kardiovaszkuláris rizikójú populációra vonatkozik (3). Az életkor kiterjesztésén kívül újdonság a nem-HDL-koleszterin paraméter alkalmazása. Ezt a teljes koleszterinből a HDL-koleszterin levonásával kaphatunk meg és értéke 0,8 mmol/l-rel nagyobb, mint az LDL-koleszterin nagysága. Előnye, hogy ez a koleszterinérték jól korrelál az ateroszklerotikus kapcsolatot mutató apo-B-proteint tartalmazó lipidpartikulumok összkoncentrációjával. Továbbá nem függ a triglicerid szintjétől és nem-éhgymri feltételek mellett is használható.

Hasonlóképpen újdonság, hogy különválasztották a modellben az 50 év alatti és az 50–69 év közötti korosztályt és mindkettő esetében kisfokú-mérsékelt, nagyfokú és igen nagyfokú CV hármas rizikóbeosztást dolgoztak ki, amelyeknél a veszély nagyságával természetesen arányosan emelkedtek a százalékos értékek (1. táblázat jobb felső része).

A nem sokkal ezután megjelent az ESC legújabb, 2021-es ajánlása a CVB-prevenció klinikai gyakorlatáról (3). Továbbra is leszűkítve a témakört a lipidológiára, érde-

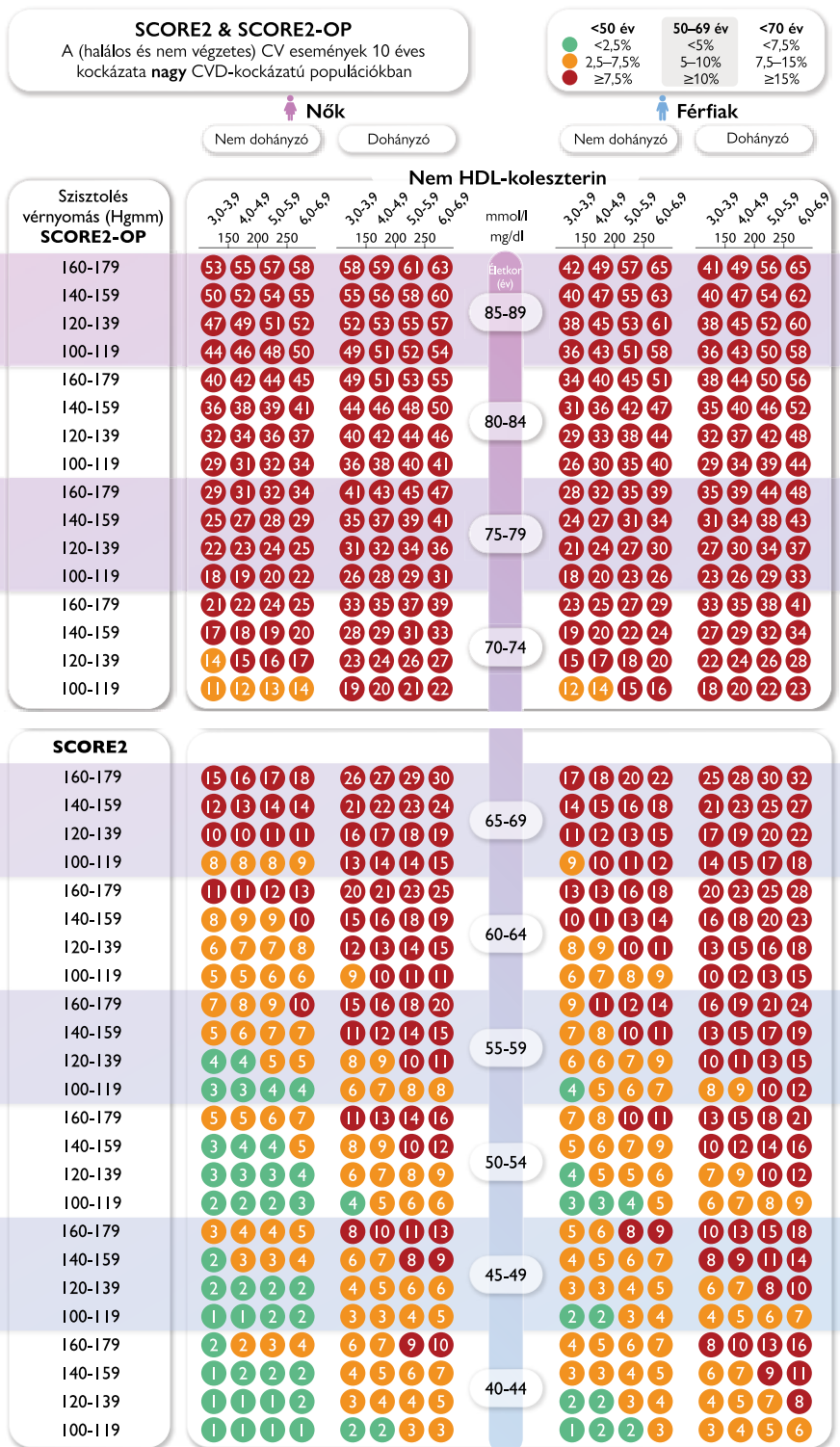
mes egy ábrán összefoglalni a kezelés indikációit és legelőt, kiegészítve az időskori vonatokkal (2. táblázat). Ezek szerint a nagyfokú és az igen nagyfokú CV-rizikó szinten I, IIa és IIb evidencia osztályozás alapján a statinkezelés bevezethető, az első feladat a 2,6 mmol/l LDL-C elérése. A rizikóstatusz súlyosbodása esetén a későbbiekben az 1,8 és az 1,4 mmol/l jelentik a célpontokat. Ezzel szemben időskorban maradunk a 2,6 mmol/l LDL-C-szintnél, ennél agresszívabb megközelítés nem szükséges.

Az új rizikóbecslés és az ennek alapján született ajánlás relevanciája a megfelelő epidemiológiai megfigyelések révén ítélt meg. A legfrissebb megközelítés egy francia tanulmány (4), ahol az első STEMI-t elszenvedő egyéneknél (n=2757) analizálták 2016–2021 között, hogy primer prevencióként milyen mértékben kellett volna statinkezelést alkalmazniuk a 2021-es ajánlás szerint (3) a 2019-es és a 2016-os szellemével összehasonlítva? Kiemelendő adat, hogy az igen nagyfokú CV kockázati kategóriába a 2019-es 17,3%-kal szemben a 2021-es 40,9%-os értéke áll, és hasonló arányú növekedés található a nagyrizikójú csoportban is! Így nem meglepő az az adat, hogy lényegesen több egyénnek kellett volna statint kapni az új rizikóbecslés és irányelv mentén (I, IIa és IIb evidencia szintek), mint a két korábbi útmutató szerint (61,8% – 38,7% – 23,6%) nőkben és férfiakban egyaránt. Ezek az értékek egy korábbi, és feltehetően agresszívabb statinterápia bevezetésére ösztönöznek.

Jóllehet a SCORE2-modell a primer prevenciót célozza elsősorban, de miután az előbbi vizsgálat követte a STEMI-t kapott betegek további kezelését is, érdemes ezt is áttekinteni (4). A kórházi távozáskor a betegek 55,5%-a érte el az 1,4 mmol/l LDL-C-értéket maximális statin és ± ezetimib adásával, míg a többiek számára a továbbiakban PCSK9 adását tanácsolták. 33 hónap elteltével viszont már csak a betegek 27%-a volt célértéken. A javasolt LDL-C-szintet el nem érők döntő része kis és közepes statindózsist kapott ezetimib nélkül. Ezzel szemben a kórházi távozásukkor 39%-uk maximális dózsist szedett és további 16,5%-uk kapott plusz ezetimib kombinációt. Tehát sajnos a szekunder prevenció területén is tetten érhető az általános „alulkezelés” ténye, amely még a kórházi kezelés fenntartására sem törekszik.

Nem sok idő elteltével egy dán munkacsoport számolt be az egyik legnagyobb európai vizsgálat, a Copenhagen General Population Study keretén belül a SCORE2 és az új irányelv értékeléséről (5). Dánia – az előbbiekben említett Franciaországgal egyetemben – a kisfokú CVB veszélyeztetett mezőnybe tartozik és a SCORE2-adatok spektruma szinte alig különbözik a két ország között (2). A tanulmány 66 909 egészséges egyén követését végezte 2003 és 2015 között és a megjelent új analízis a 2021-es ESC-irányelv mentén tanulmányozta a primer prevenció területén a statinkezelésre validáltak arányát. Az alapvető különbség a két





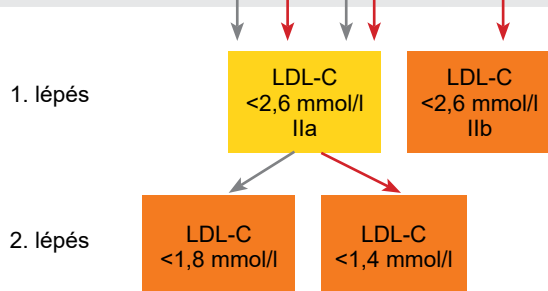
1. TÁBLÁZAT. Rizikótáblázat a halálos és nem halálos kardiovaszkuláris események becslésére nagy CVD-rikizójú populációban (Forrás: Az ESC 2021-es irányelvei a szív- és érrendszeri betegségek megelőzéséről a klinikai gyakorlatban c. kiadvány)

megközelítés között, hogy a francia elemzés az első STEMI-ig, míg a dán bármelyik nem fatális, vagy fatális CVB-eseményt tekintett referenciapontnak, amely a SCORE2 valódi végpontja. A dán értékelés másik eltérő momentuma, hogy a statinkezelésre jogosultak körét csak az igen nagyfokú CV-rikizójú egyénekre szűkítet-

ték (I. osztályú terápiás evidencia), szemben a másik megközelítés gyakorlatiasabb felfogásával, ahol a nagy CV-rikizójúakat (II. osztályú terápiás evidencia) is beleértették. (A teljesség kedvéért megemlítendő, hogy a cikk Appendixében részletek nélkül szerepel egy grafikon, ahol viszont az I. és II. osztályú kezelés együtte-

**2. TÁBLÁZAT.** A SCORE2 és SCORE2-OP adatok alapján kialakított kardiovaszkuláris betegségek rizikókatóriái látszólag egészséges egyénekben (Az ESC 2021-es irányelvei a szív- és érrendszeri betegségek megelőzéséről a klinikai gyakorlatban c. kiadvány alapján)

	50 év alatt	50–69 év	≥70 éves <sup>a</sup>
Kis és közepes CVD-rizikó: rizikófaktor-kezelés általában nem ajánlott	<2,5%	<5%	<7,5%
Nagy CVD-rizikó: rizikófaktor-kezelés megfontolandó	2,5 és <7,5%	5 és <10%	7,5 és <15%
Nagyon nagy CVD-rizikó: rizikófaktor-kezelés általában ajánlott <sup>a</sup>	≥7,5%	≥10%	≥15%



se is szerepel, ennek nagysága 19%. A SCORE2-modellben az egyes országok adatainál a dániai sorban azonban ennek értéke 36,5% (1), jöllehet ez más tanulmányok összesítése!). Tehát a különböző elemzések összehasonlításai elvei még tisztázandók, de a francia tanulmány állításai és figyelem felhívása az első STEMI vonatkozásában mindenképpen elgondolkasztató! Természetesen a hazai valóságtól rendkívül távol van a kismagú CVD-rizikójú országok kérdésköre.

A szakértői vélemények szerint fontos fordulatot jelent a SCORE2-modell, mivel a teljes CV-történéseket foglalja magában, pontosabban kalibrált, mint az előző rizikóbecslési formák és a 70–89 évesekre is kiterjed. Az erre épülő 2021-es ESC-irányelv lipidológiai területén a primer prevenció statinkezelés indikációját a

magyarországi viszonylatban is fontos lenne együttesen a nagy és az igen nagy CV-rizikóstatusszal rendelkezőkre vonatkoztatni! A 2,6 mmol/l LDL-C-értéket akár közepes statindózisokkal is megvalósíthatjuk. Ne feledkezzünk meg a fentiekben említett, máshol is bizonyítást nyert tényről, azaz maximális statinadag és ezetimib kombinációval szekunder prevencióban minimálisan az esetek felében elérhető a még kisebb LDL-C-koncentrációk is!

### Nyilatkozat

*A szerző kijelenti, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn vele szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.*

### Irodalom

- SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021 Jul 1; 42(25): 2439–2454. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>
- SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021 Jul 1; 42(25): 2455–2467. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312>
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021 Sep 7; 42(34): 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484> Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Sep 09.
- Sulman D, Zeitouni M, Silvain J, et al. ESC/EAS guidelines for the detection, prevention, and treatment of individuals at risk of a first myocardial infarction: effect of 5 years of updates and the new SCORE2. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022 Sep 3; 8(6): 633–643. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvac021>
- Mortensen MB, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Statin Eligibility for Primary Prevention of Cardiovascular Disease According to 2021 European Prevention Guidelines Compared With Other International Guidelines. *JAMA Cardiol* 2022 Aug 1; 7(8): 836–843. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.1876>

## Dr. Vaszily Miklós 1949–2022



*„A halottaknak tiszta és testvéri tekintetre és emlékezésre van szükségük” (Semprun)*

Elment közülünk *Miklós*. Ő tényleg az a fajta ember volt, akihez nem lehetett másként, csak közvetlen barátként viszonyulni. 2007-től dolgoztunk együtt, az akkori Állami Egészségügyi Központban, a Honvédkórházban. A Szív-, Ér-, Mellkasebészeti osztály főorvosa, majd osztályvezető főorvosa volt. Nagyon nyílt felfogású, éles eszű, extrém tapasztalatú kolléga volt, aki mindent, de mindent a vállán akart és tudott hordozni. Az a műtéti szám, amely mögötte volt, a legtapasztaltabb aktív szívsebészé avatta. Így aztán másodpercek alatt átlátta a betegséget, a beteg helyzetét és a megoldást is. Soha, de soha nem próbált meg kibújni a feladat, a helyzet alól, mindent bevállalt, aminek a megoldására a legkisebb mód is volt. Kedvenc mondásai: „ez a beteg így műtét nélkül biztosan meghal, a műtét adhat neki esetleg esélyt, csináljuk”. „Hajmeresztő, még a kopasznak is”. Vagy a műtét után javuló beteg lábadozásáról: „eszik, mint a selyemhernyó”. Emlékszem egy

esetre, amikor meghozott a tetőre a helikopter egy kritikus állapotú szívbeteget, mellesleg téves diagnózissal. Rátettük az echofejet, láttuk, hogy leszakadt a papilláris izom, mély kardiogén sokk áll fenn. *Miklós* onnan a hordágyról vitte a műtőbe és operálta meg briliánsan, azonnal, sikeresen. Nem volt idő semmi másra, percenként múlt mind.

Felfokozott életet élt, ezer fokon izzott, indulatain hajózott. Persze pusztította, égette saját magát, saját lelkét, saját testét ezzel az életvitellel. Nos nem csoda, hogy a halál ilyen korán eljött érte.

Nekünk, akik itt maradtunk nélküle, mostantól nehezebb és kilátástalanabb lesz enélkül a *Miklós*-mozdony nélkül élni.

*Miklós*, elfelejteni nem fogunk, ettől ne félj, nyugodj békében. Majd később jövünk mi is.

*Kiss Róbert Gábor*

# Szívelégtelenség kezelése 2022-ben – Fókuszban az SGLT2-gátlás

Gál Roland, Halmosi Róbert

PTE KK, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Osztály, Pécs

Levelezési cím: Prof. dr. Halmosi Róbert, 7624 Pécs, Ifjúság útja 13.  
E-mail: halmosi.robort@pte.hu

Összefoglaló közleményünk a krónikus szívelégtelenség kezelése terén végbemenő legfontosabb változásokat mutatja be a 2021-es ESC-irányelv és a legújabb klinikai vizsgálatok tükrében. Legnagyobb újdonságnak az tekinthető, hogy a HFrEF kezelésében elsővonalbeli terápiaként megjelentek az SGLT2-gátlók, emellett a kezelés felépítésének is gyorsan kell megtörténnie. Az ARNI szerepe némileg erősödött, míg az ARB-k alkalmazása háttérbe szorult. Megjelent egy új hatóanyag – a vericiguat – is a palettán, amely a másodvonalbeli terápiás lehetőségeket gazdagítja. Újdonság továbbá, hogy az ajánlás HFmrEF kapcsán már konkrét, habár visszafogott javaslatot fogalmaz meg a kezelést illetően. Noha az elmúlt évben több SGLT2-gátlóval HFmrEF- és HFpEF-betegeken végzett nagy klinikai vizsgálat eredménye került publikálásra áttörő pozitív eredményekkel, azonban az európai irányelvekben mindez még nem jelent meg ajánlás szintjén.

**Kulcsszavak:** szívelégtelenség, gyógyszeres kezelés, SGLT2-gátlás

## The treatment of heart failure in 2022. Focus on SGLT2 inhibitors

This review summarizes the most important changes in the therapy of chronic heart failure based on new clinical trials and on the recent ESC guidelines (2021). The most important novelties are the introduction of sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors as first line therapy, as well as rapid uptitration of GDMT in HFrEF. In parallel with the increasing significance of ARNI in HFrEF treatment, the use of ARBs are falling off. Moreover, vericiguat can also be considered in HFrEF, further expanding the therapeutical possibilities. Treatment recommendations in HFmrEF are also novelties in the new guideline (however only at level of evidence IIb/C). Although the positive effect of SGLT2 inhibitors in HFmrEF and HFpEF patients has been recently published, these findings have not yet appeared as a recommendation in the European guidelines.

**Keywords:** heart failure, evidence-based medical therapy, SGLT2 inhibitors

## Bevezetés

### A szívelégtelenség definíciója, epidemiológiája, modern klasszifikációja

A szívelégtelenség napjaink népbetegségének tekinthető, prevalenciája folyamatosan növekszik. A fejlett államokban a populáció mintegy 2-3%-a szenved szívelégtelenségben, de a 70 év felettiekben a prevalencia már meghaladja a 10%-ot is. A szívelégtelenség kialakulásában a legfontosabb etiológiai tényezőknek továbbra is a hipertónia és a koszorúér-betegség te-

kinthető, emellett a szívelégtelenség képezi a legtöbb kardiológiai betegség (például iszkémiás szívbetegség, billentyűbetegségek, cardiomyopathiák) végstádiumát, de nem primer szívbetegségek (pl. diabétesz) kapcsán is találkozhatunk vele (1, 2).

Az Európai Kardiológusok Társasága (ESC) definíciója alapján a szívelégtelenség a szív olyan funkcionális vagy strukturális károsodása, amely elégtelenné teszi a szív szöveti igényeknek megfelelő oxigén szállítást, illetve csak emelkedett töltőnyomás révén képes

azt kielégíteni. A klinikai definíció alapján pedig a szívelégtelenség egy olyan szindróma, amelyben a betegek típusos tünetei és az észlelhető fizikális eltérések a szív strukturális vagy funkcionális károsodása révén alakulnak ki (3).

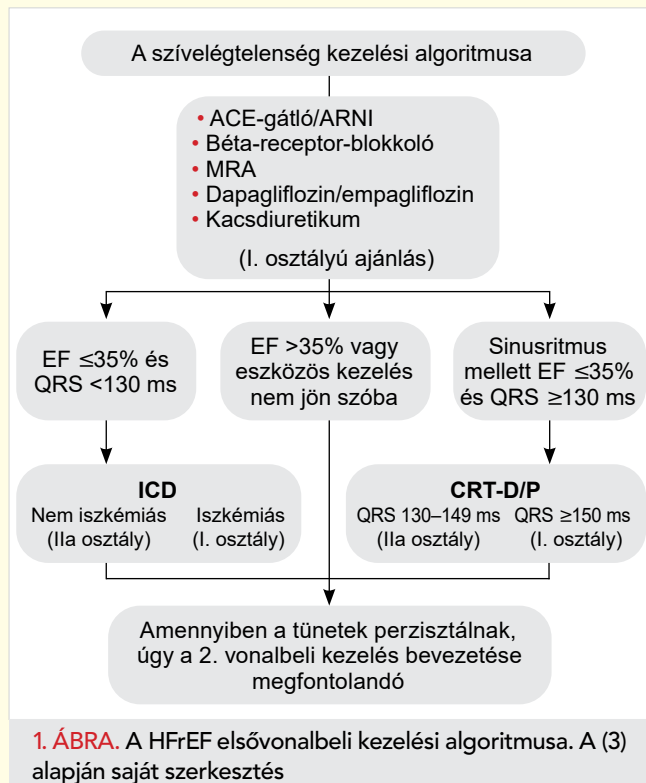
A szívelégtelenséget a bal kamrai ejekciós frakció (EF) alapján három nagy csoportra oszthatjuk: csökkent szisztolés balkamra-funkcióval járó szívelégtelenség (HFrEF, EF  $\leq$ 40%), kissé csökkent szisztolés balkamra-funkcióval járó szívelégtelenség (HFmrEF, EF: 41–49%) és megtartott szisztolés balkamra-funkcióval járó szívelégtelenség (HFpEF, EF  $\geq$ 50%) (3).

A diagnosztikus algoritmus nem esett át markáns változásokon az elmúlt években. A tünetek, a biomarkerek és a szívultrahang segítségével a diagnózis nagy biztonsággal felállítható. Némi nehézséget a HFpEF diagnózisa jelenthet, hiszen ebben a csoportban gyakorlatilag megtartott EF mellett kell bizonyítanunk a szív strukturális és/vagy funkcionális károsodását. Az ajánlás alapján a HFpEF diagnózisa akkor állítható fel, ha 50% feletti EF és a szívelégtelenség tünetei mellett igazoljuk a bal kamra diasztolés diszfunkcióját (emelkedett bal kamrai izomtömeg vagy relatív falvastagság  $>0,42$  feletti, illetve  $e/e'$  arány  $>9$ ) vagy emelkedett töltőnyomást (bal pitvar volumenindex  $34 \text{ ml/m}^2$ , pulmonális artériás nyomás  $35 \text{ Hgmm}$  feletti), illetve magas biomarkerszintet mérünk, ami itt kötelező. A fentiekén túl azonban számos egyéb diagnosztikus modalitás (képalkotó és terheléses vizsgálatok, invazív diagnosztika) is szükséges lehet a diagnózis felállításához, illetve az etiológia tisztázásához (3).

## A szívelégtelenség kezelése

A szívelégtelenség kezelésének célja elsősorban a mortalitás, illetve a kórházi újrafelvételek számának mérséklése, azonban az életminőség javítása sem mellékes szempont. A kezelés alapvetően eszközös, gyógyszeres és életmódi/preventív részre osztható. Fontos a multidiszciplináris megközelítés, a meglévő komorbid állapotokat az ajánlásoknak megfelelően kell kezelni.

A bővülő farmakológiai és eszközös kezelési lehetőségek ellenére sem csökkent egyes életmódi tényezők szerepe, megfelelő kontrollja, sőt továbbra is a sikeres kezelés egyik sarokköve. Korlátozni kell a betegek folyadék és sóbevitelét, indokolt a folyadékháztartás napenkénti testsúlyméréssel történő ellenőrzése, emellett javasolt az egyénre szabott fizikai tréning, illetve a testsúly optimális tartományban tartása. Fontos azonban megemlíteni, hogy előrehaladott betegség esetén a kardiális cachexia megakadályozása/lassítása céljából magasabb kalóriabevitelre lehet szükség. Minden szívelégtelenségben szenvedő betegnek javasolt a vakcináció (influenza, pneumococcus, COVID-19). Kiemelendő a beteg és a hozzátartozó megfelelő edukációja,



1. ÁBRA. A HFrEF elsővonalbeli kezelési algoritmus. A (3) alapján saját szerkesztés

a beteg tevékeny részese kell, hogy legyen a gyógyítási folyamatnak (3).

## Csökkent szisztolés balkamra-funkcióval járó szívelégtelenség (HFrEF)

Terápiás lehetőségek az ajánlások tükrében

A 2021. évi ESC, illetve a 2022. évi amerikai (ACC/AHA/HFSA) szívelégtelenség-irányelvek alapján a HFrEF elsővonalbeli kezelését, bázisterápiáját azon gyógyszerek képezik, amelyek igazoltan csökkentik a betegség mortalitását, valamint a szívelégtelenség miatti hospitalizációk számát. Az elsővonalbeli kezelés a korábbi guideline-hoz képest bővült (1. ábra). A HFrEF diagnózisát követően az angiotenzinkonvertáló enzimgátló (ACE-gátló – I/A ajánlás), béta-receptor-blokkoló (I/A), mineralokortikoid-receptor-antagonista (MRA – I/A) mellett SGLT2-gátló (I/A) kezelés indítandó. Emellett volumenretenció esetén individuális dózizálás alapján kacsdiuretikum adása is indokolt (I/C) (3, 4).

A sacubitril/valsartan (ARNI) kapcsán kissé nehezen érthető az ESC álláspontja, hiszen miközben elsővonalbeli kezelésként hivatkozik az ARNI-ra, csupán egy nagyon gyenge (IIb/B) evidenciaszinten javasolja ACE-gátlót korábban nem szedő betegek esetén a sacubitril/valsartan indítását. ACE-gátló-kezelés melletti betegség progresszió esetén azonban már jóval erősebb evidenciaszinten adható az ARNI (I/B). Az amerikai szívelégtelenség-irányelv ugyanakkor már a terápia indításakor is az ARNI adását javasolja. Az angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB) elsővonalbeli alkalmazása egyértelműen visszaszorult, csak ACE-gátló, illetve ARNI-intolerancia esetén jön szóba (I/B) (3, 4).

Amennyiben a beteg a fenti, az elsővonalbeli gyógyszeres kezelés mellett is tünetes (NYHA-II–III),  $\leq 35\%$  az EF (korábban 30% volt a határ), úgy primer prevenció céljából ICD (implantálható kardioverter-defibrillátor) implantáció jön szóba iszkémiás etiológia esetén I. osztályú, míg nem iszkémiás etiológia esetén IIa osztályú indikációval, amely etiológiai szétválasztás mindenképpen újdonságnak tekinthető. Ha a betegnek a fentiek mellett (OMT, EF  $\leq 35\%$ ) bal Tawara-szár-blokkja van és a QRS-szélessége  $>130$  ms, akkor CRT (kardiális reszinkronizációs terápia) implantáció lehet indokolt 130–149 ms között IIa osztályú, míg  $>150$  ms QRS-szélesség esetén I. osztályú ajánlással (3).

Amennyiben az elsővonalbeli kezelés, illetve az eszközök beültetését követően is tünetes a beteg, akkor lehet indokolt a második vonalbeli gyógyszeres terápia bevezetése. Ebbe a körbe tartozik az ivabradin (IIa/B), a hydralazin/izosorbid-dinitrát kombináció (IIa/B), a vericiguat (IIb/B) és a digoxin (IIb/B) (5–9).

A fenti terápiára refrakter, előrehaladott szívelégtelenség esetén döntést kell hozni, hogy a palliatív ellátást vagy az emelt szintű, centrumban folytatandó ellátást választjuk. Utóbbi esetén az ajánlás részletezi az egyes mechanikus/eszközös keringéstámogató, áthidaló („bridging”) modalitások, valamint a szívtranszplantáció indikációit (3).

#### *Új gyógyszerek a HFrEF kezelésében*

Mindenképpen érdemes részletesebben szólni az aktuális irányelv két új gyógyszer csoportjáról. A 2021-es ajánlás legnagyobb újdonságának mindenképpen az SGLT2- (nátrium-glükóz kotranszporter) gátlók – rögtön elsővonalbeli gyógyszerként – történő megjelenése tekinthető. Ezen hatóanyagcsoport az elmúlt évek legnagyobb sikertörténete a kardiológiában és a diabétopológiában egyaránt. Szívelégtelenség esetén alkalmazásuk létjogosultságát számos vizsgálat – kezdve a CVOT-vizsgálatoktól, a randomizált klinikai vizsgálatokon át a valóélet-vizsgálatokig – támasztja alá. Az első CVOT-vizsgálat a 2015-ben, empagliflozinnal diabéteszes betegeken végzett EMPA-REG OUTCOME-vizsgálat volt (10), amelyet azóta több hasonló tanulmány követett (DECLARE TIMI 58, CANVAS) (11, 12).

A jelenlegi szívelégtelenség-ajánlásokban betöltött kiegészítő szerepüket azonban két nagy betegszámú, multicentrikus vizsgálat alapozta meg: a dapagliflozinnal végzett DAPA-HF és az empagliflozinnal végzett EMPEROR-Reduced vizsgálat. Ezen tanulmányok már diabétesz meglététől függetlenül, HFrEF-es betegekben is sikerült igazolni, hogy az SGLT2-gátlók hatékonyan csökkentik a mortalitást és a szívelégtelenség miatti hospitalizációk számát. Ráadásul renoprotektív hatással is rendelkeznek, amely különösen fontos szívelégtelenségben. Ugyan a két vizsgálat eredményében voltak kisebb eltérések, azonban a jelenleg az SGLT2-gátlók klinikai hatásait csoportosíthatásnak tartjuk (13–15).

Ugyancsak új terápiás lehetőségnek tekinthető HFrEF-ben a szolubilis guanilat-cikláz (sGC) stimulátorok közé sorolt vericiguat. A sGC hatására végbemenő cGMP-szint emelkedése többek között vazorelaxációhoz vezet, emellett gátolja a simaizom-proliferációt (anti-remodelling hatás), amely hatások egyértelműen kedvezőek szívelégtelenségben. A 2020-ban publikált VICTORIA-vizsgálatban a vericiguat adása mellett mérsékelte, de szignifikáns CV-mortalitást és szívelégtelenség miatti hospitalizációt csökkentő hatást igazoltak. Vericiguat vonatkozásában azonban még további keményvégpontú vizsgálatok szükségesek, amelyek jelenleg már folyamatban vannak (7).

#### *Titrlás sebessége és a terápia felépítésének preferált sorrendje*

A HFrEF bázisterápiájának indítására és felépítésére vonatkozóan az ESC-guideline már a hospitális szakban javasolja az összes elsővonalbeli kezelés elindítását, amelyet a beteg tolerál. És mindezen gyógyszerekből a lehető legmagasabb tolerálható dózis felépítése javasolt a bentfekvés során. Ezt a törekvést az is támogatja, hogy a 2021-es ESC-guideline egyértelműen csak a volumenretenció teljes megszűnte után javasolja a beteg elbocsátását, ami a hospitális időszak megnyúlását eredményezi. Az inkomplett gyógyszerelés és a céldózisok nem megfelelő elérése mindennapi probléma, amit számos nagy szívelégtelenség-regiszterben láthatunk, ezek közül talán az USA-ban végzett CHAMP-HF-regiszter mutatja a legszembetűnőbb módon az emissziót követően a gyógyszer-titrlás elmaradását (3, 16).

Az elsővonalbeli kezelés gyors felépítésének superioritására a korábbi lassú szekvenciális terápia bővítéssel szemben a Svéd Szívelégtelenség Regiszter (Sweden HF) 2022-ben publikált adatai nyújtanak bizonyítékot. A regiszter adatai alapján több gyógyszer kisebb dózisban alkalmazva hatékonyabban csökkentette az eseményszámot, mint kevesebb, de céldózisra feltitrlt gyógyszer (17). Ráadásul a párhuzamos titrláson túl rendkívül fontos a céldózis minél gyorsabb elérése is, természetesen a tolerálhatóság figyelembevételével. Ezt támasztja alá egy ugyancsak 2022-ben publikált tanulmány, amelyben az eseményrátát a terápiafelépítés sebesség függvényében hasonlították össze, emellett vizsgálták a gyógyszerek kapcsán a legoptimálisabb bevezetési-titrlási sorrendet is. A klasszikus szekvencia alapján korábban ACEI-BB-MRA-(ARNI)-SGLT2-gátló volt a sorrend, ezen stratégia mellett azonban akár 6 hónapra is szükség volt a céldózisok eléréséhez. Számos variációs lehetőséget egymással összehasonlítva azt találták, hogy akkor járt a legjobban a beteg (szívelégtelenség miatti hospitalizáció és a CV-halálozás csökkenése vonatkozásában), ha SGLT2-gátló-MRA-ARNI-BB sorrendben, igen gyorsan sikerült a terápiát felépíteni. A sorrendeket vizsgálva jól látható, hogy ebben az esetben

a titrálást nem igénylő és akut szívelégtelenségben is igazolt hatékonysággal rendelkező hatóanyaggal (SGLT2-gátlók) kezdődik a folyamat (18).

És valóban, az SGLT2-gátlók ugyanolyan hatékonyak tűnnek akut szívelégtelenségben, mint krónikus stabil szívelégtelenségben. Akut szívelégtelenségben, a legkorábbi időpontban az EMPAG-HF-vizsgálatban alkalmaztak SGLT2-gátlást akut szívelégtelen betegeknél. Ebben a kis létszámú vizsgálatban az empagliflozin a standard diuretikus kezelés mellett alkalmazva 25%-kal fokozta a diurézist és csökkentette az NT-proBNP-szintet a vesefunkció romlása nélkül (19). Egy jóval nagyobb akut szívelégtelenség-vizsgálatban (EMPULSE trial) pedig az igazolódott, hogy akut szívelégtelenség miatti hospitalizáció első napjaiban indított empagliflozinkezelés hatékonyan csökkentette a halálózást és a rehospitalizációk számát (20).

#### *Enyhén csökkent (HFmrEF) és megtartott szisztolés balkamra-funkcióval járó szívelégtelenség (HFpEF)*

HFmrEF és HFpEF kapcsán HFrEF-hez hasonlóan volumenretenció esetén indokolt a diuretikus kezelés megkezdése, amelynek dózisa egyénre szabott. A 2021-es ESC-irányelv egyik újdonsága, hogy szakértői szintű ajánlással (C-szintű evidencia) HFmrEF kapcsán már konkrét terápiás javaslatokat is tesz, bár kiemeli, hogy erre a betegnyagra tervezett keményvégpontú klinikai vizsgálatok eredménye még nem áll rendelkezésre. Azonban számos korábbi szívelégtelenség-vizsgálat utólagos analízise azt mutatta, hogy a kissé csökkent szisztolés balkamra-funkciójú szívelégtelen betegekben lényegében hasonlóan hatékony az ACE-gátló/ARB/ARNI, béta-blokkoló és MRA-kezelés, mint HFrEF-ben. Ennek megfelelően az ajánlás megfontolhatóan (IIb) minősítette ezen gyógyszerek adását HFmrEF-ben.

Egy *Solomon és munkatársai* által 2020-ban publikált post-hoc analízis alapján, amelyet a PARADIGM-HF és PARAGON-HF-vizsgálatok betegpopulációin végeztek, az ARNI-kezelés HFmrEF-ben is csökkentette a kompozit végpontok (szívelégtelenség miatti hospitalizáció + CV-halálozás) számát (21, 22). HFmrEF-ben azonban sem az európai, sem az amerikai szívelégtelenség irányelv nem tesz különbséget ACE-gátló és ARNI között. Végül pedig az eszközös kezelésnek továbbra sincs létjogosultsága ebben a betegpopulációban (3, 4).

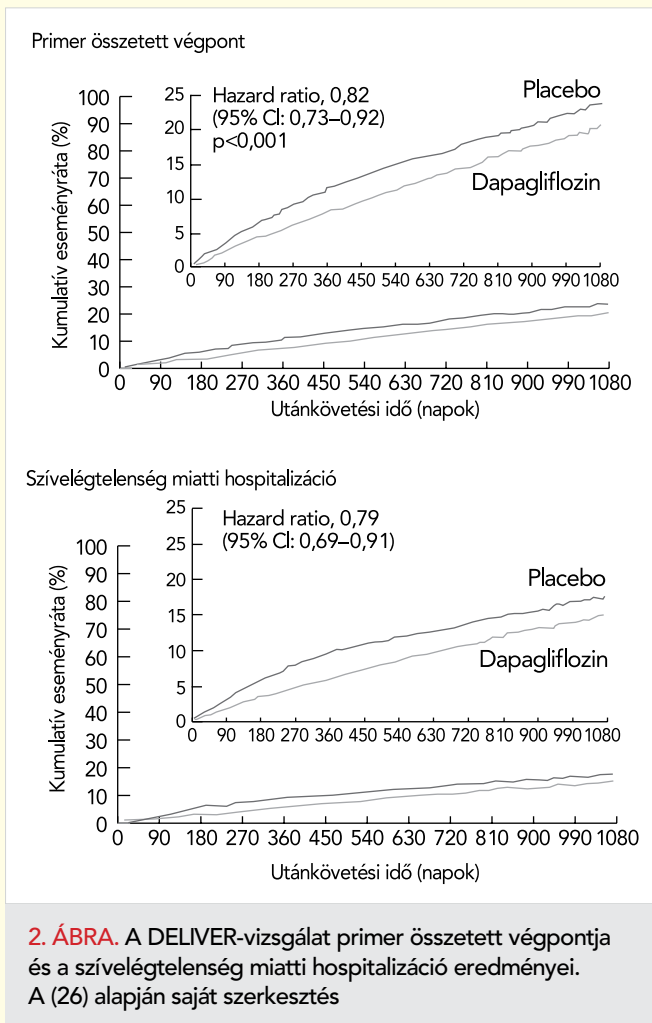
#### *SGLT2-gátlás HFmrEF-ben és HFpEF-ben*

Az SGLT2-gátlók hatásait illetően 2022-ben már jelentősen több információval és letisztultabb képpel rendelkezünk a 40% feletti ejekciós frakciójú szívelégtelenség vonatkozásában, mint 2021-ben, az ESC-guideline megjelenése idején. Az európai irányelv evidenciák hiányában még nem fogalmazott meg ajánlást az SGLT2-gátlással kapcsolatban, ebben a betegcsoportban (3). Azonban gyakorlatilag az aján-

lás megjelenésével egy időben került ismertetésre az EMPEROR-Preserved vizsgálat eredménye, amely alapvető változásokat hozott a HFpEF (és részben a HFmrEF) kezelésében. A vizsgálatba 40% feletti ejekciós frakcióval rendelkező NYHAI-IV funkcionális stádiumú, stabil diuretikus kezeléssel élő betegeket 36 hónapig követték. Az empagliflozin (10 mg/nap) diabétesz meglététől függetlenül 21%-os relatív rizikócsökkenést ( $p < 0,001$ ) okozott a primer kompozit végpont (CV-halálozás + szívelégtelenség miatt hospitalizáció) tekintetében. A másodlagos végpontok, azaz a szívelégtelenség miatti hospitalizáció (27%-os relatív rizikócsökkenés;  $p < 0,001$ ) és renoprotekció (eGFR-csökkenés:  $-1,25$  versus  $-2,62$  ml/1,73 m<sup>2</sup>/perc,  $p < 0,001$ ) tekintetében ugyancsak szignifikáns eredményt tudott felmutatni az empagliflozin alkalmazása (23). Fontos ugyanakkor megemlíteni, hogy amennyiben az empagliflozin hatását a különböző EF-tartományokban elemezzük (EMPEROR-Pooled), akkor azt láthatjuk, hogy az elért szignifikáns változásokért elsősorban a 41–60% közötti ejekciós frakcióval rendelkező betegcsoport felelős, a teljesen normális balkamra-funkció esetén nem mutatkozott szignifikáns előny empagliflozinkezelés hatására a primer kompozit végpont vonatkozásában (24).

A 2022-es amerikai szívelégtelenség- (ACC/AHA/HFSA) irányelvben ezen vizsgálat eredménye alapján az SGLT2-gátlás már megfontolandó gyógyszeres kezelésként (IIa/B) szerepel (4).

Az ESC 2022. évi kongresszusán került aztán ismertetésre a dapagliflozinnal végzett DELIVER-vizsgálat eredménye, amely amellett, hogy megerősítette az empagliflozinnal nyert eredményeket, számos kétséget is eloszlatott az SGLT2-gátlók alkalmazásával kapcsolatban (26). A DELIVER-vizsgálat bevonási kritériumai nagyon hasonlóak voltak az EMPEROR-Preserved vizsgálatéhoz. A vizsgálatba bevont 6263 résztvevő az egyik ágon napi 10 mg dapagliflozint, míg a másik ágon placebót kapott. Az átlagosan 2,3 év utánkövetési időt követően, diabétesz meglététől függetlenül a primer kompozit végpont (szívelégtelenség miatti hospitalizáció + CV-halálozás) 18%-os relatív csökkenése volt kimutatható ( $p < 0,001$ ) (2. ábra), emellett a másodlagos végpontok tekintetében is eredményes volt a vizsgálat, itt elsősorban az életminőség szignifikáns javulása emelhető ki (KCCQ-kérdőív) (25). Ami azonban a legnagyobb újdonság, hogy a DELIVER az első olyan kemény végpontú vizsgálat, amelyben a kemény végpont csökkentő hatást az ejekciós frakció teljes spektrumán sikerült igazolni, még EF >60% esetén is! Emellett az összes SGLT2-gátlóval végzett vizsgálat HFpEF és HFmrEF betegadatainak összesítése kapcsán a kardiovaszkuláris halálozás szignifikáns csökkenése is igazolódott. Ezek az eredmények alapjaiban fogják megváltoztatni a HFpEF kezelésével kapcsolatos gondolkodásunkat a jövőben (28).



A DELIVER-vizsgálattal együtt ráadásul számos alcsoportvizsgálat is ismertetésre, illetve publikációra került. Korábban az SGLT2-gátlók alkalmazásával kapcsolatos jogos félelem volt az idős, a frail, illetve a sarcopeniás betegcsoportban való használatuk, hiszen az SGLT2-gátlók hatására jelentős mennyiségű tápanyag (cukor) távozik a szervezetből. Így adásuk – logikusan – kedvezőtlenül befolyásolhatta volna ezen betegek életkilátásait. A most publikált DELIVER alcsoport-analízisek azonban igazolták, hogy dapagliflozin pozitív hatásai életkortól (27), BMI-től (28), a „frail” állapot meglététől/súlyosságától (29) függetlenül jelen vannak. Emellett az SGLT2-gátlók szívelégtelenségben kifejtett előnyös hatása nem függ egyéb társbetegségek (pl. pitvarfibrilláció) meglététől (30), illetve független a betegség „stabilitásától” is (25, 31). Külön kiemelendő, hogy a kifejezetten jó prognózisú „stabil” HFimpEF-betegcsoportban, ahol korábban a kezelés csökkentése (de-eszkaláció) is felmerült, dapagliflozint indítva szintén javulást sikerült elérni (25). Ez felveti, hogy ezen betegek esetén még a jelenlegi látszólagos stabilitás ellenére is alkalmazzuk mindazon elsővonalbeli kezeléseket, amik HFrefEF-ben indokoltak.

## Következtetések

A szívelégtelenség továbbra is egy magas morbiditású és mortalitású népbetegség. A krónikus szívelégtelenségről rendelkező ismereteink és szemléletünk markáns változáson ment keresztül az elmúlt években, így a 2021-es ESC és a 2022-es amerikai (ACC/AHA/HFSA) irányelvek megjelenése már időszerű volt. A szívelégtelenség diagnosztikája alapvető átalakuláson ugyan nem ment keresztül, egyes modalitások pozícióinak erősödése/gyengülése azonban jól kivehető. Gyógyszeres terápia tekintetében a legfőbb újdonságként mindenképp az elsővonalbeli kezelések között helyet kapó SGLT2-gátlókat emelhetjük ki, amelyek a szívelégtelenség teljes vertikumában (ACC/AHA/HFSA-irányelv) adhatók. A következő európai szívelégtelenség-irányelv is minden bizonnyal ebben az irányban fog változni. Az ACE-gátló/ARNI/ARB vonatkozásában egy átrendeződés figyelhető meg, ami elsősorban az ARNI erősödését és az ARB-k háttérbe szorulását mutatja. Megemlíthető továbbá a HFrefEF másodvonalbeli kezelésekként bekerült az ajánlásokba a vericiguat, amely egy ígéretes hatóanyag. A megfelelő gyógyszerválasztás, OMT-kezelés optimális felépítése, a titrálás sorrendje, valamint sebessége mind fontos kérdések az eredményes kezelés szempontjából. Az új irányelv egyik nagy újdonsága, hogy HFmrEF-ben ugyan csak szakértői szinten (C-szintű evidencia), azonban konkrét terápiai javaslatokat fogalmaz meg. Az európai ajánlás megjelenését követő 1 év át-törést hozott a HFmrEF és HFpEF kezelése tekintetében, ugyanis 2 eredményes keményvégpontú vizsgálat is megjelent SGLT2-gátlókkal az említett betegcsoportban, amely alapvetően át fogja írni a kezelési javaslatokat a közeljövőben.

## Irodalom

- van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 242–252. <https://doi.org/10.1002/ehj.483> Epub 2016 Jan 4.
- Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018; 391: 572580. 2019 Nov 1;4(11):1102-1111. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.3593>
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2021; 42: 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Card Fail* 2022; 28(5): e1–e167. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001062>
- Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875–885. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61198-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61198-1)
- Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. SHIFT Investigators. Ef-



- fects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1938–1945. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.020>
7. Armstrong PW, Pleske B, Anstrom KJ, et al. VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020; 382: 1883–1893. <https://doi.org/10.7326/ACPJ202009150-030>
8. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 2049–2057. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042934>
9. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525–533. <https://doi.org/10.1056/NEJM199702203360801>
10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1600827>
11. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
12. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
13. Jermendy Gy. Kardiológiai vonatkozású diabetológiai újdon-ságok. *Card Hungarica* 2018; 48: 151–161. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2018.48.2.151>
14. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
15. Packer M, Anker SD, Butler J, et al., for the EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413–1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
16. Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(4): 351–366. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.070>
17. D’Amario D, Rodolico D, Rosano GMC, et al. Association between dosing and combination use of medications and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: data from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(5): 871–884. <https://doi.org/10.1002/ehj.2477>
18. Shen L, Jhund PS, Docherty KF, et al. Accelerated and personalized therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J* 2022; 43(27): 2573–2587. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac210>
19. Schulze PC, Bogoviku J, Westphal J, et al. Effects of Early Em-pagliflozin Initiation on Diuresis and Kidney Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure (EMPAG-HF). *Circulation* 2022; 146(4): 289–298. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059038>
20. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med* 2022; 28(3): 568–574. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1>
21. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(17): 1609–1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>
22. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation* 2020; 141(5): 352–361. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586>
23. Anker SD, Butler J, Filippatos GE, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16): 1451–1461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>. Epub 2021 Aug 27.
24. Butler J, Packer M, Filippatos G, et al. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J* 2022; 43: 416–426. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab798>
25. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. for the DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022; 387: 1089–1098. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>
26. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med* 2022; 28(9): 1956–1964. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01971-4>
27. Peikert A, Martinez FA, Vaduganathan M, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial. *Circ Heart Fail* 2022. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010080>
28. Adamson C, Kondo T, Jhund P, et al. Dapagliflozin for heart failure according to body mass index: the DELIVER trial. *Eur Heart J* 2022; ehac481. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac481>
29. Butt JH, Jhund PS, Belohlávek J, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Patients With Heart Failure: A Pre-specified Analysis of the DELIVER Trial. *Circulation* 2022; 146(16): 1210–1224. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.122.061754>
30. Butt JH, Kondo T, Jhund PS, et al. Dapagliflozin, atrial fibrillation, and heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction in DELIVER. *J Am Coll Cardiol* 2022; S0735–1097(22)06529-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.718>
31. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Dapagliflozin in Patients Recently Hospitalized With Heart Failure and Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80(14): 1302–1310. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.021>

## Tudásfrissítő 10 percesek

A Boehringer Ingelheim, mint innovatív gyógyszergyártó cég számára kiemelten fontos küldetés az egészségügy támogatása innovatív eszközök, megoldások által. A magyarországi Boehringer Ingelheim kardiológia részlege, 2021-ben, a világvárvány idején indította útjára a „Tudásfrissítő 10 percesek” weboldalt. A team tagjai a pandémia okozta megváltozott körülmények és nehézségek közepette is igyekeztek megtalálni a módját a szakmai információk közvetítésének, lépést tartva a felmerülő új igényekkel, mindezt kreatív online formába öntve.

### Mi is a Tudásfrissítő 10 percesek oldal?

A rövid, 10 perces, a napi gyakorlatba is átültethető információkat tartalmazó szakmai videók, előadások önkéntes, kardiológusok által és önkéntes, kardiológus szakembereknek készülnek. A cél az, hogy igazodva a mindennapok rohanó tempójához, a feltornyosult teendőkhez, a rövid videók könnyen emészthető formában és időkeretben nyújtsanak naprakész információkat az érdeklődőknek, különböző témákban a kardiológia területéről.

A weboldalra havonta kerül fel egy-egy újabb videó, de ugyanitt az összes korábbi előadás is visszanezhető. Egy kis ízelítő az eddigi témákból és előadókból: a pitvarfibrilláció csapdájáról beszélt *dr. Tomcsányi János professzor*; *dr. Vastagh Ildikó* a stroke-prevencióban alkalmazott antikoagulálást életkori sajátosságok szerint tekintette át; *dr. Szabó Bálint Gergely* egy továbbra is aktuális témával, a poszt-COVID-szindrómával foglalkozott; a pitvarfibrilláció terápiáját pedig *dr. Gellér László professzor* foglalta össze – és még sorolhatnánk a neves előadókat és érdekes témákat.

Ősztől – az új szakmai tartalmak mellett – rövid, játékos kvízzel bővült az oldal, ami, a remények szerint, még élvezetesebbé és vonzóbbá teszi a videók megtekintését, és lehetőséget nyújt arra, hogy mindenki tesztelhesse tudását.

Kérjük, látogassa a weboldalt, és legyen befogadója a friss információknak! Hasznos 10 perceket kívánunk!

PC-HU-102789 Lezárás dátuma: 2022. 11. 23.



Boehringer Ingelheim

Aktuális előadás    Előadások

**Tudásfrissítő**  
**10 percesek**

A COVID-19 pandémia gyökeresen átrendezte mindennapjainkat, állította emberrel kapcsolatunkat. Mi, a Boehringer Ingelheim munkatársai arra törekszünk, hogy ebben a nehéz időszakban is úgy végezzük munkánkat, hogy annak minden apró eleme segítse a gyógyító orvosokat és gyógyulni vágyó betegeket.

Előadások megtekintése

<https://tudasfrissito10percesek.medicast.eu/>

# Béta-blokkolók alkalmazása kombinációkban: további lehetőség a személyre szabott terápiában

A jelenlegi hipertóniakezelési irányelvek szerint elsővonalbeli terápiában öt gyógyszercsoportot alkalmazunk: ACE-gátlókat/ARB-szereket, béta-blokkolókat, kalciumantagonistákat és diuretikumokat – vezette be az ESH athéni kongresszusának egyik szimpóziumát *Reinhart Kreutz professzor*. Felsorolta azokat az állapotokat is, amelyek szükségessé teszik béta-blokkolók adását, ezzel jelezve a szimpózium témáját, amelynek előadásai a béta-blokkolókat igyekeztek elhelyezni a hipertónia terápiás palettáján.

## Emelkedett szívfrekvencia hipertóniás betegekben: át kell-e alakítanunk a kezelést?

*Dr. Stefano Masi*, a Pisai Egyetem professzora a hipertóniában megfigyelhető magasabb szívfrekvencia patofiziológiájának bemutatásával indította előadását. Ismert a hipertónia kapcsolata a fokozott szimpatikus aktivitással, mint ahogyan az is, hogy hipertóniás betegekben az emelkedett szívfrekvencia növeli a CV-rizikót. Vizsgálatok igazolták az emelkedett pulzusszám, az artériás merevség és a bal kamra tömege közötti kapcsolatot kezeletlen hipertóniás betegekben. A LIFE-vizsgálatban jelentős CV- és összhalálozás-különbséget tudtak kimutatni emelkedett és normál szívfrekvenciájú hipertóniások között, az INVEST-vizsgálatban pedig a vérnyomáskontrolltól függetlenül a 80/perc feletti pulzusszámoknál az adverz események exponenciális növekedése volt tapasztalható. *Masi professzor* azt is kiemelte, hogy a 2018-as ESC/ESH irányelv a hipertóniás betegek CV-rizikóját befolyásoló tényezők között megemlíti a 80/perc feletti szívfrekvenciát is.

## Terápiás elvek emelkedett frekvenciájú hipertóniás betegekénél

A hipertóniás betegek CV-prevenciójának optimalizálását célzó terápiák egyik eleme a szimpatikus tonus csökkentése. Különböző vizsgálatokban a tartós béta-blokkoló-terápia a szisztolés vérnyomást kb. 10 Hgmm-rel, a diasztolést 7-8 Hgmm-rel csökkentette, és jelentős csökkenés mutatkozott valamennyi CV-végpontban.

Ugyanakkor az egyes béta-blokkolók különbözőképpen

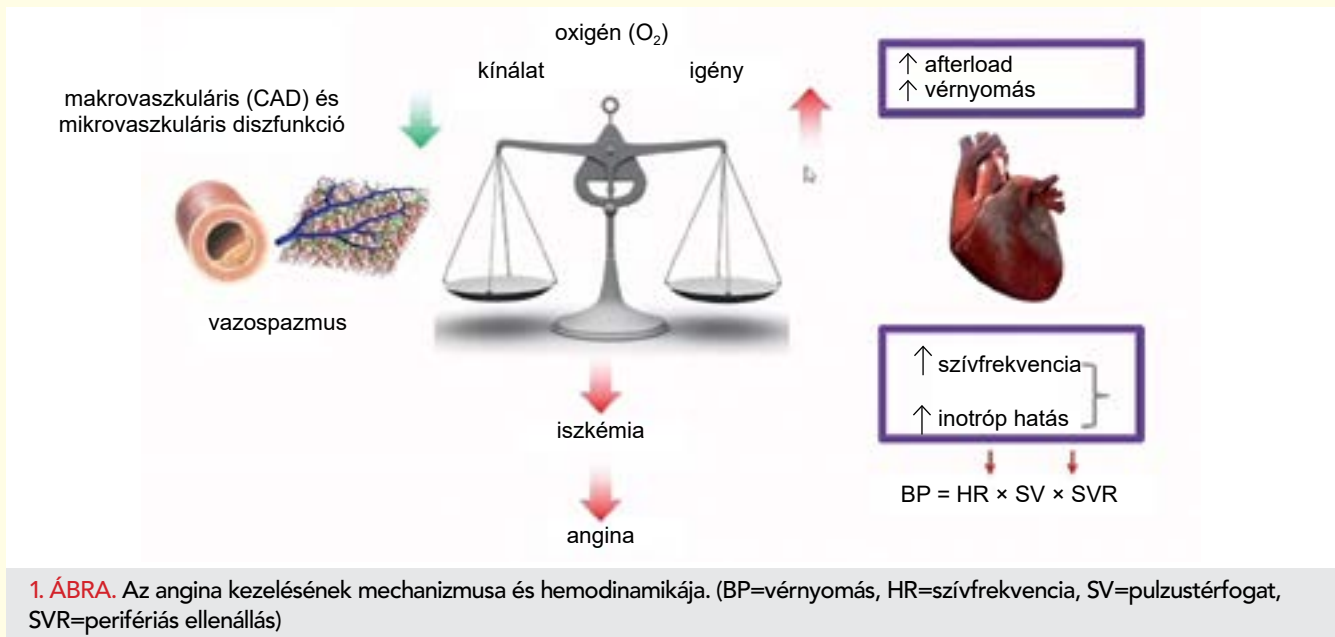
hatnak a vérnyomásra, ahogyan ez kiderült pl. a bisoprololt és az atenololt összehasonlító 8 hetes vizsgálatból: míg a brachiális vérnyomást egyformán csökkentették, az aortanyomás csökkentésében a bisoprolol hatékonyabb volt. Egy másik vizsgálatban bisoprololt szedő betegeket olyan hipertóniásokkal hasonlítottak össze, akik bármilyen egyéb béta-blokkolót, vagy egyéb, nem béta-blokkoló gyógyszert kaptak, és ebben a bisoprolol rövid és hosszú távú követéskor is előnyösebbnek bizonyult. Diabéteszes betegek körében a UKPDS-vizsgálatban a CV-rizikó csökkenése nagyobb mértékű volt béta-blokkoló adásakor, ACE-gátló-kezeléssel összehasonlítva, de általánosságban az állapítható meg, hogy diabéteszes betegek morbiditását és mortalitását a béta-blokkolók a többi antihipertenzív gyógyszercsoporthoz hasonló mértékben csökkentik. Ha tehát a magas szívfrekvencia indokolja, az antihipertenzív terápia része kell, hogy legyen béta-blokkoló adása. Mivel a RAAS-gátlók szintén képesek csökkenteni a centrális szimpatikus aktivitást, ugyanakkor a CCB-kről kiderült, hogy növelik azt, a legjobb terápiás megoldás emelkedett szívfrekvenciájú hipertóniás betegekénél RAAS-gátlók és béta-blokkolók kombinálása, már kezdő terápiában is, lehetőleg egytablettás, single pill kombinációban (SPC).

## Hipertóniás krónikus koronáriszindrómás (CCS) betegek terápiájának optimalizálása

Ideális esetben bizonyítékokon alapuló irányelvek szerint folytatunk effektív terápiát, ennek ellenére a való életben rengeteg nem kontrollált hipertóniával találko-

### Rövidítések:

ACE-gátlók: angiotenzin-konvertáló-enzim-gátló; ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló; ESH: European Society of Hypertension, Európai Hipertónia Társaság; CV: kardiovaszkuláris; RAAS: renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer; CCB: kalciumcsatorna-gátló; SPC: single pill kombináció, egytablettás fix kombináció; CAD: koszorúér-betegség; ESC: Európai Kardiológiai Társaság; HFREF: csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség



zunk – kezdte előadását *Konstantinos Tsioufis professzor* (National and Kapodistrian University, Athén). A jelenség háttérében komplex komorbiditások (pl. CAD), idősor, adherencia-problémák állhatnak. A különböző súlyosságú koszorúérbetegek több mint 80%-ában kimutatható hipertónia. Az ilyen betegek nagyon magas CV-kockázatúnak minősülnek, tehát agresszív gyógyszeres kezelést igényelnek, amelyben előtérbe kerültek az SPC-k. A kombinált kezelés szükségességét alátámasztja, hogy a CCS-betegek körében magas a hipertóniások aránya, a hipertóniával együtt jelentkező angina komplex patofiziológiája, és az, hogy a két betegség kezelésében azonos gyógyszereket használunk. A gyógyszerek SPC formájában történő alkalmazását a hipertónia-irányelvek is ajánlják.

A koszorúerek makro- és mikrovaszkuláris diszfunkciója csökkenti az oxigénkínálatot, a megnövekedett vérnyomás és afterload ugyanakkor növeli a szükségletet, amit tovább növel az emelkedett szívfrekvencia és pozitív inotróp hatás (1. ábra).

Ezért anginás betegek terápiájának már az első lépésében ajánlottak a béta-blokkolók, csak akkor nem adjuk, ha a betegnek alacsony a pulzusszáma vagy a vérnyomása. A CV-események megelőzésére RAAS-gátlók és béta-blokkolók együttadása szükséges.

### Antihipertenzív terápiás stratégiák 2018 után

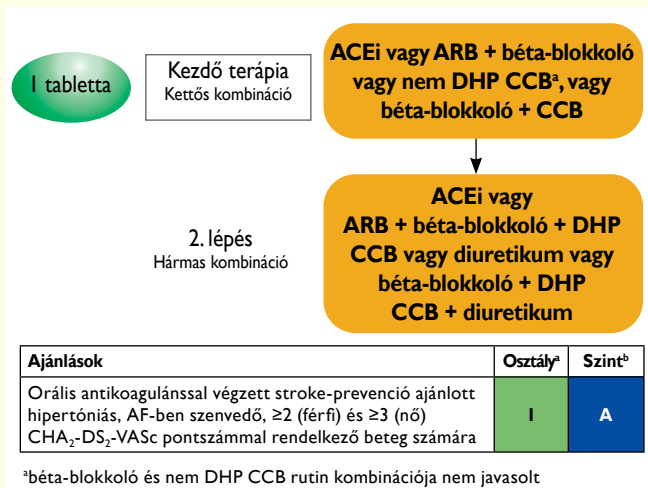
A 2018-ig érvényben lévő irányelvek emelkedő dózisu monoterápiát ajánlottak, de a betegek 56%-a kontrollálatlan maradt. Az újabb irányelvek már a terápia kezdetétől kettős kombinációt ajánlanak egytablettás kombinációban. Ugyanilyen az ajánlás CAD-ban szenvedő hipertóniás betegek számára is: kettős kombináció egy tablettában, de ebben az esetben a kombinációnak tar-

talmaznia kell béta-blokkolót. I. C szintű ajánlás, hogy tünetes betegeknek szüksége van egy, vagy több antiiszkémiás gyógyszerre, egy vagy két antithrombocytaszerre, és három további olyan készítményre, amely preventív hatást jelent a CV-eseményekkel szemben. Ez napi 5-8 gyógyszer bevitelét jelenti. Emiatt egyébként az ajánlás sok kritikát kapott, és ez indokolta single pill kombinációk kifejlesztését.

Primer prevencióban az ACE-gátlókkal szembeni adherencia 56%-os, a béta-blokkolókkal szemben 44%-os, szekunder prevencióban ezek az értékek 70% és 62%. Azt is tudjuk már, hogy a béta-blokkolók nem egyforma hatékonyságúak, a bisoprolol számos előnyös tulajdonsággal rendelkezik, az ACE-gátlók közül pedig a perindopril bizonyította már számos vizsgálatban hatékonyságát. A kettős kombinációjának hatékonyságát és tolerálhatóságát a STYLE-tanulmány, egy multicentrikus, prospektív, obszervációs vizsgálat elemezte a klinikai gyakorlatban 1892 hipertenziós és egyúttal stabil CAD-beteg körében. Az eredmények alátámasztották a feltételezett előnyöket: 3 hónapos kezelés végére a szisztolés vérnyomás 31,5 Hgmm-rel, a diasztolés 15,9 Hgmm-rel csökkent. A <140/90 Hgmm célértéket elérő betegek aránya a kezelés eredményeként 87% lett a kezelési időszak végére. A kezdeti átlag 82,5/perces szívfrekvencia 64,9/percre csökkent, ami egy nagyon fontos lépés a CAD-betegek tüneti kontrolljához – hangsúlyozta előadása zárásaként *Tsioufis professzor*.

### Pitvarfibrilláció és hipertónia

*Dr. Reinhold Kreutz*, a berlini Charité Orvosegyetem professzora előadását a GARFIELD-AF-regiszter bemutatásával indította, amely szerint az újonnan pitvarfibrillációval (AF) diagnosztizált betegek közel



**2. ÁBRA.** Pitvarfibrillációban szenvedő hipertóniás betegek gyógyszeres kezelési stratégiája

90%-ában kimutatható hipertónia. Az AF-betegek kezelésére vonatkozó 2020-as irányelvek a kezelésben ABC megközelítést alkalmaznak:

- A = antikoaguláció,
- B = jobb (better) tüneti (ritmus-, illetve frekvencia-) kontroll,
- C = komorbiditások és CV-rizikófaktorok kezelése.

Az intraarteriális nyomás sinusritmusban is szívütésről szívütésre változik, pitvarfibrillációban azonban sokkal nagyobb kilengéseket mutat. Az automata elektronikus monitorok AF-ben korlátozott értékűek, minden alkalommal három mérés javasolt. HBPM, ABPM végezhető, ugyanolyan error-aránnyal, mint nem AF egyéneknél.

*Kreutz professzor* figyelmeztetett arra, hogy az új antikoagulánsok megjelenésével AF-betegeknél gyakran elfeledkezünk a vérnyomáskontrollról, pedig a vérzés kockázatát növelő tényezők között megemlítik a >160 Hgmm vérnyomást is. A 2018-as ESC/ESH irányelvek is azt mondják, hogy pitvarfibrilláló hipertóniás beteg-

nél a stroke-prevenció érdekében a szisztolés vérnyomást legalább 140 Hgmm alá kell csökkenteni. Mint már említésre került, a hipertónia bármelyik kezelési lépcsőjénél szóba jön beta-blokkoló adása bizonyos esetekben, és ide tartozik az AF is (2. ábra).

A ritmus- és frekvenciakontroll az AF kezelésének integráns része, és gyakran elegendő az AF-hez kapcsolódó tünetek javításához. A ritmuskontroll-terápia típusára és intenzitására vonatkozóan csak korlátozott bizonyítékaink vannak, még az optimális célfrekvencia sincs világosan meghatározva; nyugalomban <80/perc, mérsékelt fizikai aktivitásnál <110/perc legyen. Engedékenyebb meghatározás <110/perc frekvenciát ajánl. Ennek eléréséhez az elsővonalbeli szerek a beta-blokkolók. A nem dihidropiridin típusú kalciumantagonisták, mint a diltiazem/verapamil alternatív szerek lehetnek azok számára, akik nem tolerálják a beta-blokkolókat, de kontraindikáltak HFrEF-betegekben, illetve orális antikoagulánsokkal együtt adva növelik a vérzésveszélyt. Elsővonalbeli szerek lehetnek még a digoxin/digitoxin, másodvonalban jön szóba amiodaron (dronedaron, sotalol).

A beta-blokkolókkal kapcsolatban meg kell említeni az asztma és a COPD kérdését is: az atenolollal összehasonlítva a bisoprolol asztmás hipertóniás betegekben nem növelte a légúti ellenállást.

A hipertónia tehát igen gyakori AF-betegekben, és növeli a vérzés, többek között az intracranialis vérzés kockázatát. A vérnyomás-monitorozást be kell építeni a betegek gondozásába, az SBP legyen <140 Hgmm, ha a beteg tolerálja, akkor <130 Hgmm. A pulzusszám legyen <110/perc, de az ez alatti optimális célérték nem tisztázott. Kerüljenek előnybe a beta-1-szelektív szerek, RAAS-gátlókkal kombinálva, single pill formában. A nem dihidropiridin típusú kalciumantagonisták alkalmazását ugyanakkor korlátozni kell – összegezte előadása mondanivalóját *Reinhold Kreutz professzor*.

Vágvölgyi Ágnes

# Antitrombotikus kezelés speciális esetekben

A Nemzeti Szívinfarktus Regiszter adatai szerint igen alacsony azoknak a betegeknek a száma, akik infarktus és PCI után nem clopidogrelt, hanem valamilyen modernebb thrombocytáaggregáció-gátlót (TAG) kapnak, pedig erre a finanszírozás is lehetőséget adna. Míg Európában erélyesebb hatású gyógyszerrel indítják a kezelést, és csak szükséges esetekben deeszkalálják azt, Magyarországon az aszpirin mellett clopidogrellel indul a terápia, és csak bizonyos esetekben történik meg a váltás egy erősebb hatású TAG szerre. A Cardiológia Hungarica LIVE legutóbbi adásában *dr. Aradi Dániel*, a Balatonfüredi Állami Szívkórház főorvosa, az SE docense, valamint *dr. Kiss Róbert Gábor*, az MH EK Honvédkórház Kardiológiai Osztályának professzora az antitrombotikus kezelés speciális eseteiben alkalmazott vérlemezkegátló terápiákról beszélgetett.

## A vérlemezkegátlás célpontjai

A vérlemezkegátlásban számos olyan célpont van, amelyeket már régóta használunk – kezdte előadását *dr. Aradi Dániel*, majd ismertette a vérlemezke-aktiváció gátlásának lehetőségeit: a tromboxán képződését gátló aszpirint közel 100 éve ismerjük, és változatlanul fontos része a terápiának. Az elmúlt évek fejlesztésének eredményeképpen váltak alkalmazhatóvá a vérlemezke ADP-receptorának blokkolásával ható vegyületek; a clopidogrel után megjelent prasugrel, a ticagrelor és az új, selatogrelnek nevezett vegyület is hatékonyabb és megbízhatóbb ADP-receptor-gátlást hoz létre. Nagy remények fűződtek a trombin kötődését biztosító PAR1/PAR4-receptor gátlásához, de úgy tűnik, ezen a területen még további fejlesztésekre és klinikai indikációk keresésére van szükség. Az elmúlt évtizedek kutatásai, vizsgálatai a témában tehát az aszpirin és az ADP-receptor-gátló gyógyszer-család kombinációjáról, ezek megfelelő megválasztásáról és a terápia időtartamáról szólnak.

## A kezelési elvek változásai PCI-n átesett betegek ellátásában

A 2000-es évek elején, amikor a koronáriaintervenció még gyerekcipőben járt, az első generációs gyógyszerkibocsátó stentek és a bare metal stentek korszakában nagyon magas arányú volt a stenttrombózis. A szövődmények kivédésére, a kettős thrombocytáaggregáció-gátlás intenzitásának növelésére irányuló kutatások célja tehát az volt, hogy a clopidogrelnél erősebb, hatékonyabb és megbízhatóbb gyógyszereket fejlesszenek ki. A kutatásoknak köszönhetően jelent meg a prasugrel és a ticagrelor, és az ezekre vonatkozó vizsgálatok igazolták, hogy az erélyesebb thrombocytáaggregáció-gátlás szignifikánsan csökkenti az iszkémiás események kockázatát. Az utóbbi évek kutatásai azonban már arról is szólnak, hogy a vérzésemes szövődmények kivédésére akár deeszkalációra is szükség lehet a kombinált thrombocytáaggregáció-gátlás tekintetében.

Miért merül fel a deeszkaláció kérdése manapság a napi gyakorlatban? – tette fel a kérdést *dr. Aradi Dániel*. Az intervenció során alkalmazott eszközeink igen jelentős fejlődésen mentek át. Az első generációs, sirolimust és paclitaxelt kibocsátó stentek trombólíziskockázata sokszorosra volt a bare metal stentekéneke, de még azok trombólíziskockázata is kétszerese volt a mai DES-ekéneke. Tehát maguknak az eszközöknek a fejlődése is drámaian csökkentette ezeket a típusú komplikációkat. Változott a beavatkozás módszere is: az intravaszkuláris ultrahang (IVUS) és az OCT képalkotás alkalmazása javítja a stentimplantáció minőségét, ez pedig szintén csökkenti az intervenciók szövődményeket.

Ezek voltak azok a tényezők, amelyek a trombotikus szövődményektől a vérzés felé terelték a figyelmet. A BARC beosztással jellemzett vérzésemes kockázat eléri, bizonyos esetekben meghaladja az infarktus kockázatát, tehát a vérzésemes kockázat felmérése ugyanolyan fontos, mint az iszkémiás kockázat elemzése. Ma az intervenciók szakembernek nemcsak a stenttrombólízis megakadályozása a feladata, a terápia meghatározásánál a vérzésemes kockázatot is figyelembe kell vennie.

Nagyon fontos szempont, hogy az intervenciót követő trombotikus és vérzésemes szövődmények időben eltérő lefolyást mutatnak. A recidiváló infarktus, illetve a stenttrombólízis a PCI-t követő 1-3 hónapon belül következik be, az erélyes vérlemezkegátló-kezelést tehát az első 3 hónapra kell fókuszálni. A vérzésemes kockázat azonban hosszabb távon fennmarad, és a későbbiekben ez fontosabb szempont lehet.

## A 2020-as NSTEMI-ACS-irányelvek főbb megállapításai

Már nem él az a szemlélet, hogy mindenkinek érdemes ugyanazt a kezelést adni, vagyis hogy kettős TAG-kezelést kell alkalmazni, aszpirinnel és egy erélyes ADP-receptor-gátlóval, egy éven át mindenkinek. Ez az ajánlás

változatlanul érvényes ugyan, de a vérzéses kockázat mértéke elsődleges szemponttá vált, és magas kockázat esetén csak aszpirint és clopidogrelt adjunk, és azt is csak rövidebb ideig. A vérzéses kockázat meghatározásának egyébként megvannak a megfelelő mutatói, és ezek alapján csak akkor jön szóba erélyes ADP-receptor-gátlás, ha a vérzéses kockázat alacsony.

### A vérzéses kockázat felmérése

Az ARC-HBR (Academic Research Consortium High Bleeding Risk Criteria) kritériumrendszer major és minor kritériumokat különít el. Legalább egy major vagy két minor kritérium esetén nyilvánítjuk a beteget magas vérzéses kockázatúnak, de pontozhatjuk is a beteget; a major kritériumok egy, míg a minor kritériumok fél pontot érnek. Major kritériumnak minősül pl. a súlyos vesebetegség, portális hipertenzióval járó cirrózis, aktív tumoros betegség, alacsony vérlemezkyszám, OAC szedése, tervezett műtét vagy közelmúltbeli trauma, sebészi beavatkozás. Minor kritérium pl. NSAID vagy szteroid szedése a PCI után, 30 és 60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> közötti GFR-rel járó vesebetegség. Az ajánlás arról sem feledkezik meg, hogy a betegeknél az iszkémiás kockázatot is fel kell mérni. Ezeket részben az alapbetegségek (pl. cukorbetegség, ismétlődő infarktus, szisztémás gyulladáscsökkentő betegség, polivaskuláris betegség), részben az intervenció körülményei (a behelyezett stentek száma, hossza stb.) határozzák meg.

Ezek után a kétféle rizikócsoport összevetésével kell alkotnunk egy képet a betegünkről. A vérzéses rizikót illetően score-okkal, az iszkémiás rizikóval kapcsolatban pedig táblázatokkal rendelkezünk. Ezek mellett azonban a thrombocytagátló gyógyszer tulajdonságait is figyelembe kell vennünk. Pl. a clopidogrelről tudjuk, hogy nagyon különböző módon hat a betegeknél, és ez előre nem megjósolható. Csak genetikai vizsgálatokkal állapítható meg, hogy milyen gyorsan metabolizál a beteg, illetve a thrombocytafunkció mérésével állapítható meg a hatékonyság.

### Az ajánlások „felpuhulása” és a magyar gyakorlat

A korábban hirdetett uniformizált ellátás (vagyis elektív betegnél kombinált TAG-kezelés 6 hónapig, akut betegnél kombinált TAG-kezelés erélyes ADP-receptor-gátlóval egy évig) már nem minden esetben állja meg a helyét. Az egységes TAG-kezelések helyett ma már sokféle szempontot figyelembe kell vennünk a terápia módjára vonatkozóan. IIA szintű ajánlásként megfontolható, hogy a betegnél magas vérzéses kockázat esetén clopidogrelt alkalmazzunk, vagy rövidítsük az aszpirinterápia hosszát, de IIB szinten felmerül, hogy egy vezérelt deeszkalációt végezzünk. Az ajánlások tehát az individualizált kezelések irányába mutatnak, még akkor is, ha ezek nem olyan magas szintű evidenciákon alapulnak.

Az európai guideline deeszkalációs szemléletű, tehát azt sugallja, hogy általában adjunk erélyes ADP-receptor-gátlót, és fontoljuk meg, hogy milyen vérzéses kockázat esetén csökkentjük ezt az intenzitást. A magyar szabályozás

ezzel szembeemegy, úgy szól, hogy alapvetően mindenkinek válasszunk clopidogrelt, és azokat a magas tromboziszrizikóval rendelkező betegeket jelöljük ki, akiknél a kezelést eszkaláljuk, tehát akiknél clopidogrelről prasugrelre vagy ticagrelorra váltunk. Az ilyen váltást, eszkalációt a clopidogrelnonreszponderek, cukorbeteg, stenttrombozison átesett betegek és a vesebetegek esetében finanszírozza az egészségbiztosító.

A magyar gyakorlat következménye, hogy sok beteg rajta marad a clopidogrelterápián. A Magyar Szívinfarktus Regiszter adataiból kitűnik, hogy a magyar centrumokban mindössze 5%-volt az erélyesebb ADP-receptor-gátlók alkalmazásának aránya. Ha a 20 katéteres centrumnál megfigyeljük az új típusú gyógyszerek arányát, óriási a szórás, tehát vannak helyek, ahol az eszkaláció viszonylag magas arányú, máshol azonban elsikkad. Sokan azt az érvet hozzák fel a gyakorlat igazolására, hogy a betegek úgysem szedik be a drágább gyógyszereket. Ennek ellentmond az a felmérés, amely szerint mindhárom hatóanyag tekintetében 75%-os az egyéves adherencia, és nincs lényeges különbség az egyes hatóanyagok között. Aradi Dániel ismertette saját gyakorlatukat is: a balatonfüredi katéteres laborban a clopidogrelkezelést kapó betegek aránya 2018 és 2020 között 81%-ról 66%-ra csökkent, a prasugrelt vagy ticagrelort kapó betegek aránya pedig 2020-ra 35%-ra emelkedett.

### A gyógyszerváltás gyakorlata és eredményei

Ha cukorbeteg clopidogrel helyett prasugrelt kapnak, 30%-os relatív kockázatcsökkenést lehet elérni a kardiovaszkuláris halálozás/AMI/stroke-ra vonatkozóan, a vérzéses rizikó növekedése nélkül. A prasugrelre való váltás a clopidogrelnonreszponderek esetében is szignifikánsan csökkenti a mortalitást és a trombotikus szövődmények kockázatát. Ha azonban a betegek clopidogrelen maradnak, az fokozza a kockázatokat.

A clopidogrelről ticagrelorra való áttérés teljesen veszélytelen, tehát ha pl. a mentős ellátás során a beteg clopidogrelt kapott, nyugodtan adható neki az intézményben ticagrelor, ugyanis a kétféle hatóanyag a receptor két különböző részére kötődik, nincs kompetíció. Aradi docens véleménye szerint a ticagrelor adását – a beteg állapota, a beavatkozás jellege és körülményei alapján – már az intervenció asztalon fekvő betegnél érdemes megkezdni, tehát a 600 mg-os clopidogrelt kapott beteget átváltjuk pl. 180 mg ticagrelorra. A fekvő betegnek a tablettákat össze lehet törni, és így beadni. Így a hatás gyorsabban kialakul, a csúcshatás fokozódása nélkül, és a beteg az intenzív osztályra már a megfelelő kezeléssel kerül.

Ez már csak azért is fontos lenne, mert hiszen az intervenciót végző orvos ismeri legjobban az elváltozás jellegzetességeit és a beavatkozás körülményeit. *Kiss Róbert Gábor professzor* kérdésére, hogy milyen szempontok alapján dönt ilyenkor az intervenció orvos, *Aradi Dániel* sorolta: thrombus burden, hosszú intervenciót igénylő plakktömeg, a nagyobb stentszám és a hosszabb stentméret is értelemszerűen növeli a stenttrombozisz kocká-

zatát. Fokozott kockázatot jelentenek a nagyon meszes, rosszul expandáló szűkületek, ahol nem lehet tökéletes intervenció eredményt elérni, és végül a „very high risk” lokalizációt említette, vagyis a plakk elhelyezkedése döntő fontosságú.

Ez tehát egyénre szabott kezelést jelent, ami nem egyszerű, hiszen egymással ellentétesen ható klinikai jellemzői is lehetnek a betegnek. Erre egy példát is felhozott Aradi docens: egy betegnél a súlyosan meszes koronáriák ellátása során perikardiális tamponád alakult ki. A vérzéses szövődmény miatt aspirin + clopidogrel 1 hónapig történő adása jött szóba, majd 1 hónap után csak clopidogrel. Két hét elteltével azonban stenttrombózis alakult ki, és kiderült az is, hogy a clopidogrel inefektív volt. Vannak tehát olyan esetek, amikor az igen nagy stenttrombózis-kockázat igen nagy vérzéses kockázattal társul, és ilyenkor az orvos azzal a dilemmával szembesül, hogy vajon merje-e clopidogrelterápián tartani a beteget, illetve ilyenkor fontos lehet tudni azt, hogy hogyan hat a clopidogrel.

Pitvarfibrilláló betegeknél DOAC mellett történik a TAG-kezelés. Amíg a beteg aspirint is kap, hármass anti-trombotikus kezeléssel van szó. Mivel a pitvarfibrilláló betegek általában idősebbek is, mindig magas a vérzéses kockázat.

### A TROPICAL-ACS-vizsgálat

A TROPICAL-ACS-vizsgálatban arra voltak kíváncsiak, hogy vissza lehet-e váltani a beteget prasugrelről clopidogrelre, ha a clopidogrel megfelelően hat. A kontrollcsoport prasugrelt kapott, a másik csoportban viszont – ha jól hatott a clopidogrel – a prasugrelről visszaváltottak clopidogrelre. Ha kimutatható volt, hogy a clopidogrel nem hatott megfelelően, a beteg prasugrelt kapott. Kiderült, hogy ha vizsgálat nélkül kerül vissza a beteg clopidogrelre, akkor a betegek 40%-a nonreszpondernek bizonyul, és náluk fokozott kockázattal kell számolni. Ha viszont ezt a 40%-ot jelentő betegcsoportot prasugrellel kezeljük, a 60%-nál pedig visszaállunk clopidogrelre, nem fokozódik a trombotikus kockázat, nem magasabb a stenttrombózis kockázata sem. Ugyanakkor ebben az eljárásban érzékelhető volt egy kedvező tendencia a vérzéses szövődmények elkerülésére, ez a stratégia tehát hatékonynak és kellően biztonságosnak mutatkozott.

Az ún. „guided”, tehát thrombocytafunkcióval vagy genotípussal vezérelt kezelések határozottan jobb kimenetelűek, mint a standard terápiák. A metaanalízis megkülönböztet egy guided eszkalációs csoportot, vagyis amikor a genotípus alapján erősítünk a gyógyszereken – ilyenkor a trombotikus események számának csökkenését tapasztalhatjuk. A guided deeszkalációs csoportban visszalépünk a terápiában, és elfogadjuk, hogy a clopidogrel hatásos, ilyenkor pedig a vérzéses szövődmények száma csökkenhet úgy, hogy nem növekszik a stenttrombózis-rizikó.

### Az aspirinmentesítés kérdése

A Twilight-vizsgálatban 3 hónappal az intervenció után, magas kockázatú PCI-n átesett betegeknél abbahagyták az aspirin adását, és a betegek csak nagy hatékonyságú ADP-receptor-gátlót, ticagrelort kaptak. A vérzések száma 50%-kal csökkent, ugyanakkor a trombotikus szövődmények száma nem növekedett. A STOPDAPT-2 ACS-vizsgálat azt tesztelte, hogy milyen eredményeket hoz, ha nem a ticagrelort, hanem a clopidogrelt hagyjuk önmagában. Ebben az esetben a major trombotikus szövődmények arányának 50%-os növekedését tapasztalták. Ha tehát aspirin nélküli monoterápiát alkalmazunk, akkor ACS-betegeknél ez megfelelő hatású ADP-receptor-gátló, és ne a clopidogrel legyen.

Az előadást követő beszélgetésben *Kiss Róbert Gábor professzor* feltette a kérdést: prasugrel vagy ticagrelor? A prasugrel irreverzibilis vérlemezkésgátló, Aradi Dániel stenttrombózison átesett betegnél ezt preferálná. Azonban a reverzibilis ticagrelornak is lehetnek előnyei; pl. vérzéses szövődménynél a gyógyszer elhagyásával, antitidotum nélkül is, 3 nap alatt vissza lehet állítani a normális vérlemezke-funkciót. Sürgős műtét lehetőségét felvető betegségek esetén ezért a ticagrelor előnyösebb, és ugyancsak kizárólag ticagrelort kaphat stroke-on, TIA-n átesett beteg és vesebeteg is. A ticagrelor mellékhatása dyspnoe lehet, ami 50-10%-ban jelentkezik, ez szükségessé teheti a prasugrelre való váltást.

Vannak tanulmányok arra vonatkozóan, hogy csökkentett adagban egy éven túl is adható pl. a ticagrelor, ez azonban nem ment át a gyakorlatba – vetette fel *Kiss Róbert Gábor professzor*. Aradi docens szerint erre csak nagyon szelektált beteganyag van szükség, ezért nem terjedt el. Azt is vizsgálták, hogy egy év után az aspirin vagy a clopidogrel megtartása a jobb, és kiderült, hogy nemcsak a vérzéses, hanem a trombotikus szövődmények szempontjából is jobb a clopidogrel megtartása. Vezető tendencia az aspirinterápia 1 hónap utáni abbahagyása és ADP-gátló-monoterápia adása.

### Összegzés

Az ajánlások is elfogadják, hogy a betegek sokfélék. Alapvető a vérzéses és trombotikus kockázat felmérése, mert e nélkül nem tudunk jó döntéseket hozni. Ha valakinél magas a vérzéses kockázat, törekszünk arra, hogy a standard kezeléshez képest kisebb intenzitású és rövidebb időtartamú kombinált vérlemezkésgátló-kezelést adjunk. Magas trombotikus és alacsony vérzéses szövődmény esetén elvileg az erélyes ADP-receptor-gátlókat kell alkalmazni aspirin mellett, legalább egy évig, de akár hosszabb időtartamra is – foglalta össze a beszélgetés legfontosabb üzeneteit *Aradi Dániel*.

Vágvölgyi Ágnes

#### Rövidítések:

DES=drud eluting stent; NSAID=nem szteroid gyulladáscsökkentő; OAC=orális antikoaguláns; OCT=optikai koherenciatomográf; PCI=perkután koronária-intervenció; TAG=thrombocytaaggregáció-gátlás





## **Tisztelt Orvoscolléga!**

A lapunk hasábjain zajló akkreditált továbbképző tanfolyamunk aktuálisan 2 lapszám szakmai anyagára épül, vagyis 2 modulból áll. A továbbképzés szabadon választható kategóriába tartozó távoktatás, aminek sikeres teljesítése esetén összesen 12 kreditpont szerezhető. Minden lapszámban, vagyis modulonként 12 tesztkérdés található, ezek 75%-ának helyes megválaszolásáért részpontszám jár a következők szerint:

1 modul teljesítése esetén 4 kreditpont,

2 modul teljesítése esetén 8 kreditpont,

A tanfolyamon megszerzett kreditpontok a következő szakvizsgák esetén szakma szerinti pontként kerülnek elszámolásra: belgyógyászat, csecsemő és gyermek kardiológia, endokrinológia és anyagcsere-betegségek, foglalkozás-örvostan (üzemörvostan), geriátria, háziörvostan, kardiológia, orvos (szakirányú szakképesítés nélkül), orvosi rehabilitáció (kardiológia), sportörvostan. A kreditpontok minden más esetben szabadon választható elméleti pontként vehetők figyelembe.

**A teszt megoldása kizárólag online formában történhet.**

Amennyiben részt kíván venni a lapunk által nyújtott kreditpontoszerző tanfolyamon, kérjük, hogy látogasson el az orvosikreditpont.hu internetes oldalra, ahol minden információt megtalál, hogy kitölthesse a tesztkérdéssort. Az oldalra való belépés regisztrációt követően lehetséges, mivel az oldal zárt szakmai portál. A regisztráció ingyenes.

A tesztkérdéssor megoldása által megszerzett kreditpontokról az oftex.hu internetes oldalon tájékozódhat a kitöltési határidő után.

**Beküldési határidő: 2023. január 20.**

ECHOKARDIOGRÁFIA A SZÍVELÉGTELENSÉG  
DIAGNÓZISÁBAN, KÜLÖNÖS TEKINTETTEL  
A MEGTARTOTT EJEKCIÓS FRAKCIÓJÚ  
SZÍVELÉGTELENSÉGRE – FORSTER TAMÁS

**1. Melyik NEM tartozik a diasztolés diszfunkció  
diagnózisának elemei közé?**

**A:** LAVI >34 ml/m<sup>2</sup>.

**B:** Ejekciós frakció >50%.

**C:** E/e' >15.

**D:** Tricuspidalis insufficiencia sebessége >2,8 m/s.

**2. Melyik jellemzi a GLS-t?**

**A:** Szöveti Doppler kell hozzá.

**B:** A normál értéke –16%.

**C:** Prognosztikus értéke van.

**D:** A bal kamra tágulékonyágát jellemzi.

**3. Melyik az E/e' jellemzője?**

**A:** A bal kamrai töltőnyomást jellemzi.

**B:** Bármely értéke jelzi a diasztolés diszfunkciót.

**C:** Meghatározásához folyamatos hullámú Dopplert  
használunk.

**D:** Jobb kamrai elégtelenségre utal.

A PREVENCIÓS RENDELÉS JELENTŐSÉGE  
A KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSEK SZŰRÉSÉBEN  
ÉS GONDOZÁSÁBAN – GALVÁCS HENRIETTA

**4. Az ESC-tagországokban, a nők esetében,  
a halálozások hány százalékáért tehető felelőssé  
a kardiovaszkuláris megbetegedések?**

**A:** 25%.

**B:** 39%.

**C:** 45%.

**D:** 52%.

**5. A háziorvosi preventív rendelések kapcsán leg-  
feljebb hány százalékot tehetnek ki a kardiovaszku-  
lárius betegségekkel kapcsolatos szűrővizsgálatok?**

**A:** 10%.

**B:** 15%.

**C:** 20%.

**D:** 30%.

**6. Mely esetben beszélhetünk alsó végtagi  
perifériás artériás érbetegségről?**

**A:** Ha a doppler-index értéke 1,4 felett van.

**B:** Ha a doppler-index értéke 1,0–1,2 között van.

**C:** Ha a doppler-index értéke 0,9 alatt van.

**D:** Ha a doppler-index értéke –1,5 alatt van.

ANTITROMBOTIKUS KEZELÉS SZÍVAMYLOIDOSIS ESETÉN  
– RÉVÉSZ KATALIN

**7. Melyik a leggyakoribb vérvéstípus AL amyloidosisban?**

- A: Intracranialis vérzés.
- B: Purpura, ecchymosis.
- C: Urogenitális vérzés.
- D: Gasztrointesztinális vérzés.

**8. Mely állítás NEM igaz szívamyloidosisban szenvedő beteg tromboembóliás és vérzéses rizikóját illetően?**

- A: A CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc és a HAS-BLED score alkalmas a fenti kockázatok becslésére.
- B: A fenti kockázatok becslése és a terápiás döntés egyéni mérlegelést igényel.
- C: Mind a tromboembóliás, mind a vérzéses rizikó AL amyloidosisban a legmagasabb.

**9. Mi a teendő, ha a szívamyloidosisban szenvedő betegnél pitvarfibrillációt fedezünk fel?**

- A: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score-tól függetlenül antikoaguláns kezelés javasolt.
- B: Elektromos kardioverzió előtt minden esetben transz-özofageális ultrahangvizsgálat szükséges thrombus kizárására.
- C: Mindkettő igaz.
- D: Egyik sem igaz.

ADHERENCIA ÉS PERZISZTENCIA JELENTŐSÉGE AZ ORÁLIS ANTIKOAGULÁNS KEZELÉS SORÁN –  
TORNÓSY DÁNIEL

**10. Melyik állítás NEM igaz a K-vitamin-antagonistákra?**

- A: Gyakoriak a gyógyszerinterakciók.
- B: Hatásuk számottevő egyének közti variabilitást mutat.
- C: Pontosan megjósolható hatásuk miatt stabil dózisok alkalmazhatók.
- D: A terápia hatásosságának gyakori monitorozása szükséges.

**11. Mely stratégia alkalmazásával nem várható a gyógyszeres adherencia javulása?**

- A: Személyre szabott kezelési protokoll.
- B: A gyógyszer napi többszöri adagolása.
- C: A beteg hozzátartozóinak tájékoztatása.
- D: Telefonos applikációk és emlékeztetők használata.

**12. Hány százalékra tehető Magyarországon a betegek adherenciája DOAC-kezelés esetén?**

- A: 39,7%.
- B: 55,8%.
- C: 65,7%.
- D: 80,5%.



Látogasson el weboldalunkra, ahol sok szakmai aktualitás mellett további kardiológiai témájú szakmai anyagokat talál:

- összefoglaló közlemények, szakkikkek,
- hazai és kongresszusi beszámolók,
- videointerjúk belföldi és külföldi szaktekintélyekkel,
- videotudósítások belföldi és külföldi kongresszusokról,
- szakmai hírek, aktuális események

[www.kardiologiaonline.hu](http://www.kardiologiaonline.hu)