



Cardiologia Hungarica

A Magyar Kardiológusok Társasága tudományos folyóirata

2022. 52. évfolyam, 2. szám

cardiologia.hungarica.eu

105 Pulmonary vascular remodelling and right ventricular adaptation in precapillary pulmonary hypertension

112 A 2021-ben publikált új ESC-irányelv krónikus szívelégtelenség diagnózisára és kezelésére vonatkozó ajánlásai

129 A szívamyloidosis diagnosztikájának és terápiájának aktualitásai

150 Adherencia a pszichoszociális tényezők tükrében: támogatási lehetőségek a szívelégtelenségtől a szívtranszplantációig



Cardiologia Hungarica

Alapította/Founded by: *Ghyyczy Kálmán dr.*

A Cardiologia Hungarica 2022. évi 2. számában:

Főszerkesztő/Editor-in-Chief: *Varga Albert prof. dr. PhD, FESC*

Főszerkesztő-helyettes/Associate Editor: *Ágoston Gergely dr. PhD*

Szerkesztőségi titkár/Editor secretary: *Kohári Mária dr. PhD,*

Szűcsborus Tamás dr.

Szerkesztőség címe: Szegedi Tudományegyetem, Általános

Orvostudományi Kar, Családorvosi Intézet

6720 Szeged, Tisza Lajos körút 109., Telefon: (06-62) 545-553

Fax: (06-62) 342-331, E-mail: agoston.gergely@med.u-szeged.hu

Szerkesztőbizottság/Editorial board

Ablonczy László dr. (Gottsegen György, Országos Kardiológiai Intézet, Budapest)

Andrássy Péter dr. PhD (Bajcsy-Zsilinszky Endre Kórház, Budapest)

Apor Astrid dr. (SE, VSZÉK, Budapest)

Aradi Dániel dr. PhD (SE, VSZÉK, Budapest)

Barta Judit dr. PhD (DE Klinikai Központ, Debrecen)

Babik Barna prof. dr. PhD (SZTE, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás

Intézet, Szeged)

Becker Dávid 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.)

Benedek Teodóra prof. dr. PhD (Marosvásárhely, Románia)

Clemens Marcell dr. PhD (DE Klinikai Központ, Debrecen)

Csanádi Zoltán prof. dr. PhD, DSc, FESC, FACC (DE Klinikai Központ,

Debrecen)

Dézsai 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)

Forst Tamás prof. dr. DSc, FESC, FACC, FAHA (SZTE, II. sz.

Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, 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 (Pándy Kálmán Kórház, Gyula)

Kancz Sándor dr. (Gottsegen György, Országos Kardiológiai Intézet,

Budapest)

Kerkovits András dr. (Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház, Budapest)

Kiss Róbert Gábor prof. dr. PhD, FESC és FACC

(ÁEK-Honvédkórház, Budapest)

Komócsi András dr. PhD, DSc (PTE ÁOK, Szívgyógyászati Klinika, Pécs)

Kőszegi Zsolt dr. PhD, FESC (DE Klinikai Központ, Debrecen)

Kutyifa Valentina dr. PhD, FHRs, FESC, FACC (University of Rochester, USA)

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 (ÁEK-Honvédkórház, Budapest)

Pálinskás Attila dr. PhD (Csongrád Megyei Ellátó Központ, Hódmezővásárhely)

Pap Róbert dr. PhD (SZTE, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai

Központ, Szeged)

Papp Zoltán prof. dr. PhD, DSc (DE Klinikai Központ, Debrecen)

Radovits Tamás dr. PhD, FESC (SE-VSZÉK, Budapest)

Ruzsa Zoltán dr. PhD (Bács-Kiskun Megyei Kórház, Kecskemét)

Sághy László dr. PhD (SZTE, II. sz. Belgyógyászati Klinika és

Kardiológiai Központ, Szeged)

Anasztazija Stojšić-Milosavljević prof. dr. PhD (Újvidék, Szerbia)

Szili-Török Tamás dr. PhD (Rotterdam, Hollandia)

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)

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 dr. PhD, FESC, FEHRA, FACCA (SE-VSZÉK, Budapest)

Nemzetközi Tanácsadó Testület/ International Advisory Board

Benedek Imre MD (Marosvásárhely, Románia), *Eugenio Picano MD,*
PhD (Pisa, Olaszország), *George J. Klein MD, FRCPC, FCAHS* (Lon-
don, Kanada), *László Littmann MD* (Charlotte, USA), *Miklós Rohla MD*
(Krems, Austria), *Paul Dorian MD, MSc, FRCPC* (Toronto, Kanada)

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: *Járai Zoltán prof. dr. PhD*

Alelnökök/Vice Presidents: *Habon Tamás dr. PhD, FESC, FHFA*

(belügyi), *Papp Zoltán prof. dr. PhD, DSc.* (külsügyi)

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

Comittee: *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: *Hartyánszky István ifj. dr. PhD*

A Cardiologia Hungarica főszerkesztője/Editor in Chief:

Kiss Róbert Gábor prof. dr. PhD, FESC és FACC

Zima Endre prof. dr. FESC, FEHRA, FACCA, az Aritmia és pacema-

ker 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 képzőtel munkacsoport vezetője,

Sepp Róbert prof. dr. PhD, DSc, a Szívelégtelenség és

szívizombetegségek munkacsoport vezetője

Baczkó István prof. dr. PhD, DSc, a Transzlációs

kardiovaszkuláris kutatások 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. Járai Zoltán, az MKT főtitkára (ex officio),

prof. dr. Kiss Róbert Gábor, a CH főszerkesztője (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: repcio@promenade.hu

Salesmanager: *Jenován Zsuzsanna,*

jenovan.zsuzsanna@promenade.hu, +36-70 600-0821

Tördelőszerkesztő/Layout editor: *Kónya Erika,* konya.erika@promenade.hu

Nyomás/Press: Conint-Print Kft.

Felelős vezető: *Váradai Attila*

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

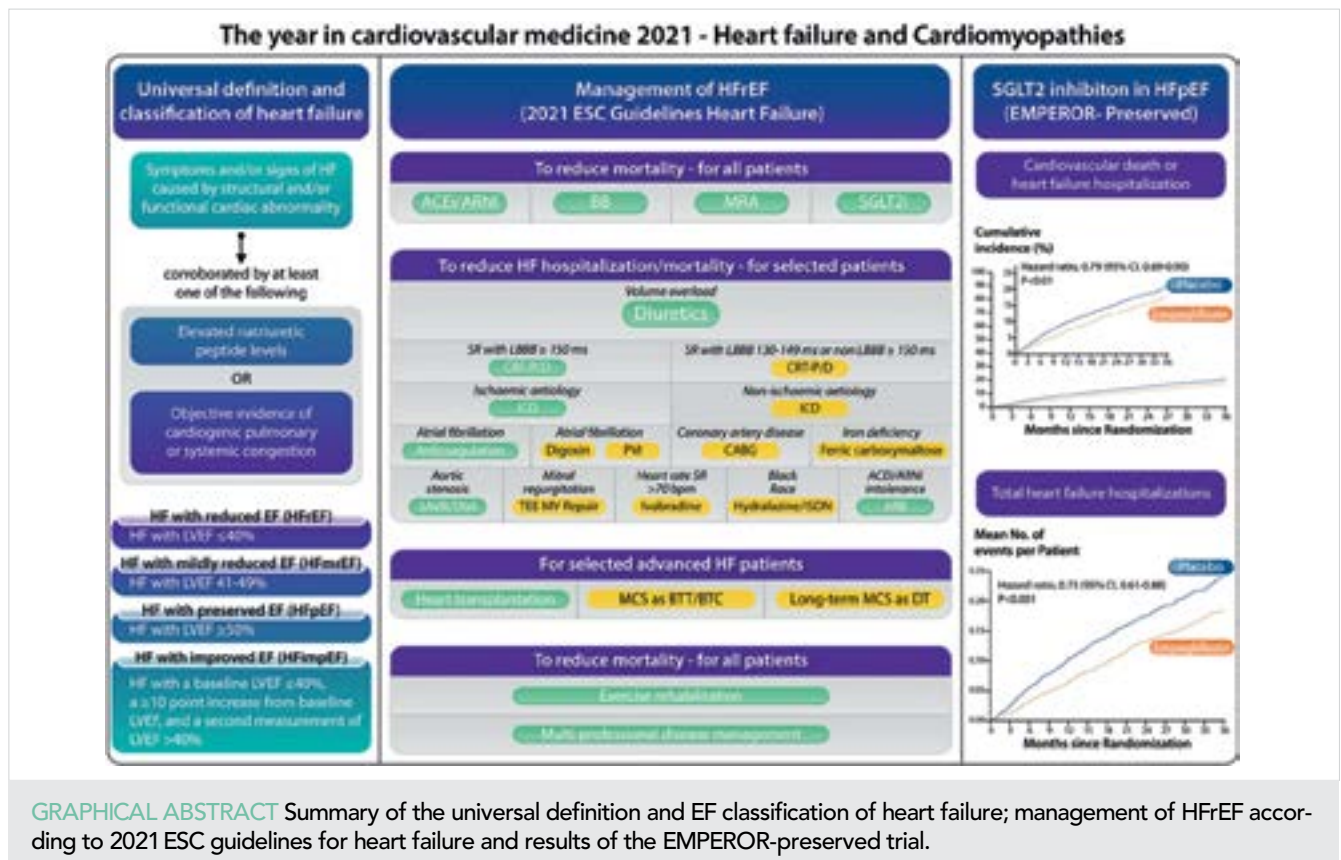
Current Opinion	93	The year in cardiovascular medicine 2021: heart failure and cardiomyopathies Johann Bauersachs, Rudolf A. de Boer, JoAnn Lindenfeld and Biykem Bozkurt
Original article	105	Pulmonary vascular remodeling and right ventricular adaptation in precapillary pulmonary hypertension Györgyi Csósza, Balázs Csoma, Zsolt Rozgonyi, György Losonczy, Veronika Müller, Zsófia Lázár, Kristóf Karlócai
Összefoglaló közlemények	112	A 2021-ben publikált új ESC-irányelv krónikus szívelégtelenség diagnózisára és kezelésére vonatkozó ajánlásai Recommendations for the diagnosis and treatment of chronic heart failure according to the new ESC guideline published in 2021. Majoros Zsuzsanna, Kiss Róbert Gábor, Pál Tamás
	122	A szívelégtelenség kezelésének új európai irányelve – ESC 2021. Az SGLT2-gátló kezelés helye az evidenciák mentén The new European Heart Failure Guideline – ESC 2021. The role of SGLT2 inhibition based on evidences Habon Tamás, Sepp Róbert
	130	A szívamyloidosis diagnosztikájának és terápiájának aktualitásai – Az ESC Myocardial and Pericardial Diseases Munkacsoportjának 2021-es position statementje alapján Current diagnostic and therapeutic strategies in cardiac amyloidosis – According to the position statement of the ESC Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases in 2021 Takács Hedvig, Nagy Viktória, Rácz Gergely, Kormányos Árpád, Polestyuk Bianka, Schwartz Noémi, Gyenes Nándor, Dézsi Livia, Radics Bence, Iványi Béla, Sepp Róbert
	142	Az SGLT2-inhibitorok alkalmazása szívelégtelenségben szenvedő vagy nagy kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező betegeknél – szisztematikus irodalmi áttekintés Efficacy of SLGT-2 inhibitors in patients with heart failure or at high risk for cardiovascular events – a systematic review Merkel Eperke Dóra, Masszi Richárd, Behon Anett, Kosztin Annamária, Merkely Béla
	151	Adherencia a pszichoszociális tényezők tükrében: támogatási lehetőségek a szívelégtelenségtől a szívtranszplantációig Adherence and psychosocial factors: possibilities of intervention from heart failure to cardiac transplantation Assabiny Alexandra, Ocsovszky Zsófia, Otohal József, Becker Dávid, Merkely Béla, Sax Balázs
	158	A vérnyomáscsökkentés új fejezete: a tiazid típusú és a tiazidszerű diuretikumok elkülönítése A new chapter in blood pressure reduction: a distinction between thiazide-type and thiazide-like diuretics Nagy Viktor
	167	PCSK9-gátlás a mindennapi gyakorlatban PCSK9 inhibition in clinical practice Harangi Mariann, Nádró Báborka, Paragh György
Beszámolók	178	
Akkreditált továbbképző tanfolyam	186	

The year in cardiovascular medicine 2021: heart failure and cardiomyopathies

Johann Bauersachs^{1*}, Rudolf A. de Boer², JoAnn Lindenfeld³ and Biykem Bozkurt⁴

¹Department of Cardiology and Angiology, Hannover Medical School, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover, Germany; ²Department of Cardiology, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands; ³Vanderbilt Heart and Vascular Institute, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA; and ⁴Winters Center for Heart Failure, Cardiology, Baylor College of Medicine and Michael E. DeBakey VA Medical Center, Houston TX, USA

Received 16 September 2021; revised 27 October 2021; accepted 16 November 2021; online publish-ahead-of-print 3 January 2022



GRAPHICAL ABSTRACT Summary of the universal definition and EF classification of heart failure; management of HFrEF according to 2021 ESC guidelines for heart failure and results of the EMPEROR-preserved trial.

In the year 2021, the universal definition and classification of heart failure (HF) was published that defines HF as a clinical syndrome with symptoms and/or signs caused by a cardiac abnormality and corroborated by elevated natriuretic peptide levels or objective evidence of cardiogenic congestion. This definition and the classification of HF with reduced ejection fraction (HFrEF), mildly reduced, and HF with pre-served ejection fraction (HFpEF) is consistent with the 2021 ESC Guidelines on HF. Among several other new recommendations, these guidelines give a Class I indication for the use of the sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors dapagliflozin and empagliflozin in HFrEF patients. As the first evidence-based treatment for HFpEF, in the EMPEROR-Preserved trial, empagliflozin reduced the composite endpoint of cardiovascular death and HF hospitalizations. Several reports in 2021 have provided novel and detailed analyses of device and medical therapy in HF, especially regarding sacubitril/valsartan, SGLT2 inhibitors, mineralocorticoid receptor antagonists, ferric carboxymal-tose, soluble guanylate cyclase activators, and cardiac myosin activators. In patients hospitalized with COVID-19, acute HF and myocardial injury is quite frequent, whereas myocarditis and long-term damage to the heart are rather uncommon.

Keywords: Heart failure, Epidemiology, Imaging, Biomarkers, Pharmacotherapy, Artificial intelligence, SGLT-2 inhibitor, Angiotensin receptor–neprilysin inhibitors, Activators of soluble guanylate cyclase, Device therapy

Introduction

Heart failure (HF) remains a major challenge for patients and healthcare systems worldwide. For patients suffering from HF with reduced ejection fraction (HFrEF), several evidence-based treatments are available and have markedly improved prognosis and quality of life; however, a subset of these patients displays a rapid progression of HF despite best care. A recent special article called to action for global approaches to novel drug solutions for these patients (1), but also for patients with HF with pre-served EF (HFpEF), for whom until recently there was not a single evidence-based treatment.

In this article, we summarize important progress that has been made in 2021 regarding the diagnosis and treatment of HF with a special focus on articles published in 2021 in the European Heart Journal and the European Journal of Heart Failure.

Definition and classification of heart failure

With the recognition of the need for standardization of an HF definition, the Universal Definition and Classification of Heart Failure was developed, which defined HF as a clinical syndrome with current or prior symptoms and or signs caused by a structural and/or functional cardiac abnormality and corroborated by elevated natriuretic peptide (NP) levels or objective evidence of cardiogenic pulmonary or systemic congestion by diagnostic modalities (Figure 1) (2). It also provided revised definitions for stages of HF, categorized as ‘At-Risk for HF’ (former Stage A) for patients at risk for HF but without current or prior symptoms or signs of HF and without structural cardiac changes or elevated biomarkers of heart disease; Pre-HF (former Stage B) for patients without current or prior symptoms or signs of

HF but evidence of structural heart disease, abnormal cardiac function, elevated NP levels or elevated cardiac troponin levels; ‘Heart Failure’ (former Stage C for symptomatic patients, ‘Advanced HF’ (former Stage D) for patients with severe symptoms and/or signs of HF (Figure 1). Ejection fraction categories were classified as HFrEF: left ventricular (LV) EF $\leq 40\%$ (Figure 1); HF with mildly reduced EF (HFmrEF): LVEF 41–49%; HFpEF: LVEF $>50\%$; and HF with improved EF (HFimpEF): HF with a baseline LVEF $\leq 40\%$, a ≥ 10 point increase from baseline LVEF, and a second measurement of LVEF $>40\%$. The EF categories used in the recent 2021 ESC HF Guidelines were consistent with these classifications (3). In the Universal Definition of HF, there was also an emphasis on trajectories of HF and to use “persistent HF” instead of “stable HF” for patients with ongoing symptoms/signs and “HF in remission” instead of “recovered HF” for patients with resolution of symptoms and signs of HF or with the resolution of previous structural/functional heart disease (2) (Figure 1). Though a simple definition of HF predominantly depending on NPs was proposed as an alternative (4), limitations of such an approach due to variability of NP levels by age, sex, body mass, renal function, and atrial fibrillation; and lack of specificity and lack of evidence in linking treatments to a biomarker-based approach were identified as significant barriers to a simply biomarker-based approach in definition of HF (4).

Epidemiology

The HF Atlas survey reports a wide-ranging incidence of HF and HF hospitalizations across Europe with considerable heterogeneity in the resources for management and the data quality providing data to allow the

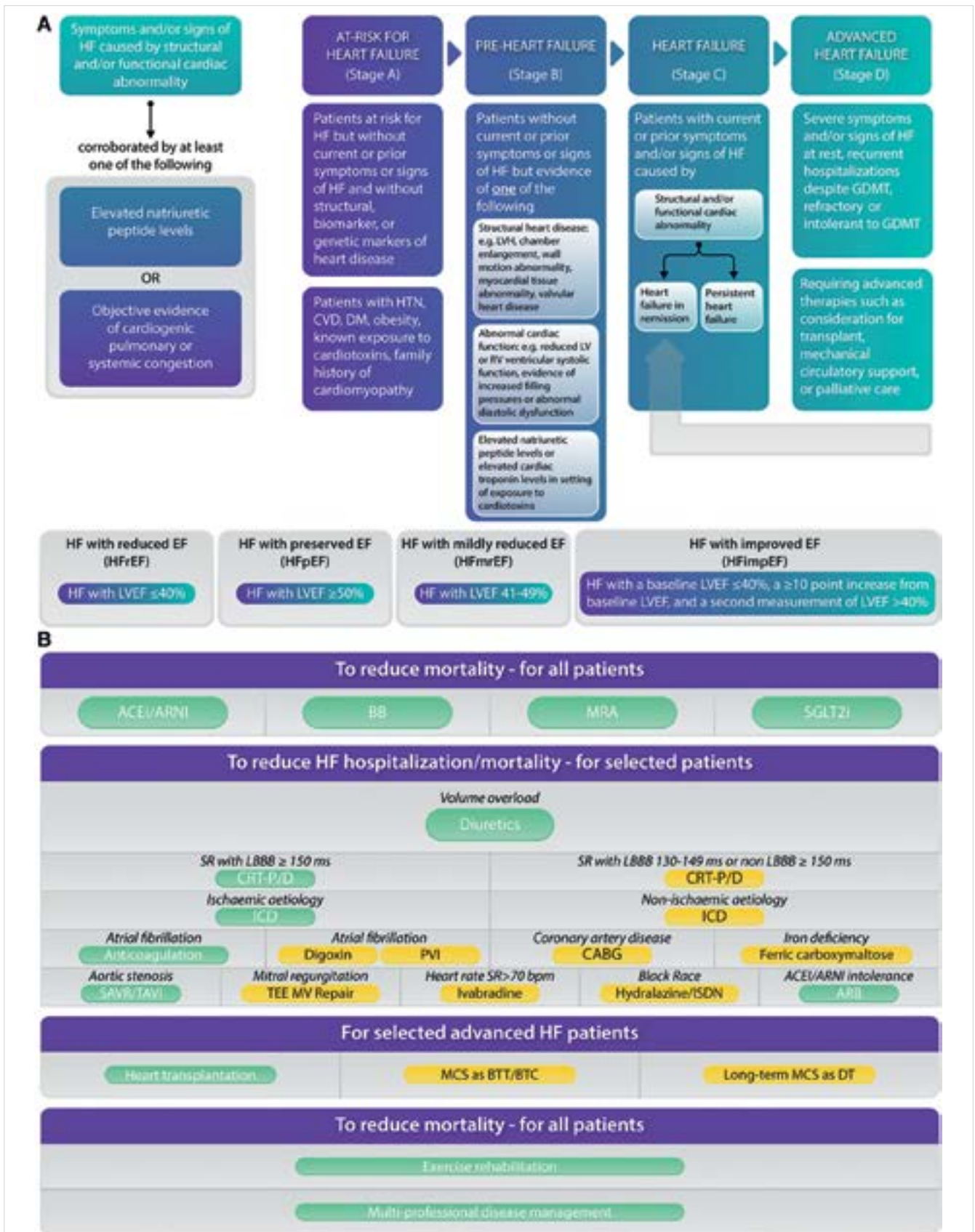


FIGURE 1. (A) Universal definition of heart failure (upper left panel) and new classification of heart failure according to left ventricular ejection fraction (lower panel) and stages of heart failure (upper right panel). Reprinted from Bozkurt et al. (2). (B) Overview of the management of pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction according to 2021 ESC Guidelines on Heart Failure. Reprinted with permission from McDonagh et al. (3)

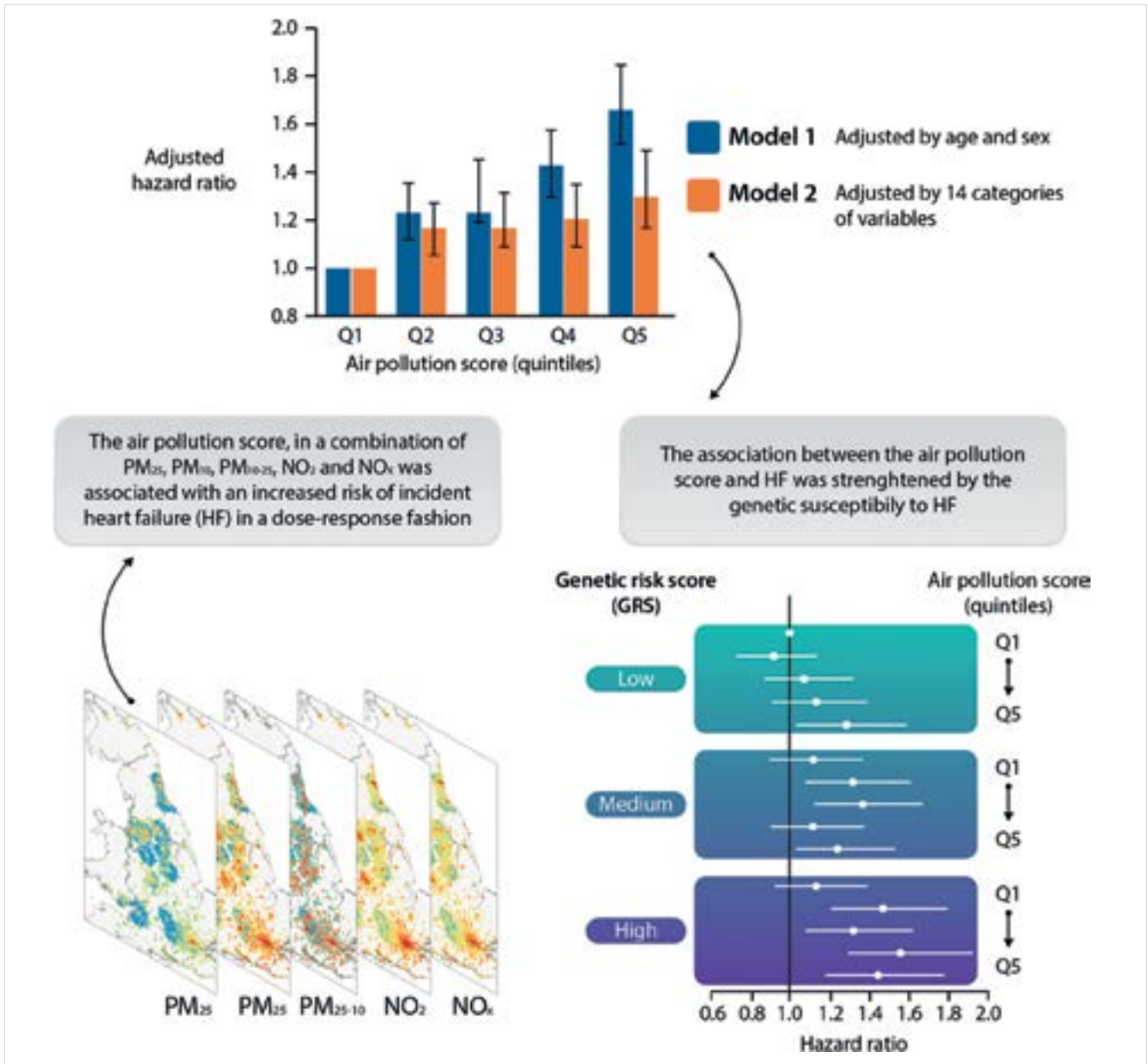


FIGURE 2 Long-term joint exposure to various air pollutants, including PM_{2.5}, PM₁₀, PM_{2.5-10}, NO₂, and NO_x is associated with an elevated risk of incident heart failure in an additive manner. Persons with genetic higher susceptibility to heart failure displayed a particularly high risk of heart failure. Reprinted with permission from Wang et al (6).

development of strategies to improve inequalities (5). Exposure to ambient air pollutants increases the risk of HF in a dose-dependent fashion, and there was a particularly high risk of HF among persons with genetic higher susceptibility to HF (Figure 2) (6). Air pollution probably should be considered in risk scores to predict HF.

A recent European registry report demonstrated that dilated cardiomyopathy (DCM), not skeletal myopathy, is the major determinant of prognosis in patients with dystrophin gene mutations.⁷ Finally, cancer and HF occur more commonly together than predicted by risk models, and a recent study suggests that statins reduce the risk

of both and have a greater risk reduction with more prolonged use (8)

Diagnostics and risk stratification

For HFrEF, the main diagnostic criterion remains LVEF ≤40% (3). However, there is more controversy in the other categories, HFmrEF and HFpEF. Pieske et al. (9) formulated, on behalf of the ESC, new diagnostic criteria, including echo parameters, NPs, and if a definitive diagnosis cannot be made, to turn to stress testing and/or invasive haemodynamics.

There is increasing appreciation that classical diagnostics fall short in complex multifactorial diseases with various aetiologies and precipitants, and several studies have addressed whether an agnostic approach, where large data sets are queried by computer algorithms, may be superior in making a specific diagnosis. Such techniques are referred to as machine learning (ML) and artificial intelligence (AI). Peyster et al. (10) used an automated image analysis to detect rejection after heart transplantation and described a “Computer-Assisted Cardiac Histologic Evaluation (CACHE)-Grader” pipeline that was non-inferior to the rejection grading provided by independent pathologists. Another field of research for which AI provides an attractive tool is the categorization of patients who received a general diagnosis of HF. Verdonschot et al. (11) studied 795 consecutive DCM patients with data on aetiology and co-morbidities, imaging studies and endomyocardial biopsies, and identified four distinct phenogroups. Woolley et al. (12) using an algorithm based on 363 biomarkers to phenotype, 429 patients with HFpEF identified four clusters with different clinical parameters and important differences in prognosis.

Artificial intelligence/machine learning might be particularly useful for a diagnosis of HF. *Kwon et al.* (13) evaluated data from 34 103 patients who underwent echocardiography and electrocardiogram (ECG) and created an ML algorithm that could detect HFpEF. *Segar et al.* (14) employed ML models to aid in predicting race-specific risk for incident HF.

In the near future, we will be faced with many more potential utility of AI/ML models, as there is a clear need for individualized approaches and decision-making (15). It will be essential, however, to provide recommendations as to what input is (minimally) required for models, and the models must be prospectively tested in independent settings. Furthermore, treatment decisions based on the models must be tested in a randomized blinded fashion (16).

Imaging and biomarkers

A state-of-the-art diagnosis of HF remains challenging. The ESC guidelines (3) recommend using an array of signs and symptoms, supplemented with imaging and biomarkers studies. The imaging primarily relies on echocardiography and CMR, and NPs and high sensitivity troponins are the preferred biomarkers. However, sophisticated classification of patients in various categories using imaging and biomarkers may enhance adequate phenotyping (11, 17) and imaging of non-cardiac tissues such as fat may have relevance to HF phenotyping, too (18, 19). Furthermore, next-generation genetic analyses has been shown to have a consequence for prognosis (20) and diagnosis (21) of HF. In addition, a recent article highlighted the indications of endomyocardial biopsies (22).

Specific situations

Acute heart failure

The 2021 ESC guidelines did not significantly change recommendations for acute HF, although the use of opioids was downgraded to a Class III recommendation (3). Evidence continues to accrue supporting the use of urinary sodium in assessing outcomes in acute HF (23, 24).

Cardiogenic shock

Mortality remains high in cardiogenic shock, and randomized trials assessing therapies remain rare but a single-centre trial randomized patients with cardiogenic shock to either milrinone or dobutamine and showed no differences in any of the primary or secondary outcomes (25). In the follow-up of the IMPRESS trial in cardiogenic shock, there was no difference in mortality comparing intra-aortic balloon pumps vs. the Impella device at 5 years (26). A biomarker composite outperformed other risk scores for cardiogenic shock using 4 biomarkers [Cystatin C, Lactate, interleukin-6, and N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP)] (27). A recent consensus statement outlines important suggestions for optimizing cardiogenic shock trials (28).

Ventricular assist devices and heart transplantation

A single entry registry confirms that HeartMate III (HMII) outcomes are better than historical controls confirming randomized trials (29). The stroke rate with HMIII is less than with the Heartware ventricular assist device (HVAD) – one of several reasons the HVAD has been withdrawn from use (30). Disappointingly, left ventricular assist devices (LVAD) use does not reduce myocardial fibrosis nor does a new risk score improve the prediction of right ventricular failure post-LVAD, but on the bright side, elderly patients have benefits in quality of life and exercise capacity with LVADs (31–33). There is substantial inter-observer variability in the diagnosis of cellular rejection in myocardial biopsies but automated computation image analysis may allow improved standardization as described in the section on Diagnostics and Imaging. Non-invasive prediction of rejection in cardiac transplant recipients has been elusive, but studies using peripheral blood cell-free DNA show promising early results (34).

Pregnancy/patients with peripartum cardiomyopathy

Women with a known cardiomyopathy or at risk for HF planning pregnancy, or presenting with HF during or after pregnancy are in need of individualized pre-, during, and post-pregnancy assessment and counseling (35). Patients with peripartum cardiomyopathy are at risk for detrimental outcomes (36, 37) but often do recover from HFrEF. Recent publications investigated the value of ECG abnormalities for predicting echocardiographic results and the role of hypertensive disorders during pregnancy (38, 39).

Hypertrophic cardiomyopathy/amyloidosis

In the health status analysis of EXPLORER-HCM, mavacamten markedly improved the health status of patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (HCM) compared with placebo (40). Gaps in evidence for risk stratification for sudden cardiac death in HCM were summarized by *Pelliccia et al.* (41). In a study by Marston et al. (42) using Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry, patients with childhood-onset HCM were reported more likely to have sarcomeric disease, carry a higher risk of life-threatening ventricular arrhythmias, and have a greater need for advanced HF therapies. In the German Cardiac Society position statement, *Yilmaz et al.* (43) outline a diagnostic algorithm to detect cardiac amyloidosis, to accurately determine its extent, and to reliably identify the underlying subtype of amyloidosis, thereby enabling subsequent targeted treatment.

Cancer

Heart failure often complicates the treatment of cancer, and a recent paper proposes definitions of cardiovascular (CV) toxicities (44). Classically, chemotherapy and radiotherapy have been identified as risk factors, but in the recent decade, immunotherapy with immune checkpoint inhibitors (ICIs) is becoming the mainstay of cancer treatment. However, ICIs also carry a risk for CV side effects. D'Souza et al. (45) reported on this risk in a Danish registry and show that ICI is associated with a 1.8% 1-year risk for (peri-)myocarditis, and with an almost 10% risk for any CV complication. Given the increasing use of ICI, this issue will require clinical guidance and further study, as ICIs have an impact on several cells and tissues (46, 47). There are initial reports providing guidance as to treat ICI-induced myocarditis (48, 49).

This field extends the increasing awareness that incident cancer is more common in patients with prevalent HF (50) and that cancer and HF may be connected more closely than anticipated before. In support of this, *Ren et al.* (8) demonstrated that the use of statins reduces incident cancer. Finally, a special article by *Zanad et al.* (51) discusses aspects of cancer research that may be applicable to HF research, with the aim of streamlining the clinical trial process and decreasing the time and cost required to bring safe, effective, treatments to HF patients.

Pharmacotherapies

New algorithm of the 2021 ESC Guidelines on heart failure for the pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction

The 2021 ESC Guidelines on HF provide a Class I recommendation for pharmacological treatment of all HFrEF patients with a combination of an angiotensin-

converting enzyme (ACE) inhibitor or angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI), a beta-blocker, a mineralocorticoid receptor antagonist (MRA), and a sodium–glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor (dapagliflozin or and empagliflozin) (*Figure 1B*) (3). The guideline still recommends the use of ARNI as a replacement for ACE inhibitor; however, an ARNI may also be considered as a first-line therapy instead of an ACE inhibitor. It is recommended that these four disease-modifying drugs are initiated within a short time frame (3, 52). Potential advantages of another algorithm for the sequencing of these drugs have been suggested by *McMurray and Packer* (53) with beta-blockade and SGLT2 inhibition as first-line therapies. However, albeit appealing from a pathophysiological standpoint such a new sequence is not yet evidence-based.

A recent consensus document of the HFA of the ESC identified nine patient profiles that may be relevant for treatment implementation in patients with HFrEF taking into account heart rate, atrial fibrillation, symptomatic low blood pressure, estimated glomerular filtration rate, or hyperkalaemia. Using such a personalized approach may lead to a better and more comprehensive therapy for each individual patient (54).

Angiotensin-converting enzyme inhibition

While ACE inhibitors are a standard for the prevention and treatment of HF for many years, the impact of these drugs as preventive therapy for HF in patients with Duchenne muscular dystrophy was unclear. A large French registry showed that prophylactic treatment of patients without LV dysfunction with an ACE inhibitor was able to prevent the transition to HF and improve survival in Duchenne muscular dystrophy (55).

Angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (PARAGON, PARADIGM, PARALLAX, PARADISE-MI, LIFE)

In an analysis of the PARADIGM-HF trial, initiation of sacubitril/valsartan, even when titrated to target dose, did not lead to greater discontinuation or down-titration of other guideline-directed medical therapies and was associated with fewer discontinuations of MRA (56). In real-world patients with HFrEF, sacubitril/valsartan was effective, safe, and well tolerated (57–60). Sacubitril–valsartan was found to be useful in treating resistant hypertension in HFpEF in the PARAGON-HF trial when compared with valsartan (61). In the PROVE-HF trial, in patients with HFrEF, 32% improved their EF to >35% by 6 months and 62% to >35% by 12 months after initiation of sacubitril/valsartan therapy (62). In patients with asymptomatic LV systolic dysfunction late after myocardial infarction, treatment with sacubitril/valsartan did not have a significant reverse remodelling effect compared with valsartan (63, 64). In the PARADISE-MI trial (65), sacubitril/valsartan did not significantly reduce the rate of CV death, HF hospitalization, or outpatient HF

requiring treatment in patients with LVEF $\leq 40\%$ and/or pulmonary congestion following acute myocardial infarction, compared with ramipril (results presented at the ACC). In the Sacubitril/Valsartan in Patients with Advanced Heart Failure with Reduced Ejection Fraction in the Advanced Heart Failure (LIFE-HF) trial, which enrolled NYHA Class IV patients and LVEF $\leq 35\%$, sacubitril/valsartan did not improve the clinical composite endpoints (presented at ACC 2021). PARALLAX trial will determine if sacubitril/valsartan improves NT-proBNP levels, exercise capacity, quality of life, and symptom burden in HF patients with EF $>40\%$ (66).

In the new 2021 ESC Guidelines on HF (3), sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE inhibitor in patients with HFrEF as a Class I recommendation. Initiation of sacubitril/valsartan in ACE inhibitor naive patients with HFrEF on the other hand is suggested as a Class IIb recommendation (3).

Sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors (EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, DAPA-HF, SOLOIST)

Sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors are rapidly becoming the panacea for the entire spectrum of cardiometabolic and renal disease. In trials in type 2 diabetes mellitus (T2DM), a beneficial effect was observed for CV endpoints in general, while the effects on incident HF were overwhelmingly positive. These effects were validated in patients with prevalent HFrEF, first in DAPA-HF and a year later in the EMPEROR-Reduced trial. Numerous subanalyses from these trials were published in 2021.

First, besides the striking effects on hard endpoints, it is more and more recognized that functional status and symptoms are important to patients with HFrEF (67). Both in DAPA-HF and EMPEROR-Reduced, these were improved (68, 69), although a smaller dedicated trial with empagliflozin did not improve functional status (70). Further, a series of subanalyses showed no interaction of SGLT2 inhibitors with common HF drugs, such as MRAs, and most importantly, also not with sacubitril/valsartan (71, 72). Furthermore, the equal effects of the drugs were ascertained by analysing the effects across countries and ethnicities (73). Another striking observation was that dapagliflozin was associated with a lower incidence of new-onset diabetes (74). Collectively, to date, we have not seen any analysis suggesting a differential or lesser effect of SGLT2 inhibitors in HFrEF. We therefore must start to learn how to employ these drugs practically (52, 75).

Different from HFrEF, the efficacy of SGLT2 inhibitors in HFpEF remained to be proven. However, the EMPEROR-Preserved study presented during ESC 2021 demonstrated that empagliflozin reduced the primary combined endpoint of CV death and HF hospitalization in almost 6000 patients with HFpEF (Figure 3). These data are extremely important and provide hope for mil-

lions of HFpEF patients for whom there were no evidence-based therapies. Over a median follow-up of 26 months, the primary outcome event occurred in 13.8% of the patients in the empagliflozin group and in 17.1% in the placebo group [hazard ratio (HR): 0.79; 95% confidence interval (CI): 0.69–0.90; $P < 0.001$]. Empagliflozin was very effective in reducing HF hospitalization, but all-cause mortality was not reduced. The effects of empagliflozin were consistent in patients with or without diabetes (76, 77). Shortly, the result of the second mortality trial in HFpEF with the SGLT2 inhibitor dapagliflozin, DELIVER, will be presented (78).

Sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors were also evaluated in patients with acute HF or immediately after acutely decompensated HF. The SOLOIST trial (79), with the mixed SGLT 1/2 inhibitor sotagliflozin, enrolled 1244 patients with T2DM and recent worsening HF and showed a beneficial effect of the study drug, initiated before or shortly after discharge, with regard to a significantly lower total number of CV deaths and HF hospitalizations and urgent visits for HF. The ongoing EMPULSE trial will provide more data in the acute HF arena (80).

Sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors do not stop to amaze us in renal disease. After the publication of the hallmark trials CREDENCE and DAPA-CKD (81), in 2021, the SCORED trial (82) came out, demonstrating in patients with T2DM and chronic kidney disease, allocated to sotagliflozin or placebo, a reduction of 37% in the primary endpoint of CV death and HF events (HR: 0.74; 95% CI: 0.63–0.88; $P < 0.001$). However, sotagliflozin was associated with adverse events such as diarrhoea, genital mycotic infections, volume depletion, and diabetic ketoacidosis.

Mineralocorticoid receptor antagonists (FIDELIO, FIGARO, HOMAGE)

Mineralocorticoid receptor antagonists are first-line therapies for HFrEF and may also be considered in HFmrEF (3). Novel non-steroidal MRA such as finerenone differ from steroidal MRA regarding tissue distribution, MR binding, recruitment of cofactors, and downstream gene expression (83). In FIDELIO-DKD, finerenone improved CV and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease and T2D regardless of baseline HF status (*G. Filippatos*, 2021, submitted for publication). In FIGARO-DKD, finerenone reduced the primary composite endpoint of death from CV causes, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or HF hospitalization with the benefit driven primarily by a lower incidence of HF hospitalization (84). In HOMAGE, in patients with, or at high risk for, coronary disease and raised NP levels, no interaction between baseline serum galectin-3 and changes in procollagen collagen biomarkers induced by spironolactone treatment was observed. However, blood pressure and NT-proBNP were reduced by spironolactone (85).

Activators of soluble guanylate-cyclase (VICTORIA)

The novel activator of soluble guanylate cyclase, vericiguat, in a subanalysis of the VICTORIA trial, did not reduce new-onset atrial fibrillation. However, pre-existing atrial fibrillation did not affect the beneficial effect of vericiguat on the primary composite outcome (time to CV death or first HF hospitalization) or its components (86). Similarly, beneficial effects of vericiguat were consistent across the full range of renal function (87).

Cardiac myosin activators

A substudy of the pivotal trial of the myosin activator omecamtiv mecarbil (GALACTIC-HF) in patients with HFrEF found that the drug reduced the primary endpoint of HF hospitalization and CV death more as EF declined with a 17% decrease in the lowest quartile (EF \leq 22%) and no benefit in the highest quartile (EF \geq 33%) (88).

Ferric carboxymaltose (AFFIRM-AHF; IRON-CRT)

Iron deficiency is related to worse outcomes in HF. The AFFIRM-AHF study demonstrated that in patients with LVEF $<$ 50% and iron deficiency after a hospitalization for acute HF, iv. treatment with ferric carboxymaltose did not only reduce HF hospitalizations but also results in clinically meaningful beneficial effects on quality of life (89). In HFrEF patients with iron deficiency and a persistently reduced LVEF $<$ 45% after cardiac resynchronization therapy (IRON-CRT) study, iv. ferric carboxymaltose FCM improved cardiac structure and function, as well as quality of life (90).

Iron deficiency also contributes to resistance to endogenous erythropoietin, an important cause of anaemia in HF (91).

Others

In a small clinical trial, CDR132L, an antisense oligonucleotide drug directed against miR-132 was well tolerated and seemed to be associated with cardiac functional improvement in HF patients (92–94).

In 50 patients with idiopathic chronic DCM and parvovirus B19 persistence, i.v. immunoglobulin therapy did not significantly improve LV systolic function or functional capacity beyond standard medical therapy (95).

Device and interventional therapies

Cardiac resynchronization therapy

In patients with HF, atrial fibrillation and a narrow QRS mortality and HF hospitalizations were reduced by atrioventricular junctional ablation and cardiac resynchronization therapy (CRT) compared with pharmacological treatment alone; this beneficial effect was similar in patients with LVEF \leq 35% and $>$ 35% (96). Guidelines for CRT and suggestions for optimized implementation have recently been published (97, 98). The controversy

about whether adding an ICD to CRT provide additional mortality benefit, especially in non-ischaemic HF continues (99).

Percutaneous mitral valve repair

The US Valvular Disease Guidelines as well as the 2021 ESC Guidelines on valvular heart disease recently upgraded the recommendation for transcatheter mitral valve repair (TEER) for secondary (functional) mitral regurgitation (SMR) to a IIA recommendation for patients who meet COAPT criteria (100, 101). A joint position statement from the ESC supports this recommendation (102). The 3-year results of the COAPT trial demonstrate the ongoing benefit of TEER (103). An important secondary analysis from COAPT demonstrates that residual 3–4+ SMR is the strongest risk factor for poor outcomes in both the TEER group and in the medical therapy group (104). In patients with atrial fibrillation, TEER was associated with a lower risk of stroke (105). Subgroups of MITRA-FR mimicking COAPT patients did not show a benefit of TEER, although a subgroup of COAPT mimicking MITRA-FR patients did show a benefit in HF hospitalizations (106, 107).

Implantable haemodynamic monitors

The GUIDE-HF trial evaluated haemodynamic guided management to reduce HF hospitalizations and mortality in patients with NYHA II–IV and all ejection fractions. The overall analysis was negative but when COVID-19 was accounted for there was a significant reduction in HF hospitalization in NYHA II–III patients with either a previous HF hospitalization or elevated NPs (108).

Specific management

Telemedicine and remote monitoring

In a comprehensive review, Bekfani and colleagues discuss unmet needs in the management of patients with HF, how remote monitoring might contribute to future solutions and provide an overview of current and novel remote monitoring technologies (109). A great variety of innovative remote monitoring technologies and algorithms including patient self-managed testing, wearable devices, technologies integrated into clinically indicated therapeutic devices, such as pacemakers and defibrillators, and landmark clinical trials of remote monitoring were reviewed.

Rehabilitation

In an Expert Panel consensus document on Cardiac Rehabilitation for Patients with Heart Failure, Bozkurt et al. (110) provide an overview of efficacy and safety evidence of exercise training and cardiac rehabilitation in HFrEF and HFpEF, recommendations on practical approaches to exercise training and cardiac rehabilitation in patients with HF and examine the reasons and solutions for underutilization of cardiac rehabilitation in HF

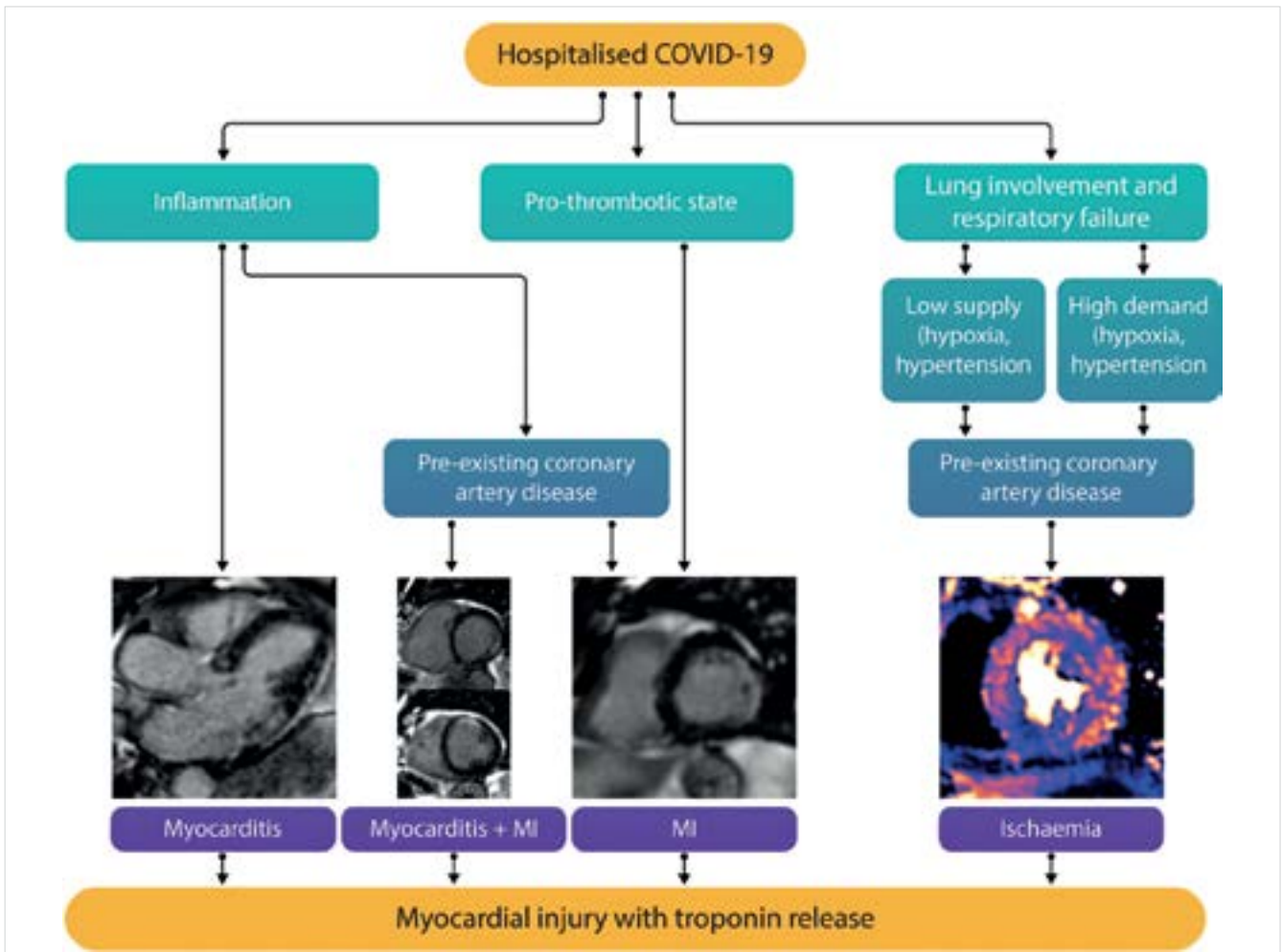


FIGURE 4 Myocardial injury in recovered COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. Myocarditis-like injury can be encountered, with limited extent and minimal functional consequence. Reprinted with permission from Kotecha et al. (127)

patients. In the REHAB-HF trial, in a diverse population of older patients who were hospitalized for acute decompensated HF, an early, transitional, tailored, progressive rehabilitation intervention that included multiple physical function domains resulted in greater improvement in physical function than usual care. This is an important study demonstrating the safety and efficacy of initiation of progressive rehabilitation initiated during and early post-hospitalization in HF patients regardless of LVEF (111).

Heart failure during the COVID-19 pandemic

Incident acute HF was recognized as a complication in 2%, and myocardial injury in 10% of all patients hospitalized with COVID-19 (112). Elevated admission NT-proBNP levels were associated with higher mortality (113) and cardiac myocyte-specific microRNAs were

upregulated in critically ill COVID-19 patients indicating cardiac involvement (114). Declining overall admission rates for HF (115) and higher out-of-hospital mortality rates (116) during lockdown were recognized as alarming issues, reflecting lack of access to care among patients with established HF. Randomized trials demonstrated the safety of continuation of ACE inhibitors or ARB among patients hospitalized with COVID-19 (117–119). Dapagliflozin treatment did not significantly reduce organ dysfunction or death, but was well tolerated in patients hospitalized with COVID-19 (DARE-19 trial) (120). Myocarditis emerged as a rare complication of COVID-19 mRNA vaccinations, especially in young men (121). Benefit–risk assessment for COVID-19 vaccination was favourable for all age and sex groups; and almost all patients with myocarditis had resolution of symptoms and signs (121). Long-term complications of SARS-CoV-2 infection include persistent sinus tachycardia, postural orthostatic tachycardia syndrome, atrial arrhythmia, and cardiomyopathy (122). Among ath-

letes recovering from COVID-19, several CMR studies reported varying rates and degrees of cardiac abnormalities suggestive of myocarditis (123, 124). Screening by troponin, ECG, echocardiography, and additional CMR and/or stress echocardiography if abnormal, resulted in only 0.6% of the athletes being restricted to return to sports, and none had cardiac events (125). Though myocardial injury is common in COVID-19, and SARS-CoV-2 RNA can be detected in the heart, myocarditis is an uncommon pathologic diagnosis occurring in 4.5% of highly selected cases undergoing autopsy or endomyocardial biopsy (126). During convalescence after severe COVID-19 infection with troponin elevation, myocarditis-like injury can be detected by CMR, however, with limited extent and minimal functional consequence (Figure 4) (127).

Acknowledgements

The authors wish to thank Dr. T. König for editorial assistance.

Conflict of interest: J.B. received honoraria for lectures/consulting from Novartis, Vifor, Bayer, Servier, Abiomed, Pfizer, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Cardior, Daichii Sankyo, CVRx, BMS, MSD, Amgen, Corvia, not related to this article; and research support for the department from Zoll, CVRx, Vifor, Abiomed, not related to this article. In addition, J.B. is Scientific Advisory Board Member of Cardior and has a patent PCT/EP2007/008772 with royalties paid, and a patent PCT/EP2009/051986 with royalties paid both on microRNA and downstream targets for diagnostic and therapeutic purposes. The UMCG, which employs R.A.d.B. has received research grants and/or fees from AstraZeneca, Abbott, Boehringer Ingelheim, Cardior Pharmaceuticals GmbH, Ionis Pharmaceuticals, Inc., Novo Nordisk, and Roche. R.A.d.B. received speaker fees from Abbott, AstraZeneca, Bayer, Novartis, and Roche. J.L. received honoraria for consultation from Abbott, Alleviant, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Boston Scien-

tific, CVRx, Edwards Lifesciences, Merck, Vwave and grant function from AstraZeneca, Volumetrix, Sensible Medical. B.B. received honoraria for consultation/advisory committee participation from Bayer, scPharmaceuticals, Vifor Pharma, Amgen, Relpysa, Baxter; and served in the Clinical Events Committee for Guide-HF Trial Abbott Pharmaceuticals and Data Safety Monitoring Board for Anthem Trial by Liva Nova Pharmaceuticals; none related to this article.

References

1. Figtree GA, Broadfoot K, Casadei B, et al. A call to action for new global approaches to cardiovascular disease drug solutions. *Eur Heart J* 2021; 42: 1464–1475.
2. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 352–380.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599–3726.
4. Cleland JGF, Pfeffer MA, Clark AL, Januzzi JL, McMurray JJV, Mueller C, et al. The struggle towards a Universal Definition of Heart Failure – how to proceed? *Eur Heart J* 2021; 42: 2331–2343.
5. Seferovic PM, Vardas P, Jankowska EA, et al. The heart failure association atlas: heart failure epidemiology and management statistics 2019. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 906–914.
6. Wang M, Zhou T, Song Y, Li X, et al. Joint exposure to various ambient air pollutants and incident heart failure: a prospective analysis in UK Biobank. *Eur Heart J* 2021; 42: 1582–1591.
7. Restrepo-Cordoba MA, Wahbi K, Florian AR, et al. Prevalence and clinical outcomes of dystrophin-associated dilated cardiomyopathy without severe skeletal myopathy. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 1276–1286.
8. Ren Q-W, Yu S-Y, Teng T-HK, et al. Statin associated lower cancer risk and related mortality in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3049–3059.
9. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019; 40: 3297–3317.
10. Peyster EG, Arabyarmohammadi S, Janowczyk A, et al. An automated computational image analysis pipeline for histological grading of cardiac allograft rejection. *Eur Heart J* 2021; 42: 2356–2369.
11. Verdonschot JAJ, Merlo M, Dominguez F, et al. Phenotypic clustering of dilated cardiomyopathy patients highlights important pathophysiological differences. *Eur Heart J* 2021; 42: 162–174.
12. Woolley RJ, Ceelen D, Ouwerkerk W, et al. Machine learning based on biomarker profiles identifies distinct subgroups of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J Digital Health* 2021; 2: 983–991.
13. Kwon J-M, Kim K-H, Eisen HJ, et al. Artificial intelligence assessment for early detection of heart failure with preserved ejection fraction based on electrocardiographic features. *Eur Heart J Digital Health* 2021; 2: 106–116.
14. Segar MW, Jaeger BC, Patel KV, et al. Development and validation of machine learning-based race-specific models to predict 10-year risk of heart failure: a multicohort analysis. *Circulation* 2021; 143: 2370–2383.
15. Hamdani N, Costantino S, Mugge A, et al. Leveraging clinical epigenetics in heart failure with preserved ejection fraction: a call for individualized thera-

Reproduced from: Bauersachs et al. *European Heart Journal* (2022) 43, 367–376 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab887>, 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

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.

- pies. *Eur Heart J* 2021; 42: 1940–1958.
16. Fraser AG, Tschöpe C, de Boer RA. Diagnostic recommendations and phenotyping for heart failure with preserved ejection fraction: knowing more and understanding less? *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 964–972.
17. Raafs AG, Verdonckot JAJ, Henkens M, et al. The combination of carboxy-terminal propeptide of procollagen type I blood levels and late gadolinium enhancement at cardiac magnetic resonance provides additional prognostic information in idiopathic dilated cardiomyopathy – a multilevel assessment of myocardial fibrosis in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 933–944.
18. Sorimachi H, Obokata M, Takahashi N, et al. Pathophysiologic importance of visceral adipose tissue in women with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2021; 42: 1595–1605.
19. Withaar C, Meems LMG, de Boer RA. Fighting HFpEF in women: taking aim at belly fat. *Eur Heart J* 2021; 42: 1606–1608.
20. Assmus B, Cremer S, Kirschbaum K, Culmann D, Kiefer K, Dorsheimer L, et al. Clonal haematopoiesis in chronic ischaemic heart failure: prognostic role of clone size for DNMT3A- and TET2-driver gene mutations. *Eur Heart J* 2021; 42: 257–265.
21. Garnier S, Harakalova M, Weiss S, et al. Genome-wide association analysis in dilated cardiomyopathy reveals two new players in systolic heart failure on chromosomes 3p25.1 and 22q11.23. *Eur Heart J* 2021; 42: 2000–2011.
22. SeferovićPM, Tsutsui H, McNamara DM, et al. Heart Failure Association of the ESC, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society Position statement on endomyocardial biopsy. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 854–871.
23. Tersalvi G, Dauw J, Gasperetti A, et al. The value of urinary sodium assessment in acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021; 10: 216–223.
24. Biegus J, Zymliński R, Fudim M, et al. Spot urine sodium in acute heart failure: differences in prognostic value on admission and discharge. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 2597–2602.
25. Mathew R, Di Santo P, Jung RG, et al. Milrinone as compared with dobutamine in the treatment of cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2021; 385: 516–525.
26. Karami M, Eriksen E, Ouweneel DM, et al. Long-term 5-year outcome of the randomized IMPRESS in severe shock trial: percutaneous mechanical circulatory support vs. intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021; 10: 1009–1015.
27. 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.
28. 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.
29. Schmitto JD, Mariani S, Li T, et al. Five-year outcomes of patients supported with HeartMate 3: a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021; 59: 1155–1163.
30. Cho S-M, Mehaffey JH, Myers SL, et al. Cerebrovascular events in patients with centrifugal-flow left ventricular assist devices: a propensity score matched analysis from the intermacs registry. *Circulation* 2021; 144: 763–772.
31. Kassner A, Oezpeker C, Gummert J, et al. Mechanical circulatory support does not reduce advanced myocardial fibrosis in patients with end-stage heart failure. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 324–334.
32. Rivas-Lasarte M, Kumar S, Derbala MH, et al. Prediction of right heart failure after left ventricular assist implantation: external validation of the EU-ROMACS right-sided heart failure risk score. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021; 10: 723–732.
33. Emerson D, Chikwe J, Catarino P, et al. Contemporary left ventricular assist device outcomes in an aging population: an STS INTERMACS analysis. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 883–894.
34. Agbor-Enoh S, Shah P, Tunc I, et al. Cell-free DNA to detect heart allograft acute rejection. *Circulation* 2021; 143: 1184–1197.
35. Sliwa K, van der Meer P, Petrie MC, et al. Risk stratification and management of women with cardiomyopathy/ heart failure planning pregnancy or presenting during/after pregnancy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on Peripartum Cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 527–540.
36. Sliwa K, Petrie MC, van der Meer P, et al. Clinical presentation, management, and 6-month outcomes in women with peripartum cardiomyopathy: an ESC EORP registry. *Eur Heart J* 2020; 41: 3787–3797.
37. Farhan HA, Yaseen IF. Peripartum cardiomyopathy in Iraq: initial registry-based data and 6 month outcomes. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 4048–4054.
38. Mbakwem AC, Bauersachs J, Viljoen C, et al. Electrocardiographic features and their echocardiographic correlates in peripartum cardiomyopathy: results from the ESC EORP PPCM registry. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 879–889.
39. Jackson AM, Petrie MC, Frogoudaki A, et al. Hypertensive disorders in women with peripartum cardiomyopathy: insights from the ESC EORP PPCM Registry. *Eur J Heart Fail* 2021. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2264>
40. Spertus JA, Fine JT, Elliott P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): health status analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397: 2467–2675.
41. Pelliccia F, Gersh BJ, Camici PG. Gaps in evidence for risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2021; 143: 101–103.
42. Marston NA, Han L, Olivetto I, et al. Clinical characteristics and outcomes in childhood-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2021; 42: 1988–1996.
43. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol* 2021; 110: 479–506.
44. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J* 2021. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab674>
45. D'Souza M, Nielsen D, Svane IM, et al. The risk of cardiac events in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a nationwide Danish study. *Eur Heart J* 2021; 42: 1621–1631.
46. Totzeck M, Lutgens E, Neilan TG. Are we underestimating the potential for cardiotoxicity related to immune checkpoint inhibitors? *Eur Heart J* 2021; 42: 1632–1635.
47. de Wit S, de Boer RA. From studying heart disease and cancer simultaneously to reverse cardio-oncology. *Circulation* 2021; 144: 93–95.
48. Michel L, Helfrich I, Hendgen-Cotta UB, et al. Targeting early stages of cardiotoxicity from anti-PD1 immune checkpoint inhibitor therapy. *Eur Heart J* 2021; ehab430.
49. Lehmann LH, Cautela J, Palaskas N, et al. Clinical strategy for the diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: a narrative review. *JAMA Cardiol* 2021; 6: 1329–1337.
50. de Boer RA, Hulot J-S, Tocchetti CG, et al. Common mechanistic pathways in cancer and heart failure. A scientific roadmap on behalf of the Translational Research Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 2272–2289.
51. Zannad F, Colter G, Alonso Garcia A, et al. What can heart failure trialists learn from oncology trialists? *Eur Heart J* 2021; 42: 2373–2383.
52. Bauersachs J. Heart failure drug treatment: the fantastic four. *Eur Heart J* 2021; 42: 681–683.
53. McMurray JJV, Packer M. How should we sequence the treatments for heart failure and a reduced ejection fraction? a redefinition of evidence-based medicine. *Circulation* 2021; 143: 875–877.
54. Rosano GMC, Moura B, Metra M, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 872–881.
55. Porcher R, Desguerre I, Amthor H, et al. Association between prophylactic angiotensin-converting enzyme inhibitors and overall survival in Duchenne muscular dystrophy-analysis of registry data. *Eur Heart J* 2021; 42: 1976–1984.
56. Bhatt AS, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Effect of sacubitril/valsartan vs. enalapril on changes in heart failure therapies over time: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 1518–1524.
57. Tsutsui H, Momomura SI, Saito Y, Ito H, Yamamoto K, Sakata Y, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in Japanese patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction-results from the PARALLEL-HF study. *Circ J* 2021; 85: 584–594.
58. Proudfoot C, Studer R, Rajput T, et al. Real-world effectiveness and safety of sacubitril/valsartan in heart failure: a systematic review. *Int J Cardiol* 2021; 331: 164–171.
59. Giovannazzo S, Carmisciano L, Toma M, et al. Sacubitril/valsartan in real-life European patients with heart failure and reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 3547–3556.
60. Volpe M, Bauersachs J, Bayes-Genis A, et al. Sacubitril/valsartan for the management of heart failure: a perspective viewpoint on current evidence. *Int J Cardiol* 2021; 327: 138–145.
61. Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, et al. Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2021; 42: 3741–3752.
62. Felker GM, Butler J, Ibrahim NE, et al. Implantable cardioverter-defibrillator eligibility after initiation of sacubitril/valsartan in chronic heart failure: insights from PROVE-HF. *Circulation* 2021; 144: 180–182.
63. Docherty KF, Campbell RT, Brooksbank KJM, et al. Effect of neprilysin inhibition on left ventricular remodeling in patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction late after myocardial infarction. *Circulation* 2021; 144: 199–209.
64. Docherty KF, Campbell RT, Brooksbank KJM, et al. Rationale and methods of a randomized trial evaluating the effect of neprilysin inhibition on left ventricular remodelling. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 129–138.
65. Jering KS, Claggett B, Pfeffer MA, et al. Prospective ARNI vs. ACE inhibitor trial to Determine Superiority in reducing heart failure Events after Myocardial Infarction (PARADISE-MI): design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 1040–1048.
66. Shah SJ, Cowie MR, Wachter R, al. Baseline characteristics of patients in the PARALLAX trial: insights into quality of life and exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 1541–1551.
67. Spertus JA. Quality of life in EMPEROR-Reduced: emphasizing what is important to patients while identifying strategies to support more patient-centered care. *Eur Heart J* 2021; 42: 1213–1215.
68. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. *Circulation* 2020; 141: 90–99.
69. Butler J, Anker SD, Filippatos G, et al. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2021; 42: 1203–1212.
70. Abraham WT, Lindenfeld J, Ponikowski P, et al. Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes. *Eur Heart J* 2021; 42: 700–710.
71. Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, et al. Effect of dapagliflozin in patients with HFpEF treated with sacubitril/valsartan: the DAPA-HF trial. *JACC Heart Fail* 2020; 8: 811–818.
72. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure

- and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2021; 42: 671–680.
73. Lam CSP, Ferreira JP, Pfarr E, Sim D, Tsutsui H, Anker SD, et al. Regional and ethnic influences on the response to empagliflozin in patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2021; 42: 4442–4451.
 74. Inzucchi SE, Docherty KF, Køber L, et al. Dapagliflozin and the incidence of type 2 diabetes in patients with heart failure and reduced ejection fraction: an exploratory analysis from DAPA-HF. *Diabetes Care* 2021; 44: 586–594.
 75. McMurray JJV, Solomon SD, Docherty KF, Jhund PS. The Dapagliflozin and Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF) in context. *Eur Heart J* 2021; 42: 1199–1202.
 76. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 385: 1451–1461.
 77. Anker SD, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of the effects of sodium–glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 1279–1287.
 78. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 1217–1225.
 79. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med* 2021; 384: 117–128.
 80. Tromp J, Ponikowski P, Salsali A, et al. Sodium–glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 826–834.
 81. Heerspink HJL, Sjostrom CD, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2021; 42: 1216–1227.
 82. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021; 384: 129–139.
 83. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J* 2021; 42: 152–161.
 84. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385: 2252–2263.
 85. Cleland JGF, Ferreira JP, Mariotoni B, et al. The effect of spironolactone on cardiovascular function and markers of fibrosis in people at increased risk of developing heart failure: the heart ‘OMics’ in AGEing (HOMAGE) randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2021; 42: 684–696.
 86. Ponikowski P, Alemayehu W, Oto A, et al. Vericiguat in patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA trial. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 1300–1312.
 87. Voors AA, Mulder H, Reyes E, et al. Renal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFrEF) trial. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 1313–1321.
 88. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Effect of ejection fraction on clinical outcomes in patients treated with omeamtiv mecarbil in GALACTIC-HF. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 97–108.
 89. Jankowska EA, Kirwan BA, Kosiborod M, Butler J, Anker SD, McDonagh T, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in iron-deficient patients with acute heart failure: the results of the AFFIRM-AHF study. *Eur Heart J* 2021; 42: 3011–3020.
 90. Martens P, Dupont M, Dauw J, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on cardiac reverse remodelling following cardiac resynchronization therapy—the IRON-CRT trial. *Eur Heart J* 2021; ehab411.
 91. Tkaczyszyn M, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency contributes to resistance to endogenous erythropoietin in anaemic heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 1677–1686.
 92. Täubel J, Hauke W, Rump S, et al. Novel antisense therapy targeting micro-RNA-132 in patients with heart failure: results of a first-in-human Phase 1b randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2021; 42: 178–188.
 93. Devaux Y, Badimon L. CDR132L: another brick in the wall towards the use of miRNAs to treat cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2021; 42: 202–204.
 94. Baker AH, Giacca M. Antagonism of miRNA in heart failure: first evidence in human. *Eur Heart J* 2021; 42: 189–191.
 95. Hazebroek MR, Henkens MTHM, Raafs AG, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in adult patients with idiopathic chronic cardiomyopathy and cardiac parvovirus B19 persistence: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 302–309.
 96. Brignole M, Pentimalli F, Palmisano P, et al. AV junction ablation and cardiac resynchronization for patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS: the APAF-CRT mortality trial. *Eur Heart J* 2021; 42: 4731–4739.
 97. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2021: euab232.
 98. Mullens W, Auricchio A, Martens P, et al. Optimized implementation of cardiac resynchronization therapy: a call for action for referral and optimization of care: A joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 2349–2369.
 99. Schrage B, Lund LH, Melin M, Benson L, et al. Cardiac resynchronization therapy with or without defibrillator in patients with heart failure. *Europace* 2021: euab233.
 100. 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. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021; 162: e183–e353.
 101. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2021: ehab395.
 102. Coats AJS, Anker SD, Baumbach A, et al. The management of secondary mitral regurgitation in patients with heart failure: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Percutaneous
 103. Mack MJ, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. 3-year outcomes of transcatheter mitral valve repair in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 1029–1040.
 104. Kar S, Mack MJ, Lindenfeld J, et al. Relationship between residual mitral regurgitation and clinical and quality-of-life outcomes after transcatheter and medical treatments in heart failure: COAPT trial. *Circulation* 2021; 144: 426–437.
 105. Gertz ZM, Herrmann HC, Lim DS, et al. Implications of atrial fibrillation on the mechanisms of mitral regurgitation and response to MitraClip in the COAPT trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2021; 14: e010300.
 106. Lung B, Messika-Zeitoun D, Boutitie F, et al. Characteristics and outcome of COAPT-eligible patients in the MITRA-FR trial. *Circulation* 2020; 142: 2482–2484.
 107. Lindenfeld J, Abraham WT, Grayburn PA, et al. Association of effective regurgitation orifice area to left ventricular end-diastolic volume ratio with transcatheter mitral valve repair outcomes: a secondary analysis of the COAPT trial. *JAMA Cardiol* 2021; 6: 427–436.
 108. Lindenfeld J, Zile MR, Desai AS, et al. Haemodynamic-guided management of heart failure (GUIDE-HF): a randomised controlled trial. *Lancet* 2021; 398: 991–1001.
 109. Bekfani T, Fudim M, Cleland JGF, Jorbenadze A, von Haehling S, Lorber A, et al. A current and future outlook on upcoming technologies in remote monitoring of patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 175–185.
 110. Bozkurt B, Fonarow GC, Goldberg LR, et al. Cardiac rehabilitation for patients with heart failure: JACC expert panel. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 1454–1469.
 111. Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan P, Pastva AM, Mentz RJ, Reeves GR, et al. Physical rehabilitation for older patients hospitalized for heart failure. *N Engl J Med* 2021; 385: 203–216.
 112. Harrison SL, Buckley BJR, Rivera-Caravaca JM, et al. Cardiovascular risk factors, cardiovascular disease, and COVID-19: an umbrella review of systematic reviews. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2021; 7: 330–339.
 113. Yoo J, Grewal P, Hotelling J, S, et al. Admission NT-proBNP and outcomes in patients without history of heart failure hospitalized with COVID-19. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 4278–4287.
 114. Garg A, Seeliger B, Derda AA, et al. Circulating cardiovascular micro-RNAs in critically ill COVID-19 patients. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 468–475.
 115. Charman SJ, Velicki L, Okwose NC, et al. Insights into heart failure hospitalizations, management, and services during and beyond COVID-19. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 175–182.
 116. Butt JH, Fosbøl EL, Gerds TA, et al. All-cause mortality and location of death in patients with established cardiovascular disease before, during, and after the COVID-19 lockdown: a Danish Nationwide Cohort Study. *Eur Heart J* 2021; 42: 1516–1523.
 117. Bauer A, Schreinlechner M, Sappeler N, et al. Discontinuation versus continuation of renin-angiotensin-system inhibitors in COVID-19 (ACEI-COVID): a prospective, parallel group, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 863–872.
 118. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros ESPGM, et al. Effect of discontinuing vs continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on days alive and out of the hospital in patients admitted with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 325: 254–264.
 119. Cohen JB, Hanff TC, William P, et al. Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 275–284.
 120. Kosiborod MN, Esterline R, Furtado RHM, et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 586–594.
 121. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis with COVID-19 mRNA vaccines. *Circulation* 2021; 144: 471–484.
 122. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; 397: 220–232.
 123. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from COVID-19 infection. *JAMA Cardiol* 2021; 6: 116–118.
 124. Clark DE, Parikh A, Dendy JM, et al. COVID-19 myocardial pathology evaluation in athletes with cardiac magnetic resonance (COMPETE CMR). *Circulation* 2021; 143: 609–612.
 125. Martinez MW, Tucker AM, Bloom OJ, et al. Prevalence of inflammatory heart disease among professional athletes with prior COVID-19 infection who received systematic return-to-play cardiac screening. *JAMA Cardiol* 2021; 6: 745–752.
 126. Kawakami R, Sakamoto A, Kawai K, et al. Pathological evidence for SARS-CoV-2 as a cause of myocarditis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 314–325.
 127. 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.

Pulmonary vascular remodeling and right ventricular adaptation in precapillary pulmonary hypertension

Györgyi Csósza, Balázs Csoma, Zsolt Rozgonyi, György Losonczy, Veronika Müller, Zsófia Lázár, Kristóf Karlócai

Dept. Pulmonology, Semmelweis University, Budapest, Hungary

Correspondence:
Györgyi Csósza MD, e-mail: csosza.gyorgyi@med.semmelweis-univ.hu

Background: In precapillary pulmonary hypertension (PH) as pulmonary arterial hypertension (PAH), chronic thromboembolic PH (CTEPH) and PH due to hypoxia and lung disease (HPH) the different pathomechanisms of vascular remodeling result in different right ventricular (RV) adaptation. Routine clinical factors which could predict vascular remodeling are lacking.

Purpose: Our aim was to investigate the differences in parameters of pulmonary vascular remodeling and RV adaptation in subgroups of precapillary PH and to correlate the severity of PH with these parameters.

Methods: Fifty-one patients (age 57 ± 15 years) with precapillary PH (PAH N=18, CTEPH N=15, HPH N=18;) underwent right heart catheterization (RHC) and results of RHC, echocardiography and laboratory tests were analyzed retrospectively.

Results: The majority of parameters did not show difference among PH groups, but diastolic PAP was higher in PAH than in CTEPH and HPH ($p < 0.05$) and RV outflow tract velocity time integral (RVOT VTI) and RV stroke work index were increased in PAH compared to HPH ($p < 0.05$). Pulmonary vascular resistance (PVR) showed a significant relation to pulmonary arterial compliance (PAC) in the total cohort ($p < 0.05$, $r = -0.661$) and in all subgroups (PAH $p < 0.05$, $r = -0.70$; CTEPH $p < 0.05$, $r = -0.525$; HPH $p < 0.05$, $r = -0.793$). In PAH, all parameters including RVOT VTI and acceleration time (AT), tricuspid annular plane systolic excursion, RV diameter and right atrial area showed correlations with PVR. In the HPH group, only RVOT AT had a correlation with PVR, but no parameters in the CTEPH group showed a relationship to other factors.

Conclusion: In precapillary PH the different degree of RV adaptation in the subgroups is shown by RVSWI as an invasive parameter. The severity of PH is related to PAC in precapillary PH. Some parameters can better characterize the severity of vascular and cardiac changes in PAH than in CTEPH or HPH.

Keywords: precapillary pulmonary hypertension, right ventricular adaptation, arterial remodeling, pulmonary vascular compliance, right ventricular stroke work index

Introduction

In healthy subjects, the pulmonary circulation is a low pressure circulatory system even in wide range of flow. The traditional upper limit of normal mean pulmonary arterial pressure (mPAP) is 25 mmHg. In this low resistant system, under normal condition the right ventricle works against low afterload with low stroke work (1). Precapillary pulmonary hypertension (PH) is a progressive disease. The new proposal for the definition of pulmonary arterial hypertension (PAH) during the 6th World Symposium in 2019 (3) which is expected to be included in the new guideline in the near future, places great emphasis on vascular resistance (PVR) and right ventricular stroke work index (RVSWI), as PVR and RVSWI best characterize the prognosis.

We believe that the parameters that best show the prognosis are most needed during follow-up. Therefore, we searched in our own patient database to see if PVR and RVSWI can separate PH groups of different etiologies and whether they can be replaced by more readily available echocardiographic parameters. Within precapillary PH, the most important groups in addition to PAH are chronic thromboembolic PH (CTEPH) and pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia (HPH) (2).

Pathophysiological abnormalities and morphologic changes of the pulmonary arteries are not uniform in precapillary PH subgroups with different etiologies. In PAH, the primary mechanism is the remodeling of the pulmonary artery wall and development of plexiform lesions that result in lumen narrowing and stiffening of the arterial wall. These abnormalities, together with the development of in situ thrombus formation increase PVR (1, 4, 5). In HPH the rise of pulmonary pressure is multifactorial. These include structural damage of the lung parenchyma and the vascular bed, chronic hypoxia-induced vasoconstriction (6, 7) and remodeling, stiffening of both distal and proximal, large arteries via extensive extracellular matrix deposition and wall thickening (4), all factors playing major roles in the PVR shift. In CTEPH, the thromboembolic process direct leads to vessel narrowing followed by secondary vascular remodeling due to neurohumoral activation (7, 8, 9) both increase PVR. The extent and homogeneity of vascular remodeling vary in these subgroups of precapillary PH. In the everyday clinical practice there are few options to characterize the degree of pathological alterations in pulmonary arteries. Pulmonary angiography can be used to examine the narrowing or occlusion of arterial lumen, while PVR is a routinely used hemodynamic parameter to characterize the total vascular resistance of the pulmonary circulation. RVSWI measured by right heart catheterization represents a promising index for right ventricular function.

Other parameters such as reduced pulmonary arterial compliance (PAC), elevated pulmonary arterial stiff-

ness (4, 10, 11) increased pulse pressure (PP), fractional pulse pressure (PPf) (12) could provide additional insights that may further characterize pulmonary arterial function.

Furthermore, it can be speculated that vascular remodeling due to various underlying mechanisms may result in different patterns of right ventricular adaptation in the PH subgroups. In addition, the varying age of patients, the different course of the disease and the difference in neurohumoral and metabolic processes in the groups can also influence PH characteristics (13, 14). HPH and CTEPH patients are generally older and have more comorbidities than the PAH population. Indeed in CTEPH and in idiopathic PAH (IPAH) in the study of *Reesink et al.* (8) and *van Wolferen et al.* (15) there was no reduction in right ventricular ejection fraction and stroke volume as assessed by MRI. A metaanalysis from *Delcroix et al.* (12) confirmed that PAP and cardiac index were lower, but PVR was similar in CTEPH and IPAH. On the contrary, Wang et al. proved a less pronounced elevation in PVR and less obvious RV morphological changes in HPH when compared to PAH because of higher degree of adaptation (16).

Thus, in the current study, our aim was to investigate the differences in indicative parameters of pulmonary vascular remodeling and right ventricular adaptation in subgroups of precapillary PH of different etiologies and to explore the correlation of PVR as the main parameter relating to the severity of PH to other parameters and to determine the role of RVSWI as measure of right ventricular function in characterization the severity of vascular remodeling and right ventricular dysfunctions in PH.

Materials and Methods

Subjects and study design

Fifty-one patients with precapillary PH were enrolled into the study who underwent right heart catheterization (RHC) for diagnosing PH or repeated RHC for re-evaluation the severity at the Cardiopulmonary Unit, Department of Pulmonology, Semmelweis University, Budapest Hungary, between January 2020 and December 2021. Patients underwent detailed examinations (recording of medical history, echocardiography, lung function test, pulmonary HRCT, angio-CT, lung perfusion scans, blood tests, and determination of functional class). The classic PAH definition was used (mPAP \geq 25 mmHg). We could classify them to clinical subgroups according to current guideline (2): 18 patients into PAH group (IPAH N=15, PH associated to portal hypertension N=1, drug-induced N=1, hereditary N=1), 15 patients had CTEPH and 18 cases corresponded to HPH (interstitial lung disease N=10, chronic obstructive pulmonary disease N=8). We retrospectively analyzed results of RHC, echocardiography and laboratory tests. RHC was performed in all of our

TABLE 1. Patient characteristics

	All PH	PAH	CTEPH	HPH	p-value
Number	51	18	15	18	
Sex, male/female N	23/28	7/11	8/7	8/10	0.59
Age, years	57±15	48±15	61±13	64±11*	<0.05
BSA, kg/m ²	1.9±0.2	1.9±0.2	2.0±0.3	1.9±0.2	0.26
Blood tests					
pH	7.42±0.04	7.41±0.03	7.43±0.07	7.41±0.04	0.40
PaO ₂ , mmHg	59.9±11.8	65.2±12.9	63.7±8.7	50.3±5.1 ^{####}	<0.001
PaCO ₂ , mmHg	33.5±5.9	32.6±3.9	30.1±5.1	50.3±5.137,1±6.6 ^{####}	<0.01
NTproBNP, pg/ml	1655 (591–3331)	1119 (202–1992)	1665 (789–3460)	2647 (703–3838)	0.09
Functional class					
I	1	1	0	0	0.18
II	17	8	7	2	
III	30	9	8	13	
IV	3	0	0	3	
Major comorbidity (more than one per patient)					
Number	20	5	9	12	
Hypertension (syst)	13	2	5	6	
Lives cirrhosis	1	1	0	0	
Neurofibromatosis	1	1	0	0	
Diabetes mellitus	6	0	3	3	
Atrial fibrillation	4	0	2	2	
Malignancy	1	0	1	1	
Chronic renal failure	5	0	3	2	

Data are presented as mean ± standard deviation or median (IQR). PH subgroups were analysed using ANOVA, Kruskal-Wallis, Chi-square and Fisher-exact tests. WHO functional classes were grouped as I-II and III-IV before analysis. *p<0.05, ***p<0.0001 vs. PAH; ##p<0.01, ####p<0.0001 vs. CTEPH. BSA: body surface area CTEPH: chronic thromboembolic PH, HPH: PH due to lung disease, N: number, NT-proBNP: N-terminal pro B-type natriuretic peptide, PaO₂/CO₂: arterial partial pressure of O₂/CO₂, PAH: pulmonary arterial hypertension, PH: pulmonary hypertension

cases. In 39 new patients, diagnostic catheterization was used during evaluation. In 12 other cases (PAH N=8, HPH N=3, CTEPH N=1) the condition, the potential PAH-progression was monitored through repeated hemodynamic test. This latter group was on specific vasodilator treatment. PAH patients received specific pulmonary vasodilator monotherapy or combination therapy (2 patients with oral combination therapy as phosphodiesterase-5 inhibitor, endothelin receptor antagonist, 6 patients with triple combination of phosphodiesterase-5 inhibitor, endothelin receptor antagonist and prostacyclin analogue). Specific pulmonary vasodilator drugs were taken for an off-label use in patients with HPH with severe hemodynamic alteration and out-of-proportion exercise limitation as bridge to lung transplantation. The single CTEPH patient in the re-evaluation group was on pulmonary vasodilator monotherapy (phosphodiesterase-5 inhibitor) due to inoperable CTEPH.

Comorbidities were common, occurring in 5 cases in the PAH group, in 9 cases in the CTEPH group and in 12 cases in the HPH group (Table 1).

Measurements of invasive and non-invasive parameters

Right heart catheterization: During RHC the routine parameters were registered including right atrial pressure, right ventricular pressure, PAP, PCWP. Cardiac output (CO) was measured with thermodilution method, mixed venous oxygen saturation (SvO₂) was determined from pulmonary artery blood sample. In PAH, vasoreactivity tests were done with intravenous iloprost for 15 minutes in 4 ng/kg/min dosage. Furthermore, the stroke volume (SV=CO/heart rate), stroke volume index (SVI=SV/body surface area), pulmonary vascular resistance (PVR=(mean PAP-PCWP)/CO) and the cardiac index (CI=CO/body surface area) were calculated (2). Additional parameters were determined to assess the severity of pulmonary arterial remodeling and systolic right ventricle function including pulmonary arterial compliance (PAC=SV/[systolic PAP – diastolic PAP];) (11), pulse pressure (PP=sPAP-dPAP), fractional pulse pressure (PPf=PP/mPAP) (17), right ventricular stroke work index (RVSWI= (mean PAP – right atrial pressure) x SVI x 0.0136) (18).

TABLE 2. Hemodynamic and echocardiographic parameters in PH groups

	All PH (N=51)	PAH (N=18)	CTEPH (N=15)	HPH (N=18)	P-value
Hemodynamic parameters					
sPAP, mmHg	76.9±14.8	80.7±16.8	78.9±12.5	71.5±13.5	0.11
mPAP, mmHg	50.2±9.6	54.4±11.2	49.7±7.6	46.6±8	0.06
dPAP, mmHg	34±9	38.6±8.8	31.5±6.7*	31.5±9.5*	<0.05
RAP, mmHg	10 (6–16)	9.5 (8–15)	9 (6–18)	12 (4–17)	0.89
PCWP, mmHg	10.6±3.9	10.4±3.5	9.8±6.4	11.5±4.6	0.56
PP, mmHg	42.6±12.1	42.2±12.9	47.4±11.3	39.3±11.5	0.20
PPf	0.87±0.22	0.77±0.2	0.96±0.2	0.87±0.22	0.06
SV, mL/beat	28.1±8.4	57.1±14.5	56.3±17.2	48.1±16.6	0.80
CI, L/min/m ²	2.1 (1.9–2.6)	2.2 (2.0–2.6)	2.0 (1.9–2.9)	2.1 (1.9–2.6)	0.70
PVR, Wood Unit	10.2±4.2	10.3±4	10.6±4.2	9.6±4.6	0.64
PAC, mL/mmHg	1.3 (1.0–1.6)	1.3 (1.1–1.8)	1.2 (1.0–1.5)	1.2 (0.9–1.7)	0.48
RVSWI, g/m ² /beat	14.9±6.4	18.2±7.3	14.5±5.4	12.1±4.9*	<0.05
Echocardiographic parameters					
sPAP, mmHg	72±19	73.6±23.4	74.2±16	69.4±17.8	0.67
Pgr, mmHg	62.1±19.4	69.5±29	64.5±15.5	58.7±18.4	0.51
RV, mm	38 (34–47)	40.5 (33–49)	36 (34–42)	39 (35–47)	0.64
TAPSE, mm	17.9±4.8	18±5.5	18.7±4.9	17.1±4	0.70
RA area, cm ²	24.6 (18.2–32.0)	24.3 (17.6–36.0)	29.5 (20.8–41.0)	23.0 (19.9–32.0)	0.43
RVOT VTI, cm	10.9±3.7	12.2±3.8	10.9±2.7	9.5±4.2*	<0.05
RVOT AT, msec	81.5±30.8	87.4±36.7	74.5±23.5	81.9±30.8	0.55

Data are presented as mean ± standard deviation or median (IQR). Groups were compared with ANOVA and Kruskal–Wallis test. *p<0.05 vs. PAH
 CI: cardiac index, CTEPH: chronic thromboembolic PH, HPH: PH due to lung disease, PH: pulmonary hypertension, PAH: pulmonary arterial hypertension, PAC: pulmonary artery compliance, PH: pulmonary hypertension, s/m/dPAP: systolic/mean/diastolic pulmonary artery pressure, PCWP: pulmonary capillary wedge pressure, Pgr: pressure gradient, PP: pulse pressure, PPf: fractional pulse pressure, PVR: pulmonary vascular resistance, RA: right atrium, RAP: right atrial pressure, RV: right ventricle, RV: right ventricular, RVOT AT/VTI: right ventricular outflow tract acceleration time/velocity time integral, RVSWI: right ventricular stroke work index, SV: stroke volume, TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion

Echocardiography

Echocardiography was performed with Mindray DC-70 X-Insight instrument (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Shenzhen, China). RA measurements were assessed in the apical 4-chamber view. RA area was estimated by planimetry at the end of ventricular systole (largest volume), tracing from the lateral aspect of the tricuspid annulus to the septal aspect, excluding the area between the leaflets and annulus, after the RA endocardium. The RV dimension was measured from a right ventricle-focused apical four-chamber view at the end of the diastole. TAPSE was acquired by placing an M-mode cursor through the tricuspid lateral annulus and measuring the amount of longitudinal motion of the annulus at peak systole in the apical 4 chamber view. Right ventricular outflow tract velocity time integral (RVOT VTI), right ventricular outflow tract acceleration time (RVOT AT) and ejection time (RVOT ET) was measured on pulsed wave tracings in parasternal short axis view at the aortic level. From the apical 4 chamber peak velocity TR tracings we calculated the right atrial-right ventricular pressure gradient to better characterize the hemodynamic state. To calculate the pulmo-

nary arterial systolic pressure, we added the right atrial pressure to the pressure gradient according to the ASE recommendation based on the size and the change in respiration of the inferior vena cava (2, 19).

Blood tests

N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NTproBNP) concentration and arterial blood gases were measured.

Statistical analysis

Subject characteristics are expressed as mean ± standard deviation (SD) or median (interquartile range, IQR), and were assessed using ANOVA or *Kruskal-Wallis* tests, depending on the distribution of the variable. For multiple comparisons, the significance values were adjusted by the Bonferroni correction. Categorical variables were compared with Chi-square or Fisher-exact test as appropriate. We used Spearman correlation to examine the relationship between hemodynamic and echocardiographic parameters. Probability values <0.05 were considered significant. Data analysis was carried out by IBM SPSS Statistics software system for Windows, version 27 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

TABLE 3. Correlation analysis between PVR and echocardiographic parameters

	All PH		PAH		CTEPH		HPH	
	R	p	R	p	R	p	R	p
RVOT VTI, cm	-0.25	0.07	-0.61	<0.05	-0.31	0.26	0.16	0.53
RVOT AT, msec	-0.37	<0.05	-0.52	<0.05	-0.12	0.66	-0.58	0.01
RV, mm	0.14	0.30	-0.58	<0.05	-0.40	0.13	0.11	0.65
RAA, cm ²	0.24	-0.34	0.71	<0.05	0.26	0.35	0.22	0.35
TAPSE, mm	-0.34	<0.05	-0.72	<0.05	-0.44	0.13	-0.06	0.78

Data were analyzed with Spearman correlation, and correlation coefficients are shown. Significant correlations are highlighted in bold. CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, HPH: pulmonary hypertension due to lung disease, PAH: pulmonary arterial hypertension, RAA: right atrial area, RV: right ventricular, RVOT AT: right ventricular outflow tract acceleration time, RVOT VTI: right ventricular outflow tract velocity time integral, TAPSE: tricuspid annular plain systolic excursion

Results

Subject characteristics

There was no difference in gender ratio, body surface area among PH subgroups, but patients with PAH were younger than HPH patients. Hypoxemia was more pronounced in patient with HPH, who also presented hypercapnia with unchanged pH vs. the other groups. There was no difference in NTproBNP level or functional capacity among the groups (Table 1). RHC indicated moderate to-severe increases of mPAP and PVR parallel with decreased cardiac index in the whole population (Table 2). Vasoreactivity was not observed in any PAH patient.

Comparison of hemodynamic and right ventricular parameters in different PH subgroups

Hemodynamic parameters characterizing the severity of pulmonary hypertension such as PVR, mPAP and CI did not show a difference among the 3 subgroups (Table 2) but dPAP was significantly higher in PAH than in CTEPH and HPH (p<0.05). Hemodynamic parameters as PAC and PPf, which characterize the degree of pulmonary arterial remodeling did not differ either among in different PH subgroups (all p>0.05). Interestingly, RVOT VTI and RVSWI, measures of RV function and adaptation, were reduced in HPH compared to patients with PAH or CTEPH (p<0.05), but other right heart parameters (RV diameter, RA area, TAPSE, RVOT AT) remained similar in the subgroups.

ters as PAC and PPf, which characterize the degree of pulmonary arterial remodeling did not differ either among in different PH subgroups (all p>0.05). Interestingly, RVOT VTI and RVSWI, measures of RV function and adaptation, were reduced in HPH compared to patients with PAH or CTEPH (p<0.05), but other right heart parameters (RV diameter, RA area, TAPSE, RVOT AT) remained similar in the subgroups.

The relationship between PVR and hemodynamic parameters of arterial remodeling

We examined the relationship between the severity of pulmonary circulation damage i.e. PVR and other parameters which characterize the degree of arterial remodeling such as PAC and PPf. PVR showed an inverse, hyperbolic correlation to PAC in the total cohort (p<0.05, r=-0.661). A significant relationship was also detected in the separate subgroups (PAH p<0.05, r=-0.7; CTEPH p<0.05, r=-0.525; HPH p<0.05, r=-0.793). PPf, which is related to the severity of arterial remodeling and pulse wave propagation, did not show relationship with PVR (p=0.22, r=-0.171) (Figure 1).

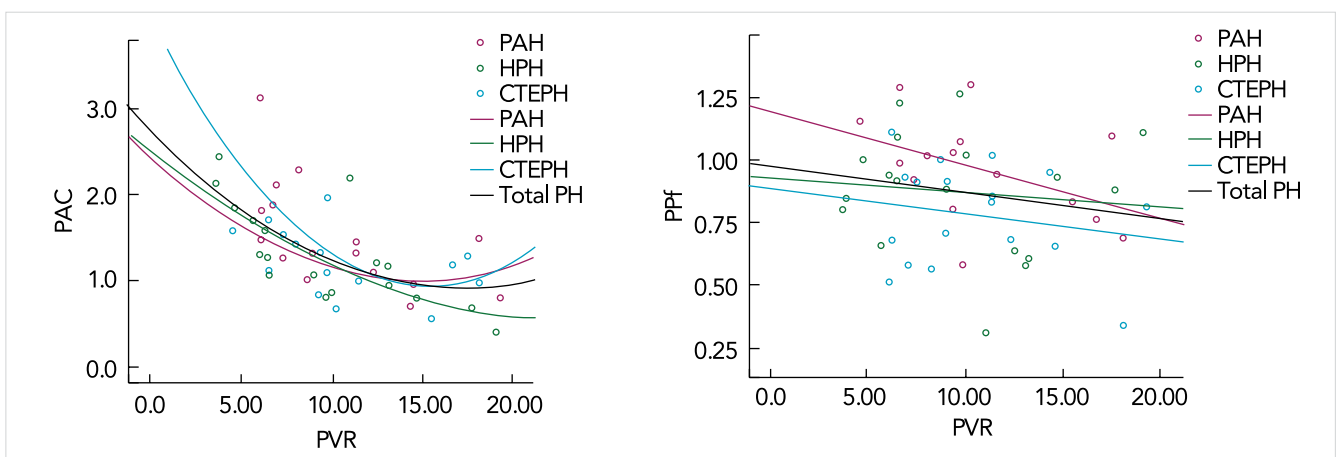


FIGURE 1. Left: inverse, hyperbolic correlation between PAC and PVR (p<0.05, r=-0.661). Correlation data for the subgroups are in the results. Right: no correlation between PPf and PVR in precapillary PH groups (p=0.22, r=-0.171). CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, HPH: pulmonary hypertension due to lung disease, PAH: pulmonary arterial hypertension, PAC: pulmonary arterial compliance, PPf: fractional pulse pressure, PVR: pulmonary vascular resistance

The relationship between PVR and echocardiographic parameters of right ventricular adaptation

In the whole population, PVR showed a significant correlation to RVOT AT, TAPSE and Pgr, but there was no relationship with RVOT VTI, RV diameter or RA area. Examining PH subgroups of different etiologies separately, in PAH all parameters including RVOT VTI, AT, TAPSE, RV diameter and RA area showed correlations with PVR. In the HPH group, only RVOT AT had a significant correlation with PVR, but no parameters in the CTEPH group showed a significant relationship (Table 3).

Discussion

Pulmonary vasculopathy

Precapillary PH is a progressive disease. Progression is primarily determined by the degree of vascular pathological disorders, such as arterial remodeling, obstruction of arterial branches and damage of the vascular bed. In different precapillary PH groups the vascular alterations can be evaluated more accurately by PVR, as well as by the use of some further calculated invasive parameters, such as PAC (12). Changes in PAC in PH depend on a number of factors, including pressure in pulmonary arteries and elasticity of the arterial wall. The amount of elastin fibers and collagen, pathological disorders in the distal and proximal pulmonary arteries (4, 11), the presence of thrombi and the total cross-sectional diameter of arteries influence the elasticity. An inverse, hyperbolic relationship between PVR and total PAC in PAH and CTEPH is well-known, but relatively little is known about HPH in this regard (20, 21). Raui-Caro and co-workers previously described this hyperbolic relationship between PVR and PAC in PAH and CTEPH patients and they found that CTEPH enhanced RV afterload, as compared to PAH, by increasing the hemodynamic parameters related to the pulsatile load (22).

In the current study, we describe how PVR correlates with the invasively measured PAC in a mixed group of patients with precapillary PH. PVR showed in our data also an inverse, hyperbolic correlation to PAC in the total cohort, but as a new result, our data also confirmed a significant relationship in all the subgroups, including HPH (Figure 1). However, we did not find a significant difference in PAC between PH subgroups. Thus it appears to be a good indicator of the severity of vascular remodeling, but not a valuable enough parameter to assess specific etiological differences of vascular abnormalities. We also calculated the correlation between PVR and some echocardiographic parameters of right ventricular functions in different PH groups. Such a link could only be justified in the PAH group.

Pressure wave propagation and RV adaptation

In pulmonary arteries, pressure wave propagation and wave reflection also vary in accordance with different

pathological backgrounds. In CTEPH, the presence of proximal thrombi causes early pulse reflection and increased pulmonary pressure waves. The function and stiffening of large pulmonary arteries can be characterized by PP and PPf (12). PPf is known to be significantly higher in CTEPH than in PAH (17). In HPH, due to chronic hypoxia, remodeling and stiffening can be detected in both distal and proximal pulmonary arteries. It can be presumed that this causes a difference in wave propagation in pulmonary arteries in the different subgroups but there are limited data on the hemodynamic effects of the involvement of large pulmonary arteries in HPH. In our study, PPf values were higher in CTEPH and HPH than in PAH with a trend for significance due to limited sample size. Hence, RV adaptation varies from patient to patient, depending not only from the severity of PVR increase, but also being influenced by several other factors, including etiology. Understanding these mechanisms is crucial, as this significantly determines the life expectancy of patients. Evaluation of RV adaptation is not a simple task. Although the gold standard for measuring volumetric and functional right ventricular Parameters is cardiac MRI, this test requires specialized equipment and medical staff, consequently limiting the access. On the other hand, the widely available echocardiographic parameters can routinely be used – even bedside – to follow right ventricular dysfunction. Some of these parameters play significant role in the risk stratification and management of therapy (2, 23, 24) and have a correlation with hemodynamic parameters (25). Little has been known about the differences in certain echocardiographic parameters in right ventricular adaptation in PH groups of various etiologies.

In this regard we could not prove any alterations in the routinely used parameters among different pre-capillary PH groups (Table 2). Analyzing the relationship between right ventricular parameters and the severity of PH in the total patient population and in all subgroups, the ventriculo-atrial pressure gradient (Pgr) calculated from TR maximal velocity showed a significant correlation with PVR. Interestingly only in PAH but not in CTEPH and HPH. Several further right heart parameters also presented a significant correlation with PVR. This discrepancy can be explained by the presence of other factors in CTEPH and HPH including age and comorbidities, which can also affect right heart function. Based on all of this, Pgr may well characterize the severity of PVR in precapillary PH in general, while in PAH, on the other hand, changes in the right ventricular parameters can follow the progression of the disease much better than in other subgroups.

Right ventricle stroke work index (RVSWI)

In addition to imaging studies, certain measured and calculated hemodynamic parameters are also used for the evaluation of right ventricular adaptation. RVSWI is

a hemodynamic index for characterization of RV systolic function and RV work, which depend not only from RV morphology, but is also influenced by hemodynamic changes and the metabolic state of myocardium. Early studies confirmed the prognostic value of this parameter i.e. lower RVSWI was significantly associated with death or readmission due to heart failure (HF) in patients with PAH and CTEPH (18).

Within our PH group with similar hemodynamic severity and with similar right ventricular function and volumes, RVSWI was significantly lower in HPH than in PAH. We were able to state a new finding that low RVSWI in the HPH group was a sign of a worse prognosis. Between CTEPH and HPH RVSWI difference did not reach the level of significance. The true clinical relevance of this difference is questionable, but based on these findings, differences in right ventricular functional adaptation in HPH can be assumed. However, the long-term prognostic role of RVSWI in the different subgroups of precapillary PH needs further evaluation.

Conclusion

Most hemodynamic and echocardiographic parameters were similar in PH subgroups with different etiologies. The severity of PH as measured by PVR is related to the calculated pulmonary arterial compliance not only in PAH and CTEPH, but also in HPH, thus, this association is independent of the pathomechanism of vascular abnormalities. Furthermore, PVR shows an association to right ventricular functional parameters as measured by echocardiography only in patients with PAH. The different degree of right ventricular adaptation in the various subgroups of PH is shown by an invasive parameter, RVSWI.

Declaration of interest

The authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

References

1. Peacock AJ, Naeije R, Rubin LJ. Pulmonary Circulation: Diseases and Their Treatment 2016. CRC Press.
2. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2016 Jan 1; 37(1): 67–119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
3. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hyper-

4. Wang Z, Chesler NC. Pulmonary vascular wall stiffness: An important contributor to the increased right ventricular afterload with pulmonary hypertension. Pulm Circ 2011 Apr-Jun; 1(2): 212–23. <https://doi.org/10.4103/2045-8932.83453>
5. Tuder RM. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. Cell Tissue Res 2017 Mar; 367(3): 643–649. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2539-y>
6. Naeije R, Dedobbeleer C. Pulmonary hypertension and the right ventricle in hypoxia. Exp Physiol 2013 Aug; 98(8): 1247–56. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2012.069112>
7. Vonk Noordegraaf A, Groeneveldt JA, Bogaard HJ. Pulmonary hypertension. Eur Respir Rev 2016 Mar; 25(139): 4–11. <https://doi.org/10.1183/16000617.0096-2015>
8. Reesink HJ, Marcus JT, Tulevski II, et al. Reverse right ventricular remodeling after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: utility of magnetic resonance imaging to demonstrate restoration of the right ventricle. J Thorac Cardiovasc Surg 2007 Jan; 133(1): 58–64. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.09.032>
9. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, et al. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir Rev 2017 Mar 29; 26(143): 160112. doi: 10.1183/16000617.0112-2016
10. Guigui S, Zaidi SI, Lee JJ, et al. Relationship between compliance and pulmonary vascular resistance in pulmonary arterial hypertension. J Thorac Dis 2020 May; 12(5): 2971–2976. <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.02.20>
11. Chemla D, Lau EM, Papelier Y, et al. Pulmonary vascular resistance and compliance relationship in pulmonary hypertension. Eur Respir J 2015 Oct; 46(4): 1178–89. <https://doi.org/10.1183/13993003.00741-2015>
12. Delcroix M, Vonk Noordegraaf A, Fadel E, et al. Vascular and right ventricular remodelling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2013 Jan; 41(1): 224–32. <https://doi.org/10.1183/09031936.00047712>
13. Csósza G, Karlócai K, Losonczy G, et al. Growth factors in pulmonary arterial hypertension: Focus on preserving right ventricular function. Physiol Int 2020 Jul 17. <https://doi.org/10.1556/2060.2020.00021>
14. Csósza G, Lázár Z, Rozgonyi Z et al. Jobb kamrai adaptáció pulmonalis artériás hypertóniában [Right ventricular adaptation in pulmonary arterial hypertension]. Orv Hetil 2021 Sep 12; 162(37): 1485–1493.
15. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2007 May; 28(10): 1250–7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl477>
16. Wang Z, Chesler NC. Pulmonary vascular mechanics: important contributors to the increased right ventricular afterload of pulmonary hypertension. Exp Physiol 2013 Aug; 98(8): 1267–73. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2012.069096>
17. Nakayama Y, Nakanishi N, Sugimachi M, et al. Characteristics of pulmonary artery pressure waveform for differential diagnosis of chronic pulmonary thromboembolism and primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 1997 May; 29(6): 1311–6. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00054-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00054-5)
18. Ibe T, Wada H, Sakakura K, et al. Right Ventricular Stroke Work Index. Int Heart J 2018 Sep 26; 59(5): 1047–1051.

A 2021-ben publikált új ESC-irányelv krónikus szívelégtelenség diagnózisára és kezelésére vonatkozó ajánlásai

Majoros Zsuzsanna, Kiss Róbert Gábor, Pál Tamás

Magyar Honvédség Egészségügyi Központ – Honvédkórház, Kardiológiai Osztály, Budapest

Levelezési cím:

E-mail: robertgaborkiss@gmail.com

Az Európai Kardiológus Társaság 2021-ben publikálta új irányelvét az akut és krónikus szívelégtelenség (heart failure – HF) diagnosztikájával és kezelésével kapcsolatban (1). Az alábbiakban igyekszünk összefoglalni az új ajánlás krónikus szívelégtelenség terminológiájára, diagnosztikus kritériumaira, gyógyszeres és eszközös kezelésére vonatkozó legfontosabb üzeneteit, különös tekintettel az előző irányelvhez (2) képest megjelenő változásokra, újdonságokra.

Kulcsszavak: szívelégtelenség, gyógyszeres terápia, eszközös terápia

Recommendations for the diagnosis and treatment of chronic heart failure according to the new ESC guideline published in 2021.

The European Society of Cardiology published its new guideline on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (HF) in 2021 (1). In the following, we will summarise the main messages of the new recommendation on the terminology, diagnostic criteria, drug and device based treatment of chronic heart failure, with particular reference to the changes and novelties compared to the previous guideline (2).

Keywords: heart failure, drug therapy, device based treatment

A szívelégtelenség definíciója, típusai (1. táblázat)

A szívelégtelenség egy jellegzetes panaszokkal és tünetekkel járó klinikai szindróma, amelyet a szív strukturális és/vagy funkcionális rendellenességei okoznak, amelyek emelkedett intrakardiális nyomást és/vagy elégtelen perctérfogatot eredményeznek nyugalomban és/vagy terhelés közben.

A szívelégtelenséget hagyományosan a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) értéke alapján oszthatjuk fel különböző fenotípusokra.

A nevezéktan a $\leq 40\%$ és a $\geq 50\%$ ejekciós frakciójú betegek csoportjában az előző irányelvhez képest változatlan maradt.

40% vagy az alatti LVEF esetén csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségről (heart failure with reduced ejection fraction – HFrEF) beszélünk. Ebben az esetben a kontraktilitás zavara az elsődleges.

Amennyiben az LVEF 50% vagy a feletti, megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenségről (heart failure with preserved ejection fraction – HFpEF) beszélhetünk. Ilyenkor a bal kamra relaxációjának zavara dominál. Ebben az esetben a diagnózis felállításához a típusos

1. TÁBLÁZAT. A csökkent (HFrEF), az enyhén csökkent (HFmrEF) és a megtartott (HFpEF) ejekciós frakciójú szívelégtelenség definíciója és diagnosztikus kritériumai

HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Szívelégtelenségre jellemző panaszok ± tünetek ^a	Szívelégtelenségre jellemző panaszok ± tünetek ^a	Szívelégtelenségre jellemző panaszok ± tünetek ^a
LVEF <40%	40% ≤LVEF <50% ^b	LVEF ≥50%
		A bal kamrai diasztolés diszfunkció/emelkedett töltőnyomás jelenlétével összhangban álló, strukturális és/vagy funkcionális rendellenességekre utaló objektív bizonyítékok, ideértve a megemelkedett natriuretikus peptideket ^c .

HF = szívelégtelenség; HFmrEF = enyhén csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség; HFpEF = megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség; HFrEF = csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség; LVEF = bal kamrai ejekciós frakció.

^aA HF korai szakaszában (különösen HFpEF-ben), valamint megfelelően kezelt betegeknél előfordulhat, hogy nincsenek jelek. bHFmrEF esetén a strukturális szívbetegségre utaló egyéb bizonyítékok (pl. megnövekedett bal pitvari méret, LV-hipertrofia vagy LV telődési zavar echokardiográfias jelei) jelenléte valószínűbb teszi a diagnózist. cHFpEF diagnózisa esetén minél több rendellenesség van jelen, annál nagyobb a HFpEF valószínűsége.

panaszokon (pl. légszomj) és tüneteken (pl. pangásos szörtyözörek, perifériás ödéma) túl szükség van a bal kamrai diasztolés diszfunkcióra és/vagy emelkedett bal kamrai töltőnyomásra utaló strukturális és/vagy funkcionális rendellenességekre, így az emelkedett natriuretikus peptidszintek igazolására is.

A két csoport közötti „szürke zónába” tartozó, 41 és 49% közötti ejekciós frakcióval bíró szívelégtelen populációt a korábbi ajánlás közepes ejekciós frakciójú szívelégtelenség („heart failure with mid-range ejection fraction” – HFmrEF) névvel illette. Bár ez továbbra is egy meglehetősen heterogén betegcsoportot jelöl, a randomizált, kontrollált tanulmányok retrospektív elemzése alapján ezek a betegek szintén profitálhatnak a HFrEF-ben bevált kezelési lehetőségekből. A vélhetően hasonló patofiziológiára és hasonló kezelési stratégiára utalva jelen ajánlás bevezette az enyhén csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség („heart failure with mildly reduced ejection fraction” – HFmrEF) fogalmát, megtartva ezzel a korábbi angol rövidítést.

A tünetek/panaszok időbeli fennállása, kialakulásának dinamikája alapján pedig megkülönböztethetünk akut (acute heart failure – AHF) és krónikus szívelégtelenséget (chronic heart failure – CHF). A terjedelmi korlátok miatt jelen közlemény csak a krónikus, stabil szívelégtelenséggel kapcsolatos ajánlásokat tárgyalja.

A krónikus szívelégtelenség diagnosztikája

A krónikus szívelégtelenség (CHF) diagnosztikájához a szívelégtelenségre jellemző tünetek és/vagy panaszok, valamint a szív működési zavar objektív bizonyítékai szükségesek.

Szívelégtelenség gyanúja esetén kezdeti diagnosztikus tesztként a natriuretikus peptid koncentrációjának meghatározása javasolt a diagnózis kizárásának céljából. Ha a BNP-szint kisebb, mint 35 pg/ml, vagy az NTproBNP-szint alacsonyabb, mint 125 pg/ml, abban az esetben a szívelégtelenség fennállásának alacsony valószínűsége miatt a szívelégtelenség diagnózisa el-

vethető. Ha a natriuretikus peptid szintje a fenti értékekkel egyenlő, vagy annál magasabb úgy echokardiográfia elvégzése javasolt, részben a szívelégtelenség diagnosztikájának megerősítése, részben a szívelégtelenség típusának (HFrEF, HFmrEF, HFpEF) megállapítása céljából. Ha a natriuretikus peptidszint-meghatározás nem elérhető, akkor minden olyan beteg esetében, akinél a rizikófaktorok, az anamnézis, a fizikális vizsgálat és az EKG értékelése alapján a szívelégtelenség felmerül, echokardiográfia elvégzése szükséges.

Amennyiben a fenti vizsgálati algoritmust követve a szívelégtelenség diagnózisa bizonyítást nyert, nagyon fontos az etiológia meghatározása és a társbetegségek azonosítása, hiszen a szívelégtelenség csak ezek ismeretében kezelhető megfelelően.

Meg kell jegyezni, hogy a magas natriuretikus peptidszinteknek számos kardiovaszkuláris és nem kardiovaszkuláris oka lehet, amelyek csökkenthetik diagnosztikus pontosságukat. Ezek közé tartozik a pitvarfibrilláció, az idősebb életkor, valamint az akut vagy krónikus veseelégtelenség. Ezzel ellentétben a natriuretikus peptidszintek aránytalanul alacsonyak lehetnek elhízott betegeknél.

A csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFrEF) gyógyszeres kezelése (1. ábra, 2. táblázat)

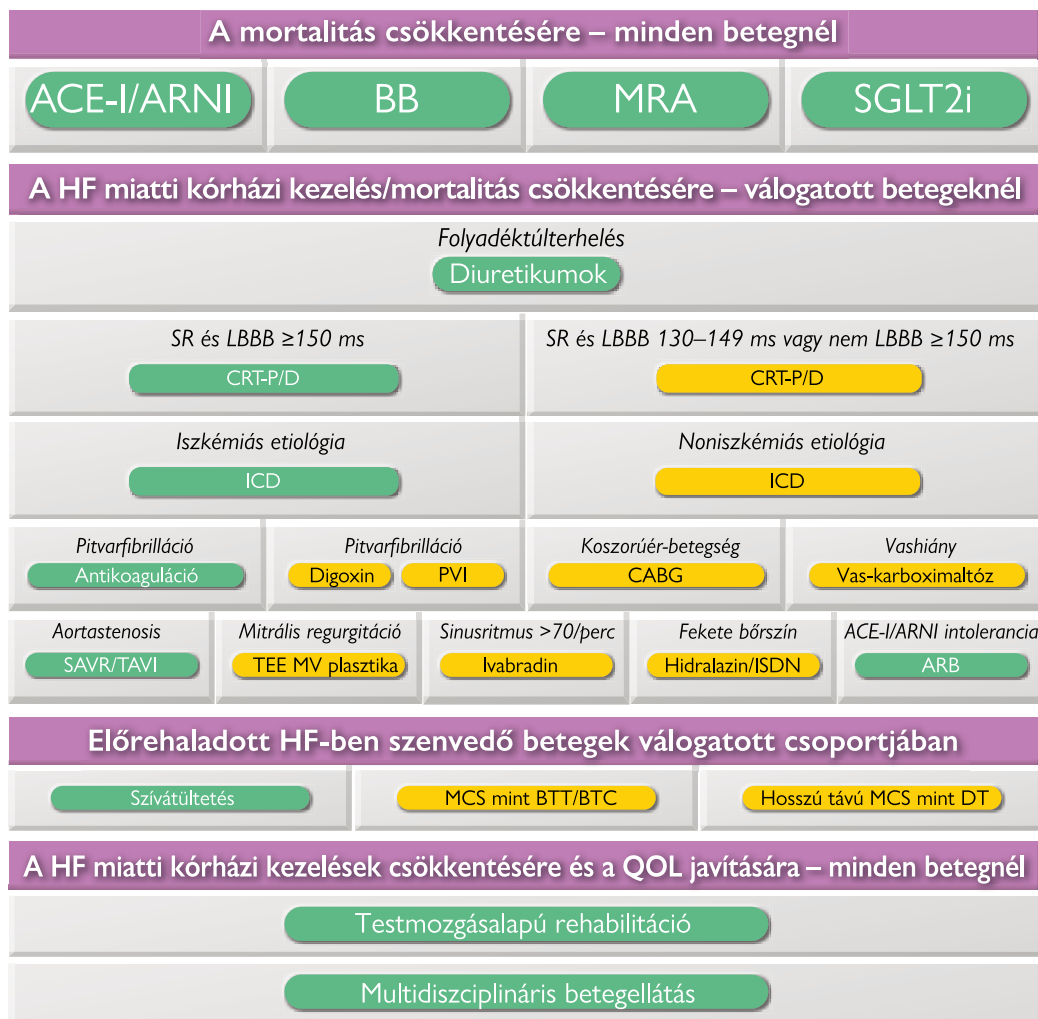
A gyógyszeres terápia a HFrEF kezelésének alapköve. A HFrEF-ben szenvedő betegek kezelésének három fő célja van:

- a mortalitás csökkentése,
- a súlyosbodó szívelégtelenség miatti visszatérő kórházi kezelések megelőzése, valamint
- a klinikai állapot, a funkcionális kapacitás és az életminőség (QOL) javítása.

A HFrEF gyógyszeres kezelésében az új ajánlás megkülönböztet:

- minden HFrEF-beteg számára javasolt és
- szelektált HFrEF-betegpopuláció számára javasolt, megfontolandó vagy megfontolható kezelési lehetőségeket.

A HFrEF kezelése



1. ÁBRA. A csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség kezelésének fenotípus-alapú stratégiai áttekintése

Rövidítések: ACE-I: angiotenzinkonvertáló-enzim-inhibitor; ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló; ARNI: angiotenzinreceptor-neprilizin inhibitor; BB: béta-blokkoló; BTC: jelöltségig tartó áthidaló terápia; BTT: transzplantációig tartó áthidaló terápia; CABG: koszorúér-bypass graft; CRT-D: kardiális reszinkronizációs terápia defibrillátorral; CRT-P: kardiális reszinkronizációs terápiai pacemaker; DT: desztinációs terápia; HF: szívelégtelenség; HFrEF: csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség; ICD: beültethető kardioverter-defibrillátor; ISDN: izoszorbid-dinitrát; LBBB: bal Tawara-szár-blokk; MCS: mechanikus keringéstámogatás; MRA: mineralokortikoid-antagonista; MV: mitrális billentyű; PVI: v. pulmonális izoláció; QOL: életminőség; SAVR: sebészeti aortabillentyű-csere; SGLT2i: nátrium-glükóz-kotranszporter-2-inhibitor; SR: sinusritmus; TAVI: transzkatóteres aortabillentyű-implantáció; TEE: transzkatóteres „szél a szélhez”

A színkódok az ajánlások szintjét mutatják. Zöld: I. szintű ajánlás; Sárga: IIa szintű ajánlás. Az ábra a kezelési opciókat mutatja az I. és IIa szintű ajánlásokkal. SA IIb szintű ajánlások a specifikus táblázatokban láthatóak.

(Forrás: Az ESC 2021. évi irányelvei az akut és krónikus szívelégtelenség diagnosztikájára és kezelésére c. kiadvány)

Minden beteg számára javasolt kezelési lehetőségek HFrEF-ben

A minden HFrEF-beteg számára javasolt, úgynevezett elsővonalbeli szerek közé sorolja az ajánlás a renin-angiotenzin rendszert (RAS) gátló vegyületek közül az ACE-inhibitorokat és az angiotenzinreceptor-gátló, neprilizin-inhibitor (ARNI) vegyületek közé tartozó sacubitril/valsartant, a béta-receptor-blokkolókat, a mineralokortikoid-receptor-antagonistákat (MRA), valamint

újdonságként a nátrium-glükóz-kotranszporter (SGLT2) gátlók csoportjába tartozó dapagliflozint és empagliflozint. Ezeket a gyógyszereket, amelyek a HFrEF kezelésének alappilléreit jelentik kontraindikáció vagy intolerancia hiányában minden tünetes HFrEF-betegnek kapnia kell (I. osztályú ajánlás). Megszűnt az ajánlásban a korábbi hierarchikus felépítés, ezen készítmények együttes mihamarabbi alkalmazására és feltitrlására kell törekedni.

2. TÁBLÁZAT. A HFrEF kezelésében alkalmazott gyógyszerek kezdő és céldózisai (fenntartó dózisai)

	Kezdő dózis	Céldózis (fenntartó dózis)
ACE-inhibitorok		
Captopril	3×6,25 mg/nap	3×50 mg/nap
Enalapril	2×2,5 mg/nap	2×20 mg/nap
Lisinopril	2,5–5 mg/nap	20–35 mg/nap
Ramipril	2,5 mg/nap	10 mg/nap
Trandolapril	0,5 mg/nap	4 mg/nap
ARNI		
Sacubitril/ Valsartan	2×24/26 mg vagy 49/51 mg	2×97/103 mg
Béta-receptor-blokkolók		
Bisoprolol	1,25 mg/nap	10 mg/nap
Metoprolol CR/XL	12,5–25 mg/nap	200 mg/nap
Carvedilol	2×3,125 mg/nap	2×25–50 mg/nap
Nebivolol	1,25 mg/nap	10 mg/nap
Mineralokortikoid-receptor-antagonisták		
Spironolakton	25 mg/nap	50 mg/nap
Eplerenon	25 mg/nap	50 mg/nap
SGLT2-gátlók		
Dapagliflozin	10 mg/nap	10 mg/nap
Empagliflozin	10 mg/nap	10 mg/nap
Másodvonalbeli szerek		
Candesartan	4 mg/nap	32 mg/nap
Losartan	50 mg/nap	150 mg/nap
Valsartan	2×40 mg	2×160 mg
Ivabradin	2×5 mg	2×7,5 mg
Digoxin	62,5 µg/nap	250 µg/nap (szérumkoncentráció alapján, cél: 0,6–0,9 ng/ml)
Vericiguat	2,5 mg/nap	10 mg/nap
Dihydralazin/iso-sorbid-mononitrát	3×12,5 mg/ 25 mg/nap	3×50 mg/100 mg/nap

Renin-angiotenzin (RAS) gátlók

Angiotenzinkonvertáz-enzim-gátlók (ACEi-k)

Az ACEi-k összmortalitást csökkentő hatását HFrEF-ben a CONSENSUS (3) és a SOLVD Treatment (4) vizsgálatok bizonyították. A HFrEF valamennyi súlyosságú betegcsoportjában (NYHA II–IV.) megfigyelhető összmortalitást csökkentő hatás miatt az ACEi-eket az európai szívelégtelenség irányelv véleménye szerint minden HFrEF-beteg esetében alkalmazni kell (A-típusú evidencián alapuló I. osztályú ajánlás). Javasolt a nagy, multicentrikus, kontrollált, randomizált vizsgálatokban alkalmazott ACEi-eket preferálni.

Angiotenzinreceptor-blokkoló/nepirilizin-inhibitor (ARNI) vegyületek

Az ARNI-vegyületek első tagjának, az LCZ696 nevű vegyületnek (sacubitril/valsartan) az enalaprilhoz ké-

pest megfigyelhető kedvező morbiditási, mortalitási hatását a PARADIGM HF-vizsgálat (5) bizonyította. A vizsgálat eredményei alapján az európai ajánlás minden ambuláns HFrEF-beteg esetén javasolja az ACE-gátló/ARB ARNI-ra történő cseréjét, aki az optimális kezelés ellenére panaszos marad (B-típusú evidencián alapuló, I. osztályú ajánlás). Az ACEi-ről ARNI-ra történő váltás esetén fontos, hogy az utolsó ACEi-dózis és az első sacubitril-valsartan dózis között legalább 36 órának el kell telnie, az angioödéma fokozott veszélye miatt.

Az előző szívelégtelenség irányelv megjelenése után publikált PIONEER-HF (6), TITRATION (7) és TRANSITION (8) vizsgálatok alapján a sacubitril/valsartan hospitalizációra szoruló, sok esetben de novo és ACEi/ARB-naiv HFrEF-betegek esetén is biztonsággal alkalmazható. Az új ajánlás emiatt megfontolhatónak tartja a sacubitril/valsartan bevezetését ACEi-naiv (pl. de novo) betegek esetén is (B-típusú evidencián alapuló, IIb osztályú ajánlás).

Béta-receptor-blokkolók (BB)

A BB-k összmortalitást csökkentő hatása HFrEF-ben a CIBIS II (9), a MERIT HF (10), US Carvedilol (11), a COPERNICUS (12) és a SENIORS (13) vizsgálatok alapján a bisoprolol, a metoprolol-succinát CR/XL, a carvedilol és a nebivolol vonatkozásában igazolódott. A HFrEF valamennyi súlyosságú betegcsoportjában (NYHA II–IV.) megfigyelhető összmortalitást csökkentő hatás miatt az BB-eket a jelenleg aktuális európai szívelégtelenség-irányelv véleménye szerint minden HFrEF-beteg esetében alkalmazni kell (A-típusú evidencián alapuló I. osztályú ajánlás). A BB-k bevezetése csak stabil, euvoemiás betegek esetében javasolt. A BB-k alkalmazása során ragaszkodni kell a nagy mortalitási vizsgálatokban használt BB-khez és törekedni kell az azokban szereplő céldózisok elérésére.

Mineralokortikoid-receptor-antagonisták (MRA)

Az MRA-k (spironolakton vagy eplerenon) összmortalitást csökkentő hatását szívelégtelenségben a RALES- (14), az EMPHASIS- (15) és az EPHEUS- (16) vizsgálat igazolta. Alkalmazásuk az ACE-gátlók/ARNI-k és BB-k mellett minden tünetes HFrEF-beteg számára javasolt (A-típusú evidencián alapuló I. osztályú ajánlás).

Nátrium-glükóz-kotranszporter-2 (SGLT2) gátlók

Az új ajánlás egyik fő újdonsága HFrEF-ben az SGLT2-gátlók megjelenése volt, amely azt eredményezte, hogy az eddig három alappilléren nyugvó gyógyszeres terápia kiegészülve az SGLT2-gátlókkal, négy alappillérvé vált. Az SGLT2-gátlók HFrEF-ben történő alkalmazását két nagy betegszámú, randomizált vizsgálat eredményeire alapozzuk. A DAPA-HF (17) és EMPEROR REDUCED (18) vizsgálatokban a dapagliflozin és empagliflozin az ACE-i/ARNI/béta-blokkoló/MRA-terápiához hozzáadva csökkentette

a kardiovaszkuláris halálozás és a szívelégtelenség súlyosbodásának kockázatát HFrEF-ben szenvedő betegeknek 2-es típusú diabétesz fennállásától függetlenül. Hacsak nem ellenjavallt vagy nem tolerálható, a dapagliflozin vagy az empagliflozin ajánlott minden HFrEF-betegnek, függetlenül attól, hogy cukorbeteg vagy sem (A-típusú evidencián alapuló, I. osztályú ajánlás).

Fontos gyakorlati újdonsága az irányelvnek, hogy a stratégiai gyógyszerekkel kapcsolatban eddig javasolt lépcsőzetes bevezetés és titrálás elvét felváltotta ezen gyógyszerek minél előbb, akár egyszerre történő bevezetésének és az eddigieknél gyorsabb, egymással párhuzamos titrálásának alapelve, természetesen az arra alkalmas betegek esetén. Sokszor a titrálást a hipotonizáló hatás akadályozza, vagy lassítja. Ezért a kevésbé hipotonizáló MRA- és SGLT2-csoport tagjainak korai alkalmazása rövidítheti a kórházi tartózkodást, különösen, ha az ACEi vagy ARNI titrálás a hipotonizáló hatás miatt nehézkes. A négy gyógyszer-csoport beállításának sorrendjét illetően a személyre szabott kezelés „művészete” az új ajánlás fényében lehetővé válik. Az Európai Szívelégtelenség Társaság (Heart Failure Association, HFA) 2021-ben dokumentált új konszenzus dokumentuma (19) a stratégiai gyógyszerek gyakorlati alkalmazásában kíván segítséget nyújtani. A gyógyszerek bevezetését és titrálását befolyásoló bizonyos paraméterek (vérnyomás: <90/60 Hgmm; >90/60 Hgmm; >140/90 Hgmm és szívfrekvencia: <60/perc; 60-70/perc; >70/perc) és társbetegségek (pitvarfibrilláció: igen/nem és veseelégtelenség/hyperkalaemia: igen/nem), valamint a folyadékretenció jelenléte (igen/nem) alapján betegprofilokat határoztak meg, ajánlásokat téve a preferálandó titrálási sorrendre.

Szelektált HFrEF-betegpopuláció számára javasolt, megfontolandó vagy megfontolható kezelési lehetőségek

Azoknál a betegeknek, amelyeknél az elsővonalbeli szerek nem elegendők, azaz panaszosak maradnak, jönnek szóba az úgynevezett másodvonalbeli szerek, amelyek közé hat gyógyszer-csoportot sorol az új irányelv.

Diuretikumok

Minden olyan HFrEF-betegnek, akinek folyadékretenciója van vagy korábban folyadékretenciója volt javasolt a diuretikum alkalmazása a folyadékretenció megszüntetésének, illetve a folyadékretenció ismételt megjelenésének megakadályozása céljából (C-típusú evidencián alapuló I. osztályú ajánlás). A diuretikumokat a terápia cél eléréséhez szükséges legkisebb dózisban javasolt alkalmazni. Amennyiben a beteg diuretikumigénye szükségessé teszi, a diuretikumrezisztencia elkerülése céljából érdemes a kacs- és a tiaziddiuretikumokat kombinációban alkalmazni (szekvenciális nefronblokkád).

Angiotenzinreceptor-blokkolók

Az ARB-k alkalmazását csak abban az esetben javasolja az irányelv, amennyiben a beteg az ACEi-re vagy ARNI-ra köhögés miatt intoleráns (B-típusú evidencián alapuló I. osztályú ajánlás).

I_f-csatorna-blokkoló

Az ivabradin alkalmazását HFrEF-ben a SHIFT-vizsgálat (20) támasztja alá. Azon betegeknek kell megfontolni a gyógyszer alkalmazását, akik az optimális gyógyszeres kezelés (optimal medical treatment – OMT) ellenére panaszosak maradnak, bal kamrai ejekciós frakciójuk 35% alatti, szívfrekvenciájuk 70/min feletti és sinusritmusban (s.r.) vannak. A betegek a tolerált maximális dózisban kell, hogy részesüljenek BB-kezelésben (B-típusú evidencián alapuló IIa osztályú ajánlás). Szintén meg kell fontolni a szer alkalmazását, amennyiben az előbb részletezett feltételek (HR ≥70/min, EF: ≤35%, s.r.) teljesülnek és a beteg intolerancia vagy kontraindikáció miatt nem részesülhet BB-kezelésben (C-típusú evidencián alapuló IIa osztályú ajánlás).

Direkt vazodilatátor-kombináció (hidralazin és nitrát)

Két klinikai szcenárióban javasolja az új ajánlás a direkt vazodilatátor-kombináció alkalmazását.

Meg lehet fontolni a direkt vazodilatátor-kombináció alkalmazását azon tünetes HFrEF-betegek esetében, akik nem tolerálják sem az ACEi-t, sem az ARB-t, sem pedig az ARNI-t (B-típusú evidencián alapuló IIb osztályú ajánlás).

Meg kell továbbá fontolni a kezelés direkt vazodilatátorokkal történő kiegészítését olyan önmagukat feketének valló betegek esetén, akik az optimális kezelés ellenére súlyosan panaszosak maradnak (NYHA III–IV.), amennyiben az EF ≤35% vagy az EF ≤45% és jelentős bal kamrai dilatáció áll fenn (B-típusú evidencián alapuló IIa osztályú ajánlás). Ennek az alkalmazásnak a tudományos háttérét az A-HEFT (21) vizsgálat teremtette meg.

Digoxin

Minden olyan betegnél meg lehet fontolni a digoxin alkalmazását, aki az optimális gyógyszeres kezelés ellenére panaszos marad és sinusritmusban van (A-típusú evidencián alapuló IIb osztályú ajánlás). Erre az indikációra DIG-vizsgálat (22) teremtett evidenciát.

Bár ebben az indikációban kontrollált, randomizált vizsgálatból származó evidenciák nem állnak rendelkezésünkre, gyakorlati szempontból fontos, hogy magas kamrafrekvenciájú pitvarfibrilláció és tünetes (dekompenzált) szívelégtelenség esetén, amikor egyéb (pl. béta-blokkoló) kezelés nem alkalmazható, hasznos lehet a digoxin alkalmazása frekvenciakontroll céljából.

Több metaanalízis elemezte a közelmúltban a digoxin mortalitásra gyakorolt hatását mind sinusritmusban, mind pedig pitvarfibrillációban, amelyek felhívják a figyelmünket arra, hogy bánjunk rendkívül óvatosan a

készítmény alkalmazásával (23). Fontos kiemelni, hogy a digoxin esetén a terápiás ablak nagyon kicsi, emiatt a szérumkoncentráció rendszeres ellenőrzése javasolt (cél: 0,6-0,9 ng/ml).

A digitoxinnal kapcsolatos eredményeket HFrEF és sinusritmus esetén a jelenleg is zajló DIGIT-HF-vizsgálat (24) fogja elemezni.

Szolubilis guanilat-cikláz-stimulátor

A dekompenzált HFrEF-beteget körében végzett VICTORIA-vizsgálatban (25) a szolubilis guanilat-cikláz-stimulátor vericiguat placebóval összehasonlítva szignifikánsan csökkentette a kardiovaszkuláris mortalitást és szívelégtelenség miatti hospitalizáció primer kompozit végpontját. Az új ajánlás alapján meg lehet fontolni a vericiguat alkalmazását NYHA II–IV. stádiumban lévő HFrEF-betegeknél, akiknek ACE-I (vagy ARNI), béta-blokkoló és MRA-terápia mellett rosszabbodik a szívelégtelenségük (B-szintű evidencián alapuló IIb osztályú ajánlás).

Az új ajánlásba nem került bele, azonban érdemes megemlíteni egy másik új hatóanyagot is, a kardiális miozinaktivátor omecantiv-mecarbilt, amelynek hatékonyságát és biztonságosságát HFrEF-ben a GALACTIC-HF-vizsgálat (26) elemezte. A vizsgálat elsődleges végpontja az első szívelégtelenség miatti esemény és a kardiovaszkuláris mortalitást kompozit végpontja volt, amelyben a készítmény 8%-os rizikócsökkenést eredményezett. A vizsgálat nem igazolta ugyanakkor a készítmény kardiovaszkuláris mortalitást csökkentő hatását. Bár egyelőre nem része a HFrEF-ben javasolt gyógyszeres kezelésnek, a jövőben talán meg lehet majd fontolni a HFrEF-terápia omecantiv-mecarbillal történő kiegészítését a szívelégtelenség miatti hospitalizáció csökkentése céljából.

Az enyhén csökkent (HFmrEF) és a megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFpEF) gyógyszeres kezelése

A HFmrEF gyógyszeres kezelése

A HFmrEF-ben szenvedő betegek klinikai jellemzői jobban hasonlítanak a HFrEF-hez, mint a HFpEF-hez. Bár nem rendelkezünk olyan jelentős prospektív, randomizált vizsgálatokkal, amelyeket kizárólag HFmrEF-ben szenvedő betegeken végeztek, számos vizsgálat alacsonyabb szintű bizonyítékokon alapuló vizsgálatok alapján vizsgálta ezt a betegcsoportot.

A perindoprillal végzett, neutrális eredménnyel zárult PEP-CHF-vizsgálatba (31) 40% feletti ejekciós frakciójú (vagyis a HFmrEF és HFpEF kategóriába tartozó) betegek kerültek bevonásra, nem rendelkezünk azonban ejekciós frakció szerinti alacsonyabb szintű bizonyítékokkal.

A 40% feletti ejekciós frakciójú betegek körében candesartannal végzett CHARM-PRESERVED-vizsgálat (32) retrospektív analízise szerint a szer csökkentette a

szívelégtelenség miatti hospitalizációt a HFmrEF-betegek alacsonyabb szintű bizonyítékokon alapuló vizsgálatok alapján.

A nagy béta-blokkoló-vizsgálatok IPD metaanalízise a kardiovaszkuláris és az ösmortalitás 50%-os csökkenését igazolta a sinusritmusban lévő betegek (HFrEF és HFmrEF) körében.

Fontos gyakorlati megfontolás lehet a szerek alkalmazása kapcsán, hogy sok HFmrEF-ben szenvedő betegnek az ACEi/ARB, béta-blokkoló kezelés egyéb okból is (pl. hipertónia, angina, koronáriabetegség, korábbi miokardiális infarktus, pitvarfibrilláció) indikált.

A $\geq 45\%$ ejekciós frakciójú betegek körében végzett, neutrális eredménnyel zárult TOPCAT-vizsgálat (27) retrospektív analízise során azt találták, hogy a spironolakton szignifikánsan csökkentette a primer kompozit végpontként meghatározott kardiovaszkuláris mortalitást, szívelégtelenség miatti hospitalizáció és abortált szívhalál gyakoriságát a $< 55\%$ -os EF-fel bíró betegek alacsonyabb szintű bizonyítékokon alapuló vizsgálatok alapján.

A szintén $\geq 45\%$ EF-fel bíró betegek körében végzett PARAGON-vizsgálat (29) utólagos elemzése során azt találták, hogy a sacubitril/valsartant valsartannal összehasonlítva 22%-kal csökkentette a kardiovaszkuláris mortalitást és szívelégtelenség miatti hospitalizáció kompozit végpontját az 57% vagy az alatti ejekciós frakciójú betegek esetén (a vizsgálat a teljes populáció vonatkozásában neutrális eredménnyel zárult) (30).

Mindezen gyakorlati megfontolások és vizsgálati eredmények alapján a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és halálozás csökkentése céljából meg lehet fontolni a HFmrEF-betegek ACE-inhibitorral, ARB-vel, béta-receptor-blokkolóval, MRA-val és ARNI-val történő kezelését (C-típusú evidencián alapuló IIb osztályú ajánlás).

A HFpEF gyógyszeres kezelése

Az új ajánlás megjelenéséig a HFpEF-ben végzett nagy kontrollált, randomizált vizsgálatok egyikében sem sikerült a primer végpont vonatkozásában szignifikáns rizikócsökkenést igazolni. Ilyen vizsgálatok voltak a PEP-CHF (31) (perindopril), a CHARM-Preserved (32) (candesartan), az I-PRESERVE (33) (irbesartan), a TOPCAT (27) (spironolakton), a DIG-PRESERVED (34) (digoxin) és a PARAGON-HF (29) (sacubitril/valsartan). A betegségmódosító terápiákra vonatkozó ajánlások hiányában a kezelésnek a pangásos tünetek diuretikumokkal történő csökkentését kell céloznia (C-típusú evidencián alapuló I. osztályú ajánlás).

Fontos HFpEF esetében a háttérben álló kockázati tényezők, az etiológia és a társbetegségek azonosítása és kezelése (C-típusú evidencián alapuló I. osztályú ajánlás). A HFpEF néhány speciális fenotípusának célzott kezelése jobb kimenetelhez vezet, ezért ezek felismerése kiemelt jelentőséggel bír (pl. amyloidosis, HCM, Fabry-kór).

Meg kell jegyezni, hogy az amerikai Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerügyi Hatóság (FDA) jóváhagyta a sacubitril/valsartan és a spironolakton alkalmazását valamennyi szívelégtelen beteg esetében a bal kamrai ejekciós frakció értékétől függetlenül. Az SGLT2-gát-

lőkkel pedig az ajánlás készítésével egy időben voltak folyamatban vizsgálatok.

Bár az SGLT2-gátló empagliflozinnal folytatott vizsgálat eredményeit az új európai ajánlással egy időben publikálták, így értelem szerűen nem kerülhetett be a 2021-es európai szívelégtelenség irányelvbe, meg kell említeni a HFpEF kezelésében mérföldkőnek tekinthető EMPEROR Preserved-vizsgálatot (35), amely HFpEF-ben (és az EF-tartomány alapján HFmrEF-ben is) elsőként szignifikáns rizikócsökkenést igazolt a kardiovaszkuláris halálozás és szívelégtelenség miatti hospitalizáció kompozit végpontja vonatkozásában az empagliflozinnal kezelt betegek körében.

Egy másik SGLT2-gátlóval, a dapagliflozinnal kapcsolatos eredményeket HFpEF-betegek vonatkozásában a jelenleg is zajló DELIVER-vizsgálat (36) fogja elemezni. Fontos továbbá megjegyezni, hogy a HFmrEF és HFpEF kategóriába tartozhatnak azok a HFpEF-betegek is, akik az optimális kezelés hatására javulást mutattak (ezeket a betegeket a szívelégtelenség univerzális definícióját és felosztását tárgyaló, 2021-ben publikált konszenzus dokumentum (37) 4. kategóriaként „heart failure with improved EF”, HFimpEF névvel illeti). A TRED-HF-vizsgálat (38) eredményei alapján a gyógyszeres kezelés felfüggesztése a normalizálódó ejekciós frakciót mutató betegek esetében újból a szívelégtelenség progressziójához vezet. Ezen betegek esetében tehát a korábban bevezetett neurohormonális antagonisták kezelés élethosszan keresztül történő fenntartása szükséges.

A szívelégtelenség miatt hospitalizációra került betegekkel kapcsolatos ajánlások

Külön fejezetet szentel az új ajánlás a szívelégtelenség miatt hospitalizációra került betegek kezelésével kapcsolatban, amelynek fontos gyakorlati tanácsait érdemes megszívlelni.

- Hazabocsátás előtt javasolt a folyadékretenció-mentes állapot elérése, a stabil per os gyógyszeres kezelés mellett euvolaemiára törekvés.
- Javasolt a fentiekben részletezett stratégiai gyógyszerek bevezetése még a kórházi kezelés időszaka alatt.
- Az elbocsátást követő 1-2 héten belül javasolt a betegek ambuláns kontrollvizsgálata a folyadékstátusz megítélése, a bevezetett gyógyszeres kezelésre adott válasz (tolerancia) ellenőrzése és a gyógyszerdózisok lehetőség szerinti további titrálása céljából.

A krónikus szívelégtelenség eszközös kezelése (ICD és CRT)

A beültethető kardioverter-defibrillátorokkal (ICD) kapcsolatos ajánlások

A beültethető kardioverter-defibrillátorok (ICD) hatékonyak az életet veszélyeztető kamrai aritmiák kezelésé-

ben és hagyományos transzvenás rendszer esetén a bradycardia megelőzésében is.

A hirtelen szívhalál szekunder prevenciója

Változatlan az ajánlás a szekunder prevenciók indikáció vonatkozásában. Minden hemodinamikai instabilitással járó kamrai ritmuszavart (VT/VF) túlélő, jó funkcionális állapot mellett egy évnél hosszabb életkilátással bíró beteg esetén ICD-implantáció javasolt szekunder prevenciók céllal, amennyiben a ritmuszavar hátterében kizárható a reverzibilis okok és nem a miokardiális infarktust követő 48 órán belül lépett fel (A-típusú evidencián alapuló, I. osztályú ajánlás).

A hirtelen szívhalál primer prevenciója

HFpEF-ben a primer prevenció ICD-k hatékonyságát elemző vizsgálatok közül a MADIT II (39) és az SCD-HeFT (40) emelendő ki. A MADIT II-vizsgálat 30% alatti bal kamrai ejekciós frakciójú posztinfarktusz betegekben igazolta az ICD-alkalmazás ösztörtalítást csökkentő hatását. Az SCD-HeFT-vizsgálat szintén ösztörtalítás-csökkenést igazolt az ICD-alkalmazást illetően egy LVEF $\leq 35\%$, NYHA II–III, részben iszkémiás, részben noniszkémiás betegcsoportban. Az etiológia szerinti alapszoport-analízis azonban csak az iszkémiás alcsoportban mutatott statisztikailag szignifikáns ösztörtalítás-csökkenést.

Nem változott a primer prevenció indikáció az iszkémiás betegcsoportban, ahol az ajánlás evidenciával egyértelműen alátámasztott. A hirtelen szívhalál primer prevenciója céljából ICD-implantáció javasolt azon tünetes (NYHA II–III. funkcionális stádium), iszkémiás etiológiájú, legalább három hónapos optimalizált gyógyszeres kezelés (OMT) ellenére 35% alatti bal kamrai ejekciós frakciójú (LVEF) betegek esetében, akiknél a várható túlélés jó funkcionális állapot mellett az egy évet meghaladja (A-típusú evidencián alapuló, I. osztályú ajánlás).

A non-iszkémiás etiológiájú betegek esetében továbbra sincs igazán meggyőző evidencia. Nem sokkal az előző ajánlás megjelenése után, 2016-ban publikálták a DANISH-vizsgálatot (41), ami LVEF $\leq 35\%$, NYHA II–IV., NTproBNP >200 pg/ml, nem iszkémiás etiológiájú HFpEF-ben szenvedő betegcsoportban az ICD-alkalmazás kapcsán nem igazolt ösztörtalítás-csökkenést. Csúpán a hirtelen halál vonatkozásában volt megfigyelhető szignifikáns rizikócsökkenés, ami a változatlan arányú ösztörtalítással és kardiovaszkuláris mortalitással együtt, a halál módjának megváltozására utal, azaz felveti a lehetőségét annak, hogy ezek a betegek nem hirtelen, hanem pl. progresszív szívelégtelenségben halnak meg. Az ösztörtalítást tekintve csak a betegek 70 évnél fiatalabb alcsoportjában volt szignifikáns rizikócsökkenés kimutatható. A DANISH-vizsgálat eredményei alapján az új irányelv az előzőnél gyengébb ajánlást fogalmaz meg a non-iszkémiás etiológiájú betegek primer prevenció ICD-beülte-

tésére vonatkozóan. A hirtelen halálozás és a teljes halálozás kockázatának csökkentése érdekében meg kell fontolni az ICD alkalmazását azon tünetes (NYHA II–III. stádiumú), nem-iszkémiás etiológiájú szívelégtelen betegek esetén, akiknél ≥ 3 hónapos OMT ellenére az LVEF $\leq 35\%$ -os, feltéve, hogy a beteg várhatóan 1 évnél tovább él még jó funkcionális állapotban (A-típusú evidencián alapuló, IIa osztályú ajánlás). Mivel azonban a non-iszkémiás betegcsoport a hirtelen szívhalál-rizikó vonatkozásában meglehetősen heterogén (pl. a lamin gén mutációi és a kardiális sarcoidosis magasabb SCD rizikóval jár), a pontosabb rizikóstratifikáció szempontjából hasznos lehet egyéb modalitások (pl. szív MR, genetikai vizsgálat) alkalmazása.

Refrakter szívelégtelenség tüneteit mutató, adekvát gyógyszeres kezelés ellenére NYHA IV. funkcionális osztályban lévő, reszinkronizációs kezelésre, mechanikus keringéstámogató kezelésre és szívtranszplantációra nem alkalmas betegek esetén az ICD-beültetés továbbra is ellenjavallt (mivel ebben a betegcsoportban nincs össz mortalitást csökkentő hatása csupán a halál módját shifteli a hirtelen halál felől a progresszív szívelégtelenség irányába). Ugyancsak ellenjavallt az ICD-beültetés primer preventációs indikációval a miokardiális infarktust követő 40 napon belül.

Újdonság az irányelvben a subcutan ICD-kre vonatkozó ajánlás, amelyek alkalmazása elsősorban vénás behatolási út hiányában vagy egy korábbi rendszer infekció miatti eltávolítása után jön szóba. Fontos a megfelelő betegszelekció, a készülékek ugyanis nem védenek a bradycardia ellen és nem képesek sem antitachycardia ingerlésre, sem pedig reszinkronizációs kezelésre. A hagyományos transzvenás rendszerekkel összehasonlítva hatékonyságukban és a procedurális szövődmények vonatkozásában nem különböznek lényegesen, a kezdeti tapasztalatok azonban nagyobb arányban számoltak be indokolatlan (inappropriate) sokkokról.

Változatlan az irányelvben a külső (viselhető) ICD-kre vonatkozó ajánlás. Megfontolható külső (viselhető) ICD alkalmazása olyan, szívelégtelenségben szenvedő betegekben, akiknél korlátozott ideig áll fenn a hirtelen szívhalál kockázata, vagy áthidaló (bridge) megoldásként a készülék beültetéséig (C-típusú evidencián alapuló IIb osztályú ajánlás).

A kardiális reszinkronizációs terápiára (CRT) vonatkozó ajánlások

A biventrikuláris pacemaker beültetése által megvalósuló kardiális reszinkronizációs kezelés (CRT) megfelelően szelektált betegek esetén fokozza a szív teljesítményét, mérsékli a panaszokat, javítja az életminőséget, valamint csökkenti a morbiditást és a mortalitást. Sok olyan betegben is érvényesülhetnek a CRT általi mortalitásbeli előnyök, akik a tünetek vagy a bal kamra funkciója szempontjából non-reszpondernek tűnnek. A CRT-re adott kedvező válasz szempontjából egyebek

mellett a QRS-szélesség és a morfológia meghatározó. Számos vizsgálat mutatta, hogy a bal Tawara-szár-blokk (LBBB) morfológiájú QRS-sel rendelkező betegek nagyobb valószínűséggel reagálnak kedvezően a CRT-re, míg a non-LBBB-csoportban a CRT-re adott válasz kevésbé biztos.

Az ajánlás értelmében minden 150 ms-nál szélesebb QRS-ű, LBBB QRS-morfológiát mutató, OMT ellenére LVEF $\leq 35\%$, tünetes, sinusritmusban lévő beteg esetén CRT javasolt (A-típusú evidencián alapuló I. osztályú ajánlás).

130–149 ms közötti QRS-szélesség esetén az LBBB QRS-morfológiát mutató, optimális gyógyszeres kezelés ellenére LVEF $\leq 35\%$, tünetes, sinusritmusban lévő beteg esetén a CRT alkalmazása megfontolandó (B-típusú evidencián alapuló IIa osztályú ajánlás).

Tünetes, optimális gyógyszeres kezelés ellenére LVEF $\leq 35\%$, sinusritmusban lévő betegek esetén nem LBBB morfológiájú QRS mellett is meg kell fontolni a CRT alkalmazását, amennyiben, QRS ≥ 150 ms (B-típusú evidencián alapuló IIa osztályú ajánlás).

Meg lehet fontolni a CRT alkalmazását nem LBBB morfológiájú QRS mellett 130–149 ms közötti QRS-szélesség esetén (B-típusú evidencián alapuló IIb osztályú ajánlás). Annak fényében, hogy pitvarfibrilláló betegekben milyen csekély mennyiségű bizonyíték áll rendelkezésre a CRT hatékonyságával kapcsolatban, kiválasztott betegekben fontolandó meg az alkalmazása (különösen azok esetében, akiknél a QRS szélessége ≥ 150 ms), célként a minél magasabb biventriculáris ingerlési arányt kitűzve.

A BLOCK HF-vizsgálat (42) eredményei alapján magas fokú AV-blokk miatt konvencionális pacemaker-indikációval bíró, HFREF-betegek esetén CRT javasolt a jobb kamrai ingerlés helyett, és ez a pitvarfibrilláló betegekre is vonatkozik (A-típusú evidencián alapuló I. osztályú ajánlás). Meg kell fontolni a CRT-re történő „upgrade”-et $< 35\%$ -os LVEF esetén azon betegekben, akik hagyományos pacemaker- vagy ICD-beültetésen estek át, magas a jobb kamra ingerlési arányuk és szívelégtelenségük a későbbiekben OMT ellenére progrediál (B-típusú evidencián alapuló IIa osztályú ajánlás). Jelenleg is zajlik a BUDAPEST CRT-vizsgálat (43), amely további fontos evidenciákat szolgáltathat ebben a vonatkozásban.

Az ECHO-CRT-vizsgálat (44) eredményeinek ismeretében 130 ms alatti QRS-szélesség esetén CRT alkalmazása nem javasolt.

Az új ajánlás részletesen foglalkozik még a szívelégtelenségben alkalmazható képalkotó és egyéb diagnosztikus módszerekkel, a legfontosabb társbetegségek (pitvarfibrilláció, iszkémiás szívbetegség, vashiány, billentyűbetegségek), valamint a kardiális amyloidosis diagnosztikájával és kezelésével, az előrehaladott és akut szívelégtelenséggel. Mindezek részletes áttekintése azonban jelentősen meghaladná e közlemény kereteit.

Következtetések

Összefoglalva az új szívelégtelenség ESC-ajánlás legfontosabb újdonságait, a HFrEF gyógyszeres kezelésében új gyógyszercsoportként megjelentek az SGLT2-gátlók, valamint a vericiguat. Bölcs újdonság, hogy a négy alapszert (ACEi/ARNI, MRA, BB, SGLT2-inhibitor) egyenrangú, elsőként alkalmazható módon kezeli, lehetővé téve a gyógyítás művészetének művelését, a kezelés személyre szabásának útján. Noha az ajánlás még nem tartalmazza, hiszen kihirdetését 20 perccel követte az első sikeres HFpEF, SGLT2-gátló vizsgálat eredményeinek megismerése, annak eredményeit értelemszerűen inkorporálhatjuk gondolkodásunkba. Különösen azért, mert az időközben megjelent, akut szívelégtelenségben végzett EMPULSE-vizsgálat (45) tovább erősíti az SGLT2-inhibíció polgárjogait a szívelégtelenség kezelésének teljes spektrumában.

Fontos újdonság továbbá, hogy a „közepes ejekciós frakciójú szívelégtelenség” kifejezés módosításra került az „enyhén csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség” terminusra, továbbá megjelentek ezen alcsoport gyógyszeres kezelésére vonatkozó ajánlások, valamint módosult a primer prevenció ICD-beültetés indikációja a noniszkiás betegcsoportban.

Köszönetnyilvánítás

Szerzők köszönetet mondanak dr. Nyolczas Noéminek és dr. Muk Balázsnak a közlemény gondos átnézéséért.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, 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

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021 Sep 21; 42(36): 3599–3726. Erratum in: *Eur Heart J* 2021 Oct 14; PMID: 34447992. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016 Aug; 18(8): 891–975. Epub 2016 May 20. PMID: 27207191. <https://doi.org/10.1002/ehf.592>
- CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Eng J Med* 1987; 316: 1429–35. <https://doi.org/10.1056/NEJM198706043162301>
- SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart

failure. *N Eng J Med* 1991; 325: 293–302.

<https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250501>

- McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Eng J Med* 2014; 371: 993–1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
- Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2019; 380: 539–548. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812851>
- Senni M, McMurray JJ, Wachter R, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *Eur J Heart Fail* 2016 Sep; 18(9): 1193–202. Epub 2016 May 12. PMID: 27170530; PMCID: PMC5084812. <https://doi.org/10.1002/ehf.548>
- Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 998–1007. <https://doi.org/10.1002/ehf.1498>
- CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
- MERIT HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–07.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The Effect Of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *N Eng J Med* 1996; 334: 1349–55. <https://doi.org/10.1056/NEJM199605233342101>
- M Packer, A Coats, M Fowler, et al. the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Eng J Med* 2001; 344: 1651–8. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105313442201>
- Flather MD, Shibata MC, Coats AJS et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215–225. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi115>
- Pitt B, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Eng J Med* 1999; 341: 709–17. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411001>
- Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Eng J Med* 2011; 364: 11–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009492>
- Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Eng J Med* 2003; 348: 1309–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030207>
- 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 Eng J Med* 2019; 381: 1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. EMPEROR Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Eng J Med* 2020; 383: 1413–1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
- Rosano GMC, Moura B, Metra M, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2021 Jun; 23(6): 872–881. Epub 2021 May 20. PMID: 33932268. <https://doi.org/10.1002/ehf.2206>
- Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875–85. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61198-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61198-1)
- Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. for the African-American

- Heart Failure Trial Investigators. Combination of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in Blacks with Heart Failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 2049–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042934>
22. The Digitalis Investigator Group. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525–33. <https://doi.org/10.1056/NEJM199702203360801>
23. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J* 2015; 36: 1831–1838. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv143>
24. Bavendiek U, Berliner D, Davila LA, et al. DIGIT-HF Investigators and Committees. Rationale and design of the DIGIT-HF trial (DIGitoxin to Improve outComes in patients with advanced chronic Heart Failure): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 676–684. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1452>
25. Armstrong PW, Pieske 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/10.1056/NEJMoa1915928>
26. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al.; GALACTIC-HF Investigators. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2021; 384: 105–116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025797>
27. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370: 1383–1392. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313731>
28. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2016 Feb 1; 37(5): 455–62. Epub 2015 Sep 15. PMID: 26374849; PMCID: PMC4751235. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv464>
29. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1609–1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>
30. Solomon SD, Vaduganathan M, L Claggett B, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation* 2020 Feb 4; 141(5): 352–361. Epub 2019 Nov 17. PMID: 31736342. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586>
31. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27: 2338–2345. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl250>
32. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet* 2003; 362: 777–781. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14285-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14285-7)
33. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359: 2456–2467. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805450>
34. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the Ancillary Digitalis Investigator Group trial. *Circulation* 2006; 114: 397–403. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628347>
35. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al., EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14; 385(16): 1451–1461. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34449189 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>
36. Solomon SD, Boer RA, DeMets D, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(7): 1217–1225. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2249>
37. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 352–380. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2115>
38. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 2019; 393: 61–73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32484-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32484-X)
39. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Eng J Med* 2002; 346: 877–83. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013474>
40. Brady GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Eng J Med* 2005; 352: 225–237. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043399>
41. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2016; 375: 1221–30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608029>
42. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al. Biventricular Pacing for Atrioventricular Block and Systolic Dysfunction. *N Eng J Med* 2013; 368: 1585–93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210356>
43. Merkely B, Kosztin A, Roka A, et al. Rationale and design of the BUDAPEST-CRT upgrade study: a prospective, randomized, multi-centre clinical trial. *Europace* 2016 Oct 6. [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1093/europace/euw193>
44. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure with a Narrow QRS Complex. *N Eng J Med* 2013; 369: 1395–405. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306687>
45. 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: 568–574. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1>

A szívelégtelenség kezelésének új európai irányelve – ESC 2021. Az SGLT2-gátló kezelés helye az evidenciák mentén

Habon Tamás¹, Sepp Róbert²

¹Pécsi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Tanszék, Klinikai Farmakológiai Tanszék, Pécs
²Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika, Non-Invazív Kardiológiai Részleg, Szeged

Levelezési cím:

Dr. Habon Tamás, Pécsi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Tanszék, Klinikai Farmakológiai Tanszék, 7624 Pécs, Ifjúság u. 13. E-mail: habon.tamas@pte.hu

Az Európai Kardiológus Társaság (ESC) az akut és krónikus szívelégtelenség (SZE) diagnosztikájával és kezelésével kapcsolatos ajánlása 2021. augusztus 27-én került publikálásra. A korábbi (2016) ajánláshoz képest, a közleményben 41 új és 15 megújított ajánlás szerepel. A SZE-ben szenvedő betegek kezelésének célja változatlanul a klinikai státusz, a funkcionális kapacitás és az életminőség javítása, a hospitalizáció megelőzése és a mortalitás csökkentése. A korábban is I A-indikációval javasolt szerek ajánlásában nincsen lényegi változás, a neurohormonális antagonisták (ACE-gátlók [ACEI], mineralokortikoid-receptor-antagonisták [MRA] és béta-blokkolók [BB]) bizonyítottan javítják a túlélést HFrEF-ben, ennél fogva kontraindikáció vagy intolerancia hiányában alkalmazásuk minden HFrEF-beteg esetében javasolt. Lényegi változás, hogy az új evidenciák alapján a nátrium-glükóz-kotranszporter-2 (SGLT2) inhibitorok is első vonalban, I A-szintű evidenciával alkalmazandók. Az új ajánlás talán legfontosabb változtatása, hogy az I A-indikációval alkalmazandó szerek hierarchikus, több lépcsőben való alkalmazási javaslatát megszünteti. Az útmutatóban megváltozott a HFmrEF elnevezése („mildly reduced” – mérsékelten csökkent) és ajánlások fogalmazódtak meg a betegcsoport kezelése tekintetében. Említést érdemel még a szolubilis guanilat-cikláz-receptor-stimulátor vericiguát és az angiotenzinreceptor neprilizin-inhibitor (ARNI) sacubitril/valsartan kibővített indikációja is. Jelen közleményben a krónikus szívelégtelenség kezelésének rövid ismertetése mellett az SGLT2-gátlók I A-indikációjú ajánlásának evidenciáit és alkalmazásának lehetőségeit is áttekintjük.

Kulcsszavak: krónikus szívelégtelenség, neurohormonális gátlók, SGLT2-gátlók, útmutató, evidenciákon alapuló orvoslás

The new European Heart Failure Guideline – ESC 2021. The role of SGLT2 inhibition based on evidences

The European Society of Cardiology (ESC) guideline on the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure was published on 27 August 2021. Compared to the previous (2016) recommendation, the new guideline contains 41 new and 15 renewed recommendations. The goal of treating patients with heart failure remains to improve clinical status, functional capacity, and quality of life, to prevent hospitalization, and to reduce mortality. There is no significant change in the previously class I A recommended drugs. Neurohormonal antagonists (ACE inhibitors [ACEI], mineralocorticoid receptor antagonists [MRA], and beta-blockers [BB]) have been shown to improve survival in HFrEF and are therefore recommended for use in all HFrEF patients in the absence of contraindications or intolerance. A significant change is that, based on new evidence, inhibitors of sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) are also recommended in first line with an evidence level of I A. Perhaps the most important change in the new recommendation is that instead of hierarchical use of I A-indicated agents, it recommends simultaneous initiation of treatment. The term of HFmrEF (mildly reduced) has been changed in the guideline, and new recommendations have been made for the treatment of this patient group. The expanded indication for the soluble guanylate cyclase receptor stimulator vericiguat and the angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI) sacubitril/valsartan are also worth mentioning. In addition to a brief description of the treatment of chronic heart failure, this review also highlights the evidence and potential uses of the I A recommendation for SGLT2 inhibitors in more detail.

Keywords: heart failure, neurohormonal antagonist, SGLT2 inhibitor therapy, guideline, evidence-based medicine

Bevezetés

A SzE prevalenciája világszerte emelkedő tendenciát mutat. A fejlett országokban a felnőtt lakosság 1-2%-a szenved SzE-ben, de 70 év felett a prevalencia már eléri a 10%-ot. A betegség az akut kórházi felvételek 5%-áért felelős, kezelési költségei világszerte jelentős terhet jelentenek, az egészségügyi kiadások mintegy 2%-át teszik ki. A SzE incidenciája és prevalenciája nagyrészt az öregedő társadalom miatt folyamatosan növekszik. A hospitalizált SzE-betegek átlagéletkora egyre magasabb, az USA-ban eléri a 80 évet (1). Az Európai Kardiológus Társaság (ESC) 2016-ban kiadott irányelve óta számos multicentrikus randomizált klinikai vizsgálat, obszervációs vizsgálat, metaanalízis eredménye került publikálásra, ami nagyon időszzerűvé tette a guideline megújítását. A folyamatosan bővülő új ismeretek szükségessé tették több összefoglaló megjelenését a témában, így az ESC HFA már 2019-ben kiadott egy összefoglaló konszenzusedokumentumot a SzE új kezelési lehetőségeit illetően (2), illetve az új útmutató megjelenése előtt röviddel publikáltak több kulcsfontosságú dokumentumot, a SzE definícióját (3), a különböző betegprofilokat illetően (4) és megjelent a korábbi 2017-es amerikai (ACC) útmutató frissítése is (5). Az ESC akut és krónikus SzE diagnosztikájával és kezelésével kapcsolatos ajánlása ezt követően 2021. augusztus 27-én került publikálásra (6).

Jelen közleményben a krónikus SzE gyógyszeres kezelésének újdonságai mellett az SGLT2-gátlók I A-indikációjú ajánlásának evidenciáit és alkalmazásának lehetőségei is áttekintjük.

Újdonságok a 2021-es szívelégtelenség útmutatóban (6)

A korábbi (2016) útmutatóhoz képest, a közleményben 41 új és 15 megújított ajánlás szerepel. A SzE-ben szenvedő betegek kezelésének célja változatlanul a klinikai státusz, a funkcionális kapacitás és az életminőség javítása, a hospitalizáció megelőzése és a mortalitás csökkentése. Az útmutató szövegében az alábbi újdonságok kerültek tételesen felsorolásra:

- Új egyszerűsített kezelési algoritmus HFrEF-ben.
- Megújított kezelési javaslatok kardiológiai és nem kardiológiai társbetegségek esetén, mint diabétesz, hyperkalaemia, vashiány és daganatos betegségek.
- A HFmrEF-kategória megnevezésének megváltozása – SzE mérsékelten csökkent ejekciós frakcióval (heart failure with mildly reduced ejection fraction).
- Kezelési algoritmus HFrEF különböző fenotípusai alapján.
- Az akut SzE osztályozásának módosítása.

1. TÁBLÁZAT. Minden panaszos (NYHA II–IV) HFrEF (BKEF ≤40%) betegnek ajánlott gyógyszeres kezelés

Ajánlások	Osztály	Szint
ACEI alkalmazása javasolt HFrEF-betegekben a SzE miatti hospitalizáció és a halálozás csökkentése céljából.	I	A
Béta-blokkoló alkalmazása javasolt stabil HFrEF-betegekben a SzE miatti hospitalizáció és a halálozás csökkentése céljából.	I	A
MRA alkalmazása javasolt HFrEF-betegekben a SzE miatti hospitalizáció és a halálozás csökkentése céljából.	I	A
Dapagliflozin vagy empagliflozin alkalmazása javasolt HFrEF-betegekben a SzE miatti hospitalizáció és a halálozás csökkentése céljából.	I	A
Sacubitril/valsartan alkalmazása javasolt ACEI helyettesítésére a SzE miatti hospitalizáció és halálozás csökkentése céljából.	I	B

- Újdonságok a cardiomyopathiák kezelése vonatkozásában, beleértve a genetikai tesztek szerepét.
- Minőségbiztosítási indikátorok hozzáadása.

A közlemény további részében az első négy pont, valamint az SGLT2-gátló kezelés evidenciái kerülnek ismertetésre részletesebben.

Új, egyszerűsített kezelési algoritmus HFrEF-ben

A korábban is I A-indikációval javasolt szerek tekintetében az ajánlásában nincs lényegi változás, a neurohormonális antagonisták (ACEI/ARNI, MRA és BB) bizonyítottan javítják a túlélést HFrEF-ben, ennél fogva kontraindikáció vagy intolerancia hiányában alkalmazásuk minden HFrEF-beteg esetében javasolt. Mindazonáltal a vezérfonal több új, eddig nem használt gyógyszercsoport alkalmazását emelte be ajánlásába, amelyek közül a nátrium-glükóz-kotranszporter-2 (sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2) inhibitorok korai és magas evidenciaszintű (I A) alkalmazása jelenti a legfontosabb változást a korábbi ajánláshoz képest (1. táblázat).

Konceptcionálisan az új ajánlás talán legfontosabb változtatása, hogy ezen I A-indikációval alkalmazandó szerek hierarchikus, több lépcsőben való alkalmazási javaslatát megszünteti. Ennek üzenete egyértelműen az, hogy a mortalitást és a morbiditást csökkentő szerek mindegyikének alkalmazása történjen meg a lehető legrövidebb időn belül, titrálás folyamata ne húzódjon el hosszú hetekre/hónapokra. A négy gyógyszercsoport (ACEI, BB, MRA, SGLT2-gátló) a gyakorlatban kiegészül a jelenleg I B-indikációval adható ARNI-val (1. ábra).



1. ÁBRA. A szívelégtelenség kezelésének pillérei
(<http://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2021-001585> alapján – CC BY 4.0)

SGLT2-gátlók evidenciái szívelégtelenségben

Az SGLT2-gátlók megjelenése a csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) terápiájában az elmúlt évek egyik legjelentősebb és legnagyobb hatású sikertörténeteként értékelhető. A gyógyszercsoport komplex hatásmechanizmus révén (7) kedvezően befolyásolja a szívelégtelenség (SzE) számos alapvető patomechanizmusát, csökkenti a HFrEF-ben szenvedő betegek morbiditását és mortalitását (2. ábra).

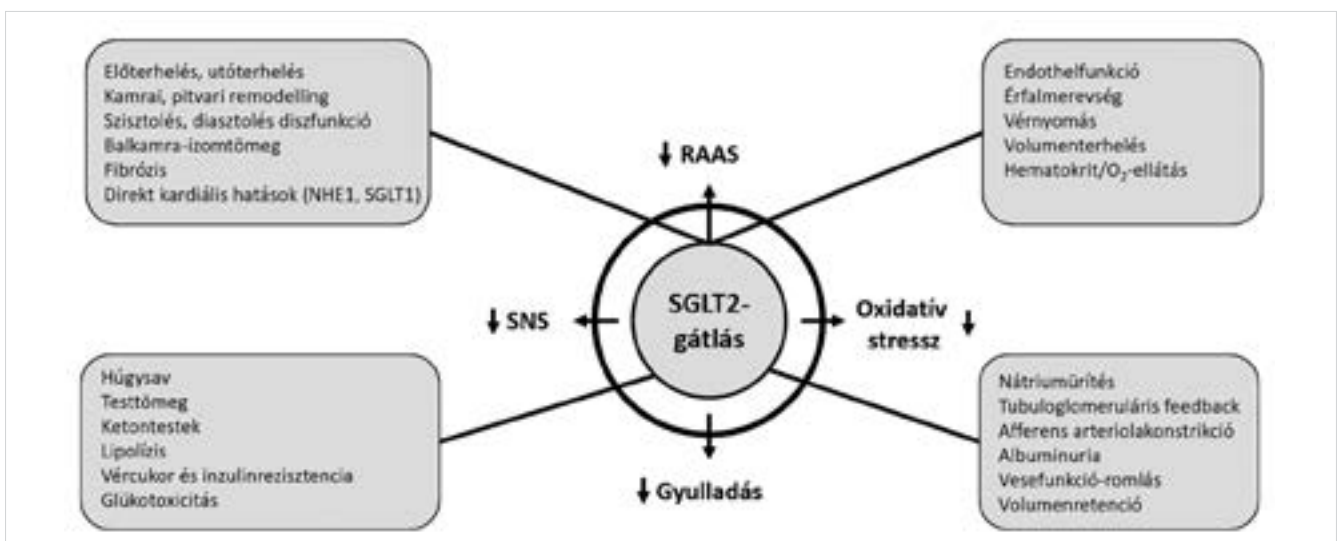
Az SGLT2-gátlókkal végzett kardiovaszkuláris (CV) biztonságossági és hatékonysági vizsgálatok egyik konzekvens észlelése volt a SzE-hez köthető végpontok, elsősorban a SzE miatti hospitalizáció markáns csökkenése, a vizsgálatok ezen fázisában értelemesen diabéteszben szenvedő betegekben. Utóbbit több SGLT2-gátlóval végzett CV kimeneti végpontú vizsgálat és azok alcsoportelemzése, a CV-vizsgálatok metaanalízise, majd nagyszámú betegpopuláción észlelt „real-world” adatok is egybehangzóan igazolták.

Mindezek az adatok teremtették meg a tudományos alapot arra, hogy az eredetileg antidiabetikumként kifejlesztett SGLT2-gátlók hatásosságát HFrEF-ben szenvedő betegcsoportban vizsgálják, a diabétesz fennállástól függetlenül. Utóbbi vizsgálatok a klinikai vizsgálatok hierarchiájának csúcsán álló randomizált, kettős vak, placebokontrollált, multicentrikus vizsgálatokban, immár célzottan, nagyszámú HFrEF-betegpopulációban igazolták két SGLT2-gátló, a dapagliflozin és empagliflozin rizikócsökkentő hatását a CV-mortalitás és a SzE miatti hospitalizáció vonatkozásában (8, 9).

Kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok SGLT2-gátlókkal T2DM betegekben

AZ EMPA-REG OUTCOME-vizsgálat az empagliflozin kardiovaszkuláris eseményekre (MACE – CV-halálozás, nem végzetes miokardiális infarktus és nem végzetes stroke) gyakorolt hatását elemezte 2-es típusú diabéteszben (T2DM) szenvedő, igazoltan ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegséggel bíró betegekben (ASCVD) (10). Ez volt az első nagy randomizált klinikai vizsgálat, amely az SGLT2-gátló kedvező hatását mutatta a SzE tekintetében. Placebóhoz képest az empagliflozin 35%-kal csökkentette SzE miatti hospitalizáció rizikóját [126/4687 vs. 95/2333; hazard ratio (HR): 0,65; 95% confidence interval (CI): 0,50–0,85]. Az észlelt előny megmutatkozott azokban a betegekben is, akiknek volt szívelégtelensége korábban, vagy nem volt ismert a kórtörténet alapján. A teljes vizsgálati betegpopuláció 10,1%-át kitevő ismert SzE-beteg adatait elemezve, a SzE miatti hospitalizáció és CV-halálozás szignifikánsan alacsonyabb arányban fordult elő az empagliflozincsoportban (5,7% vs. 8,5%; HR = 0,66; 95% CI: 0,55–0,79). Az empagliflozinnak fenti hatása független volt a kovariánsoktól (11).

Az ezt követő CV biztonságossági vizsgálatok magas rizikójú T2DM-es betegekben hasonló eredményeket hoztak (12, 13). A DECLARE (Dapagliflozin Effect on



2. ÁBRA. Az SGLT2-gátlók komplex hatásmechanizmusai

Cardiovascular Events) vizsgálat T2DM-ben szenvedő betegekben vizsgálta a dapagliflozin kardiovaszkuláris és renális események alakulására kifejtett hatását (13). A vizsgálatban a dapagliflozin szignifikáns módon csökkentette a CV-halálozás vagy a SzE miatti hospitalizáció összevont, társ-elsődleges (co-primary) végpontját (4,9% vs. 5,8%, HR = 0,83; 95% CI: 0,73–0,95). A változás hátterében döntően a SzE miatti hospitalizáció csökkenése állt (HR = 0,73; 95% CI: 0,61–0,88). A DECLARE-vizsgálat SzE-betegek alcsoportját elemző analizisében (14) (a teljes vizsgálati populáció 3,9%-a) a dapagliflozint szedő HFrEF-betegekben a CV-halálozás és a SzE miatti hospitalizáció összetett végpontja 38%-os csökkenést mutatott (HR = 0,62; 95% CI: 0,45–0,86) szemben a nem HFrEF-csoportban talált 12%-os csökkenéssel (HR = 0,88; 95% CI: 0,66–1,17). A HFrEF-alcsoportban mind a CV-halálozás (HR = 0,55; 95% CI: 0,34–0,90), mind az összhalálozás (HR = 0,59; 95% CI: 0,40–0,88) szignifikánsan csökkent a dapagliflozint kapó csoportban.

A canagliflozinnal folytatott CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) Program a canagliflozin kardiovaszkuláris biztonságosságát és renális hatásait megítélő vizsgálat volt (12). A CANVAS Program szívelégtelen betegek alcsoportját elemző analizisében (15) (a teljes vizsgálati betegpopuláció 14,4%-a) SzE-betegek adatait elemezték. Összességében, a CV-halálozás és SzE miatti hospitalizáció szignifikánsan csökkent a canagliflozinscsoportban (16,3 vs. 20,8/1000 betegév; HR = 0,78; 95% CI: 0,67–0,91), csakúgy, mint SzE miatti halálozás és hospitalizáció (HR = 0,70; 95% CI: 0,55–0,89) vagy a SzE miatti hospitalizáció önmagában (HR = 0,67; 95% CI: 0,52–0,87). Az ertugliflozinnal végzett VERTIS-CV (Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes Trial) vizsgálatban (16) meglepő módon a CV-halálozás és SzE miatti hospitalizáció eseményráta nem különbözött szignifikáns mértékben (8,1% vs. 9,1%, HR = 0,88; 95% CI: 0,75–1,03). A hierarchikus tesztelés miatt statisztikailag nem elemzett, másodlagos végpontként meghatározott SzE miatti hospitalizáció azonban ebben a vizsgálatban is jelentős csökkenést mutatott a kezelt csoportban (HR = 0,70; 95% CI: 0,54–0,90), míg az összhalálozás nem változott lényegesen (HR = 0,93; 95% CI: 0,80–1,08). A fenti előnyös hatások lényegében bármely jellemzővel bíró kiindulási alcsoportokban érvényesültek, különös tekintettel a csökkent vesefunkciójú (eGFR <60 ml/min/1,73 m²), albuminuriás vagy diuretikus kezelésben is részesülő betegek (17). Ugyanezt igazolta egy Lancetben publikált nagy metaanalízis is, amelynek adatai alapján a SzE miatti hospitalizáció kockázatát az SGLT2-gátlók jobban csökkentették alacsonyabb eGFR esetén (18). További klinikai vizsgálatokban is kedvező hatást figyelték meg, így a canagliflozinnal végzett CREDENCE (Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy) vizsgálatban, diabéteszes, albuminuriás

vesebetegeken (mean eGFR 56 ml/min/1,73 m²) (19), a sotagliflozinnal végzett SCORED (Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease) vizsgálatban (20) hasonló betegekben (medián eGFR 45 ml/min/1,73 m²), valamint a DAPA-CKD (Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease) vizsgálatban is (mean eGFR 43 ml/min/1,73 m²) mind T2DM mind nem diabéteszes vesebetegekben (21). A szintén veselégtelenségben, empagliflozinnal végzett EMPA-KIDNEY-vizsgálatot a közelmúltban állították le idő előtt, az egyértelműen kedvező hatások miatt.

A fentieknek óriási jelentőséget tulajdonítunk, mivel a SzE-betegeink jelentős része egyben vesebetegségben is szenved, illetve a kezelés során, sokszor annak következtében tovább romló vesefunkció nehezíti a hatékony gyógyszeres kezelés evidenciákon alapuló alkalmazását. Az SGLT2-gátlók veseprotektív hatását lényegében az összes klinikai vizsgálat megerősítette. Hátterében ismert patofiziológiai események, többek között a tubuloglomeruláris visszacsatolás kedvező hatásai, az intraglomeruláris nyomás csökkenése, a nephron kedvezőbb energetikája állhat (7).

A fent részletezett kedvező hatások miatt az ESC SzE-útmutató magas, I A-evidenciaszintű ajánlásokat fogalmazott meg diabéteszes betegekben. Ennek értelmében T2DM esetén SGLT2-gátló (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) javasolt SzE miatti hospitalizáció, CV-események, CV-halálozás és vesevégpontok csökkentése, valamint dapagliflozin, empagliflozin, illetve sotagliflozin alkalmazása javasolt SzE, diabéteszes betegekben a SzE miatti hospitalizáció és a CV-halál csökkenésére (I A A) (6).

Randomizált klinikai vizsgálatok: csökkent ejekciós frakcióval járó (HFrEF) betegekben

A T2DM-betegek széles körében végzett vizsgálatok mindegyikének egy irányba mutató eredményét figyelembe véve, egyértelmű igény mutatkozott, hogy immár célzottan SzE-ben szenvedő betegekben, diabétesz meglététől függetlenül induljanak klinikai vizsgálatok SGLT2-gátlókkal. Ezen vizsgálatok pozitív eredménye teremtette meg azt a lehetőséget, hogy a 2021-es SzE-útmutatóban az SGLT2-gátlók I A A, azaz legmagasabb szintű evidenciával szerepelhessenek.

DAPA-HF (dapagliflozin)

A DAPA-HF-vizsgálat (Dapagliflozin and Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure) egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebokontrollos vizsgálat volt, amelyben a dapagliflozin hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták HFrEF-ben szenvedő, optimalizált terápia alatt álló betegekben (8). A betegek az aktív ágon (n=2373) napi 10 mg dapagliflozint, a kontrollágon (n=2371) placebót kaptak, a vizsgálatba bevont betegek mindössze 45%-a volt diabéteszes.

Az átlagosan 18 hónapos követési időt követően a dapagliflozinágon az elsődleges végpontként meghatáro-

zott CV-halálozás vagy a SzE súlyosbodása (SzE miatti hospitalizáció vagy SzE miatti sürgős orvosi ellátás) szignifikáns, 26%-os relatív kockázatcsökkenést mutatott (HR = 0,74; 95% CI: 0,65–0,85). A végpont-kompozitok közül a CV-halálozás relatív kockázatcsökkenése 18% (HR = 0,82; 95% CI: 0,69–0,98), a SzE súlyosbodásának relatív kockázatcsökkenése 30% (HR = 0,70; 95% CI: 0,59–0,83) volt. A primer végpont rizikójának csökkenése konzisztens volt minden előre definiált betegcsoportokban (SzE etiológia, EF, gyógyszeres kezelés) így a diabéteszben szenvedők (HR = 0,75; 95% CI: 0,63–0,90) és a nem diabéteszesek (HR = 0,73; 95% CI: 0,60–0,88) csoportjában is. A másodlagos végpontként meghatározott összmortalitás a dapagliflozinon szintén szignifikánsan, 17%-kal csökkent (HR = 0,83; 95% CI: 0,71–0,97).

Az adverz események (exsiccosis, hypoglykaemia, veseelégtelenség) gyakorisága nőtt az életkorral, azonban egyik sem volt szignifikánsan gyakoribb az aktív ágon. Ugyancsak nem volt különbség a két ág között a tolerabilitás és a biztonságosság tekintetében.

EMPEROR-Reduced (empagliflozin)

Az EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction) vizsgálatban az empagliflozin hatásosságát vizsgálták HFrEF-ben szenvedő szívelégtelen betegekben (9). A kettős vak, randomizált, multicentrikus vizsgálatba NYHA II–IV. stádiumú, 40% alatti ejekciós frakciójú HFrEF-betegeket randomizáltak (n=3730). A szívelégtelenség optimalizált terápiája mellett az aktív ágon (n=1863) a betegek 10 mg empagliflozint kaptak. Az utánkövetés medián időtartama 16 hónap volt.

Az elsődleges kompozit végpont (CV-halálozás vagy SzE miatti hospitalizáció) előfordulási gyakorisága szignifikánsan csökkent az empagliflozinon (19,4% vs. 24,7%; HR = 0,75; 95% CI: 0,65–0,86). Az empagliflozin hatékonysága azonos volt a diabéteszes és a nem diabéteszes csoportban. A SzE miatti összes hospitalizáció végpontjában az empagliflozinon 30%-os relatív kockázatcsökkenést lehetett észlelni (HR = 0,70; 95% CI: 0,58–0,85). A vizsgálat vesevégpontjai (az átlagos eGFR éves csökkenése, súlyos renális kimenetel) is kedvezőbbek voltak az empagliflozinon. Az összhálózás szignifikánsan nem különbözött a két csoportban (HR = 0,92; 95% CI: 0,77–1,10). Genitális infekció gyakrabban fordult elő az empagliflozinon.

ARNI (sacubitril/valsartan) evidenciái szívelégtelenségben

A sacubitril/valsartan már az ESC 2016-os SzE-ajánlásban is szerepelt (22), hiszen a PARADIGM-HF-vizsgálatban (23) igazolódott, hogy ACE-gátlóval (enalapril) összehasonlítva alkalmazása lényegesen előnyösebb a CV-halálozás, az összhálózás és a hospitalizáció vonatkozásában SzE-ben (HR = 0,80; 95% CI: 0,79–0,84).

Fentiek alapján a sacubitril/valsartan alkalmazása továbbra is I B-indikációval javasolt ACEI helyett a SzE miatti hospitalizáció és halálozás csökkentése céljából azon ambuláns HFrEF-betegek esetén, akik az optimális ACEI, BB, és MRA-kezelés ellenére panaszosak maradtak. Érdemes megemlíteni, hogy lényegi különbség látható ebben a tekintetben az európai és az amerikai útmutató között (5). Ez utóbbi esetében az ARNI-kezelés egyértelműen preferált, elsőként választandó szer az ACEI-vel szemben.

A közelmúltban, két vizsgálatban is tanulmányozták (PIONEER [24], TRANSITION [25]) az ARNI alkalmazását akut dekompenzáció után stabilizált SzE-betegeknél, akiknek jelentős hányadát korábban nem kezelték ACEI-vel. A kedvező eredmények alapján sacubitril/valsartankezelés indítása ACEI-naiv és új keletű HFrEF-ben szenvedő betegeknek is megfontolandó (IIb B ajánlási osztály).

Az ARNI-kezelésre történő váltás, az életkilátásokat javító gyógyszeres kezelés indítása ennek megfelelően mindenképpen javasolható már a hospitális szakban. A betegek korai ambuláns kontrollja (1-2 hét!) indokolt, amelynek során a fő cél, ahogy már említésre került az életmentő gyógyszerek minél gyorsabb titrálása.

Vericiguát

A VICTORIA-vizsgálatban (26) a szolubilis guanilát-cikláz-receptor-stimulátor, a vericiguát hatásosságát és biztonságosságát értékelték nemrégiben dekompenzációs eseményt elszenvedett HFrEF-betegekben. A CV-halálozás vagy HF miatti hospitalizáció kombinált elsődleges végpontjának incidenciája alacsonyabb volt a vericiguátot kapók körében (HR = 0,90; 95% CI: 0,82–0,98), de a vizsgálatban önmagában sem az összmortalitás, sem a CV-mortalitás nem csökkent. Így az ajánlás szerint a vericiguát a HFrEF standard terápiája mellett IIb B-indikációval megfontolható a CV-halálozás és a HF hospitalizáció kockázatának csökkentése érdekében. Igen figyelemre méltó a vizsgálat egyik alcsoport-analízise, amelyben a 4000 pg/ml-nél alacsonyabb NT-proBNP-értékű betegcsoportban mind a kombinált végpont, mind annak összetevői tekintetében jelentős, statisztikailag is szignifikáns előnyt mutatott a vericiguátkezelés (HR = 0,77; 95% CI: 0,68–0,88) (27). További evidenciák várhatók a szerrel kapcsolatban, stabil állapotú HFrEF-betegekben is a folyamatban lévő VICTOR-vizsgálat eredményeinek megismerését követően.

Omecamtív-mecarbil (OM)

A biztató korábbi klinikai vizsgálatok ismeretében (ATOMIC-AHF, COSMIC-HF) nagy reményekkel vártuk a GALACTIC-HF-vizsgálat eredményeit (28). Ebbe a vizsgálatba több mint 8000 magas rizikójú, 35% alatti EF-fel bíró SzE-beteget vontak be. Plazmakoncentrációtól függően, a betegek 2x25-50 mg OM-kezelésben részesültek. Az elsődleges kombinált végpont a CV-halálozás és az SzE-események összessége ugyan mér-

sékelt javulást mutatott a kezelt betegcsoportban (HR = 0,92; 95% CI: 0,86–0,99), de a többi vizsgált paraméterben nem észleltek különbséget (pl. ösztörtalitás, életminőség). Érdekes megemlíteni, hogy a súlyos klinikai állapotú vagy jelentősen csökken EF-ű alcsoporthoz az előnyös hatások kifejezettebbek voltak egy utólagos elemzés eredménye alapján. A 2021-es útmutatóban az OM egyelőre nem kapott ajánlási szintet.

Vashiány kezelése

Vashiány gyakran észlelhető SzE-betegekben, szoros összefüggést mutatva a csökkent terhelhetőséggel, ismételt hospitalizációkkal, CV- és összhalálással. A vashiány, anémiától függetlenül is jelen lehet a betegek jelentős részében, rontva a funkcionális kapacitást, elősegítve az állapotrosszabbodást, vázizom-diszfunkciót, esendőséget (frailty). Ennek megfelelően a vashiány szűrése minden SzE-betegben kötelező (I.C). Több klinikai vizsgálat is igazolta, hogy az iv. ferro-karboximaltóz adása biztonságos és csökkenti a tüneteket, javítja a terhelési kapacitást és az életminőséget SzE-ben. Az eddigi vizsgálatok metaanalízise alapján a CV- vagy összhalálkozás és SzE miatt kórházi felvétel kombinált végpont tekintetében is hatékony lehet a vashiány kezelése. A 2020-ban publikált AFFIRM-AHF-vizsgálatba (29) EF <50% vashiányos, hospitalizált SzE-betegeket vontak be. Az iv. ferro-karboximaltóz-kezelés nem csökkentette szignifikánsan az elsődleges végpont kombinált összes SzE-hospitalizáció, CV-halálkozás végpontot 52 hét után (HR = 0,79, 95% CI: 0,62–1,01), azonban az első SzE miatti hospitalizáció, CV-halálkozás kombinált végpontja (HR = 0,80; 95% CI: 0,66–0,98) és a SzE miatti összes hospitalizáció száma szignifikánsan csökkent (HR = 0,74; 95% CI: 0,58–0,94). Itt érdemes megemlíteni azt a fontos tény, hogy a COVID-19-pandémia komoly hatással volt/van a klinikai vizsgálatok kimenetelére. Nem volt kivétel ez alól az AFFIRM-AHF-vizsgálat sem. A vizsgálat COVID-19 szenzitivitás-analízise alapján pozitívnak bizonyult, mind az elsődleges (HR = 0,75; 95% CI: 0,59–0,96), mind a másodlagos végpontok tekintetében. Mindezek alapján az iv. ferro-karboximaltóz alkalmazása IIa A-szinten indokolt a tünetek csökkenésére, a terhelési kapacitás növelésére, az életminőség javítására és IIa B-szinten a rehospitalizáció csökkenésére SzE-ben 50% EF alatt.

Kezelési algoritmus HFReEF különböző fenotípusai alapján

A 2021-es ESC SzE-útmutató részletes táblázatban mutatja be, hogy a elsővonalbeli I-es indikációval adandó gyógyszeres kezelések mellett, milyen további terápia, eszközös lehetőségeink vannak szelektált betegekben, különböző jellegzetes fenotípusok alapján. I-es és IIa ajánlási szintű kezelési lehetőségeket sorol fel az alábbi klinikai jellegzetességek mentén: volumen-túlter-

helés, QRS-szélesség, pitvarfibrilláció, iszkémiás/nem iszkémiás etiológia, koszorúér-betegség, vashiány, billentyűbetegségek, szívfrekvencia, rassz, gyógyszer-intolerancia, előrehaladott SzE. Kitér a rehabilitációs kezelés fontosságára SzE esetén is, valamint a multidiszciplináris együttműködés jelentőségére, végezetül a palliatív kezelési lehetőségekről tesz említést.

A fenti megközelítés kapcsán mindenképpen érdemes megemlíteni egy, a guideline publikálását megelőzően megjelent ESC HFA-konzenzusközleményt (4). Szívfrekvencia (<60/min vagy >70/min), pitvarfibrilláció megléte, szimptomatikus alacsony vérnyomás, becsült glomeruláris filtrációs ráta (<30 vagy >30 ml/perc/1,73 m²) vagy hyperkalaemia megléte alapján kilenc jellegzetes betegtípus kezelési lehetőségeit, nehézségeit mutatják be a publikációban. Többek között ezek azok a betegjellemzők, amelyek nehézséget, kihívást, hivatkozási alapot jelentenek a mindennapi kezelés során és végezetül azt eredményezik, hogy a klinikai ajánlások szerinti kezelés minősége (gyógyszerek, céldózisok, eszközök stb.) közel sem éri el a kívánatos szintet (ún. guideline-implementáció fontossága).

HFmrEF

Konceptcionális változás a korábbi HFmrEF (heart failure with mid-range ejection fraction) tekintetében, hogy „mr” a definícióban jelenleg a mildly reduced megfogalmazást jelenti, ami arra utal, hogy ez a betegcsoport (EF: 41–49%) tulajdonságaiban, prognózisában és főleg kezelési lehetőségeinek tekintetében inkább a csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelen betegekkel mutat hasonlóságokat. A diagnózishoz ebben a SzE-alcsoporthoz is már elegendő a tünetek és a csökkent EF igazolása, funkcionális eltérések, vagy biomarker-emelkedés igazolása nem feltétlenül szükséges. Az elmúlt 5 évben számos korábbi HFmrEF-betegek adatait is tartalmazó klinikai vizsgálat újraértékelése mellett több, új klinikai vizsgálatot is publikáltak. Ezeket a vizsgálatokat nagyrészt HFpEF-indikációban végezték, de bevonási kritériumok alapján a vizsgálatokba nagy számban kerültek EF: 40–50% közötti betegek is. Az újraértékelt és új vizsgálatok egyike sem mutatott statisztikailag szignifikáns előnyt HFpEF-indikációban, azonban az alcsoportelemzések arra utaltak, hogy a HFmrEF-betegcsoportban számos, a HFReEF kezelésében sikerrel alkalmazott gyógyszer hatékony. Tekintettel a fenti gyengébb evidenciákra ACEI (PEP-CHF-vizsgálat) (30), ARB (CHARM-vizsgálat) (31), BB (SENIORS-vizsgálat) (32), MRA (TOPCAT-vizsgálat) (33) és ARNI (PARAGON-HF-vizsgálat) (34) IIb C-szintű evidencia mellett alkalmazható HFmrEF-ben, míg volumenretenció esetén a diuretikus kezelés IC-ajánlást kapott (2. táblázat). Említést érdemel, hogy a guideline ismertetésének napján publikálták az EMPEROR-Preserved-vizsgálat (35) eredményeit, amely nyugodtan nevezhető történelmi jelentőségűnek. A vizsgálatba EF: 40% feletti szívelégtelen betegekbe (azaz HFmrEF- és HFpEF-betegek is). Az elsődleges kompozit végpont

2. TÁBLÁZAT. Megfontolható gyógyszeres kezelések enyhén csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség (HFmrEF) esetén

Ajánlások	Osztály	Szint
Diuretikumok alkalmazása javasolt folyadékretencióra utaló panaszokat/tüneteket mutató HFmrEF-betegek esetében a panaszok és tünetek csökkentése céljából.	I	C
ACE-I alkalmazása megfontolható HFmrEF-betegekben a SzE miatti hospitalizáció és a halálozás csökkentése céljából.	IIb	C
ARB alkalmazása megfontolható HFmrEF-betegekben a SzE miatti hospitalizáció és a halálozás csökkentése céljából.	IIb	C
Béta-blokkoló alkalmazása megfontolható HFmrEF-betegekben a SzE miatti hospitalizáció és a halálozás csökkentése céljából.	IIb	C
MRA alkalmazása megfontolható HFmrEF-betegekben a SzE miatti hospitalizáció és a halálozás csökkentése céljából.	IIb	C
Sacubitril/valsartan alkalmazása megfontolható HFmrEF-betegekben a SzE miatti hospitalizáció és halálozás csökkentése céljából.	IIb	C

(CV-halálozás vagy SzE miatti hospitalizáció) előfordulási gyakorisága szignifikánsan csökkent az empagliflozin ágon (HR = 0,79; 95% CI: 0,69–0,90). Az előny az előre definiált 50% alatti és 50-60% közötti betegcsoportban is megmutatkozott. Ezen mérföldkövizsgálat eredménye még nem tudott értelemszerűen a 2021-es útmutatóba bekerülni, de amennyiben a közeljövőben záruló, hasonló elrendezésű dapagliflozinnal végzett DELIVER-vizsgálat (36) is pozitív eredményt mutat, akkor a HFmrEF-, HFpEF-beteg kezelésében is rendelkezni fogunk erős evidenciájú gyógyszerrel. Reményeinket erősíti, hogy a közelmúltban publikálták a szintén dapagliflozinnal végzett PRESERVED-HF (37) eredményét, ahol a szer már rövid, 12. hetes kezelési idő után is jelentősen javította a fenti betegcsoport terhelhetőségét és életminőségét. Egyébiránt megjegyzendő, hogy egyéb SGLT2-gátlóval végzett vizsgálatokban is már nagyon hamar, néhány héten belül szignifikánsan előnyös hatás volt kimutatható, ez egyedi jellegzetessége a gyógyszercsoportnak.

Prevenció és multidiszciplináris szemlélet

Ha végigtekintünk egy SzE-beteg életútján a SzE kontinuum mentén, SzE kezelésének egyik legfontosabb tényezője a megelőzés. A HFA és az ESC számos ún. „position statement”-et adott ki a témában, hangsúlyozva a nem farmakológias kezelés, a kórházi elbocsátás előtti teendők, a korai ambuláns kontroll, a SzE gondozásának standardjai (SzE-ellátórendszer, SzE-ambulanciák) tekintetében. A megelőzésben központi szerepe van a hipertónia és a koszorúér-betegég megfelelő kezelésnek

(úgyis, mint elsődleges SzE etiológiai tényezők), T2DM-ben az SGLT2-gátlóknak (I A-evidencia) és az életmód megváltoztatásának. Multidiszciplináris gondozási programban való részvétel, megfelelő öngondoskodás, otthoni, vagy ambuláns tréningprogramban való részvétel indokolt legmagasabb evidenciaszinten és erősen ajánlott az *Influenza* és *Pneumococcus* elleni vakináció is. Az kórházi elbocsátás körüli vulnérabilis periódusban már törekedni kell a gyógyszeres kezelés optimalizálására, a pangás megszüntetésére, a magas evidenciaszintű gyógyszeres kezelés bevezetésére. A SzE-beteg a kórházi elbocsátást követően 1-2 héten belül ambuláns gondozásba kell, hogy kerüljön, ahol specialista segítségével kell a lehető leghamarabb tovább titrálni a gyógyszereket, követni a beteg állapotát. A fenti ténykedések a 2021-es útmutatóban I A-szintű evidenciák kaptak, azaz nem tekinthetünk el végrehajtásuktól.

Következtetések

Azzal, hogy az új irányelv eltekint a korábbi hierarchikus titrálási algoritmustól és lényegében 4 (ami 5), egyenrangú elsőként választandó gyógyszercsoportot nevez meg (ACEI/ARNI, BB, MRA, SGLT2-gátló), egyben lehetőséget ad arra, hogy az adott beteg profilja, fenotípusa alapján válasszuk meg kezelésünket, a titrálás módját (1. ábra). A cél az, hogy amennyiben lehetséges ezeket a gyógyszereket minden tünetes HFmrEF-beteg a legrövidebb időn belül, a legmagasabb tolerálható dózisban kapja. Amennyiben az ACEI, BB, MRA-kezelés alatt álló beteg továbbra is tünetes az evidenciák és az útmutatók alapján is az ACEI-kezelést mindenképpen váltsunk le ARNI-kezelésre. Új keletű SzE-beteg esetén patofiziológiai okból is célszerű RAAS-gátlóval és BB-vel kezdeni a kezelést, de ha a beteg vérnyomása, vagy vesefunkciója, vagy szívfrekvenciája, K-szintje ezt nem teszi lehetővé, akkor nagyon korán alkalmazhatjuk az SGLT2-gátlót, amely mellett nagy valószínűséggel könnyebben titrálhatók majd a gyógyszerek. Az SGLT2-gátlók további előnyei, hogy naponta egyszer alkalmazandók, adagolásuk nem igényel titrálást, nem okoznak érdemi vérnyomáscsökkenést, bradycardiát, hyperkalaemiát, tartós vesefunkció-romlást.

A nemzetközi szakmai ajánlásokban megfogalmazott terápiás algoritmus változását pedig remélhetőleg Magyarországon is követik majd az új indikációbefogadások és a szerek támogathatóságának megváltozása.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, 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. A közlemény a Promenade kiadó felkérésére készült.

Irodalom

- Cleland JGF, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P. The year in cardiology 2018: heart failure. *Eur Heart J* 2019; 40 (8): 651–61. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz010>
- Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of The Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(10): 1169–86. <https://doi.org/10.1002/ehf.1531>
- Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail* 2021; S1071–9164(21): 50–56. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.01.022>
- Rosano GMC, Moura B, Metra M, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(6): 872–81. <https://doi.org/10.1002/ehf.2206>
- Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(6): 772–810. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.022>
- 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) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599–726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- Verma S, McMurray JJV, Solomon SD, et al. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* 2018; 61(10): 2108–17. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4670-7>
- 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>
- Butler J, Anker SD, Filippatos G, et al. EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2021; 42: 1203–12. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1007>
- Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13:102. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-102>
- Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J* 2016; 37(19): 1526–34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv728>
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4):347–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
- Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019; 139(22): 2528–36. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130>
- Radholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the CANVAS Program. *Circulation* 2018; 138(5): 458–68. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222>
- Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1425–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>
- Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, et al. VERTIS CV Investigators. Efficacy of ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease: results of the VERTIS CV trial. *Circulation* 2020; 142: 2205–15. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050255>
- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393(10166): 31–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X)
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. CRENDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295–306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
- Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. SCORED Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021; 384: 129–39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030186>
- Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371(11): 993–1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
- Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2019; 380(6): 539–48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812851>
- Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(8): 998–1007. <https://doi.org/10.1002/ehf.1498>
- Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020; 382: 1883–93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915928>
- Ezekowitz JA, O'Connor CM, Troughton RW et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Outcomes: Vericiguat Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Study. *JACC Heart Fail* 2020; 8(11): 931–939. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.08.008>
- Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. GALACTIC-HF Investigators. Cardiac myosin activation with omeamtiv mecarbil in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2021; 384: 105–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025797>
- Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. AFFIRM-AHF Investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2020; 396: 1895–1904. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32339](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32339)
- Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, et al. PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27(19): 2338–45. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl250>
- Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with midrange ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1230–39. <https://doi.org/10.1002/ehf.1149>
- Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 2018; 39: 26–35. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx564>
- Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2016; 37: 455–62. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv464>
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(17): 1609–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16): 1451–61. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>
- Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(7): 1217–25. <https://doi.org/10.1002/ehf.2249>
- Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med* 2021; 27(11): 1954–60. <https://doi.org/10.1002/ehf.2249>

A szívamyloidosis diagnosztikájának és terápiájának aktualitásai – Az ESC Myocardial and Pericardial Diseases Munkacsoportjának 2021-es position statementje alapján

Takács Hedvig, Nagy Viktória, Rácz Gergely, Kormányos Árpád, Polestyuk Bianka, Schwartz Noémi, Gyenes Nándor, Dézsi Lívია, Radics Bence, Iványi Béla, Sepp Róbert

Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika, Non-Invazív Kardiológiai Részleg, Szeged

Levelezési cím:

Dr. Takács Hedvig, 6725 Szeged, Semmelweis u. 8. E-mail: takacs.hedvig88@gmail.com

A szívamyloidosis egy súlyos, progresszív, infiltratív betegség, amelyet amiloidfibrillumok szívizomban való lerakódása okoz. Hátterében általában hematológiai, krónikus gyulladásos betegségek, illetve genetikai eltérések állhatnak, de az időskorban jellemző forma esetében a pontos ok ismeretlen. Az utóbbi években a modern képalkotó eljárásoknak és a noninvazív diagnosztika lehetőségének, valamint az egyre több, hatásos betegség specifikus terápiának köszönhetően növekszik a diagnosztizált esetek száma, így feltételezhetően a kórkép a korábban gondolthoz képest gyakoribb eltérés lehet. Sorra jelentek meg a diagnosztikus és terápiás algoritmusok a közelmúltban, így 2021-ben az ESC Myocardial and Pericardial Diseases Munkacsoportja egy áttekintő közleményt adott ki a jelenleg alkalmazandó irányelvekről.

Kulcsszavak: szívamyloidosis, AL-amyloidosis, ATTRv-amyloidosis, ATTRwt-amyloidosis, restriktív cardiomyopathia

Current diagnostic and therapeutic strategies in cardiac amyloidosis – According to the position statement of the ESC Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases in 2021

Cardiac amyloidosis is a serious, progressive, infiltrative disease caused by the abnormally folded amyloid fibril deposits in the myocardium. The underlying causes could be haematological or chronic inflammatory diseases, and also rare genetic variants. However, the cause of amyloidosis in the elderly population is unknown. Thanks to the advanced imaging techniques and the new effective therapeutic possibilities, cardiac amyloidosis nowadays is more frequently diagnosed. In recent years many diagnostic and therapeutic guides have been issued. In 2021 the ESC Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases published a position statement about the recent diagnostic and therapeutic strategies in cardiac amyloidosis.

Keywords: cardiac amyloidosis, AL amyloidosis, ATTRv amyloidosis, ATTRwt amyloidosis, restrictive cardiomyopathy

A szívamyloidosis definíciója és jelentősége

A szívamyloidosis egy súlyos, progresszív, infiltratív betegség, amelyet amiloidfibrillumok extracelluláris lerakódása jellemez (1). A fibrillumok szövettani metszeten, polarizált fényben zöld kettős törést adnak kongóvörössel festve (2).

Ez a korábban ritka, nehezen diagnosztizálható és kezelhetetlennek tartott betegség az utóbbi évek során, elsősorban a betegség specifikus terápia fejlődésének köszönhetően, jelentős paradigmaváltáson ment keresztül. Szorosan követték egymást a diagnosztikus algoritmusok, amelyeknek köszönhetően egyre nagyobb számban kerülnek diagnosztizálásra az esetek (1, 3). Valamint több vizsgálat is igazolta a korai stádiumban megkezdett specifikus terápia kedvező hatását a prognózisra (1, 4, 5).

Az egyre gyarapodó esetszámok rávilágítottak, hogy a szívamyloidosis gyakorisága magasabb lehet a korábban gondoltnál. Pontos epidemiológiai adatok továbbra sem állnak rendelkezésre. A transtiretin-amyloidosis (ATTR) kapcsolatos epidemiológiai adatok gyűjtésére jött létre a THAOS Regiszter (Transthyretin Amyloidosis Survey), amely elsősorban észak-amerikai és nyugat-európai centrumok adatait tartalmazza. Habár mind az örökletes, mind a vad típusú ATTR-ben szenvedő betegek adatait várják a regiszterbe, egy 2019-ben megjelent áttekintés alapján 2016-ig elsősorban örökletes formával élő betegek kerültek bele (6). Hazánkban nemrég került publikálásra egy több centrum bevonásával készült, átfogó munka a hereditár ATTR-rel kezelt betegek epidemiológiájáról és klinikai megjelenéséről (7). A vad típusú, vagy korábbi nevén szenilis ATTR esetén inkább csak lokális vizsgálatok adatai alapján születnek a kórkép gyakoriságára vonatkozó adatok (8). Ugyanakkor egyre világosabbnak tűnnek a magasabb kockázatú betegcsoportok – 65 év feletti szívelégtelen (9), idős, aortastenosisal diagnosztizált (10), és a megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelen betegek (8).

A kórkép jelentőségét alátámasztja az is, hogy mind a 2021-ben megjelent, Európai Kardiológiai Társaság által kiadott, mind a 2022-ben az American Heart Association, American College of Cardiology és a The Heart Failure Society of America által közösen kiadott szívelégtelenség-irányelv kitér a szívamyloidosisra. Elsősorban a megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség hátterében meghúzódó betegségként, amely a megfelelő terápia hiányában, nagyban ronthatja annak prognózisát (11, 12).

Szívérintettséggel járó amiloidtípusok

Jelenlegi ismereteink szerint több mint 30 protein képes a szervezetben amiloidfibrillumok képzésére *in vivo*, de csupán 9 fehérje ismert, amely a myocardium-

ban képes lerakódni (13). Bizonyos formák igen ritkák (AApoAI: apolipoprotein AI-amyloidosis, AApoAII: apolipoprotein A-II-amyloidosis, AApoAIV: apolipoprotein A-IV-amyloidosis, A β 2M: β 2-mikroglobulin-amyloidosis, AFib: fibrinogén-amyloidosis, AGel: gelsolin-amyloidosis), valamint a szívizomban való lerakódás szekunder módon jön létre krónikus gyulladásos folyamat eredményeként (AA) (1, 14).

A napjainkban diagnosztizált szívamyloidosisok több mint 98%-át két fő típus adja: a monoklonális immunoglobulin könnyűlánc (AL) és a transtiretin (ATTR) (14). Az utóbbi örökletes (ATTRv) és szerzett vagy vad típusú (ATTRwt) formája is ismert (14). A fent említett amiloidtípusok legfontosabb jellemzőit az 1. táblázat mutatja be.

Az AL-amyloidosis esetén a lerakódó prekursor protein egy kóros immunoglobulin-könnyűlánc. A kóros fehérje jellemzően több szervrendszerben rakódik le. Leggyakrabban kötőszöveti (bilaterális carpalis alagútszindróma, bicepsz ínruptura, izom-pszehipertrófia), vese (nephrosis szindróma), perifériás idegrendszer (szomatikus polyneuropathia, autonóm idegrendszeri zavarok), máj, gasztrointesztinális, tüdő és szív (restriktív cardiomyopathia) érintettséggel járhat (15).

A transtiretin (TTR) egy tetramer szerkezetű transzportprotein, a TTR-gén kódolja a 18-as kromoszómán, amely 4 exonból áll. A fehérje az A-vitamin (retinol) és a tiroxin transzportját végzi a szervezetben (16). Több mint 130 patogén mutáció ismert, amely az ATTRv-hez köthető (17). Autoszomális domináns öröklődést mutat, de a penetranciája a betegségnek változó lehet, így a családi anamnézisre egyértelműen nem támaszkodhatunk a diagnosztika során (18). Bizonyos mutációk halmozottan fordulhatnak elő egyes népcsoportokban. Világszerte a leggyakoribbnak tartott mutációk: Val30Met, Val122Ile, Glu89Gln (6, 19). Ezek közül is a leggyakoribbnak a Val30Met mutációt tartják, endémiás területek ismertek Portugáliában, Spanyolországban, Franciaországban, Svédországban, Japánban, Dél-Amerikában és Afrikában (6). Magyarországon ugyanakkor csupán 2 család ismert Val30Met-mutációval. A jelenleg birtokunkban lévő adatok szerint a magyar ATTRv-betegek körében a His88Arg (9 család) és az Ile107Val (8 család) mutációk a leggyakoribbak (7). A mutációk által kialakított betegség fenotípus tekintetében jelentős heterogenitást mutat, ugyanakkor a vezető tünetek egyértelműen függenek a mutációtól. Dominálónan neuropathiával (familiáris amiloid polyneuropathia – TTR-FAP), vagy cardiomyopathiával (TTR amiloid cardiomyopathia – ATTR-CMP) járó formákat ismerünk, de gyakori a kevert fenotípus (20). Valamint ritka mutációk esetén leírásra került egy oculopleptomeningealis forma is, amely elsősorban központi idegrendszeri érintettséget mutat (21). Járulékosan gasztrointesztinális tünetek is viszonylag gyakori komplikációi a betegségnek, azonban ezek gyakran elkerülik a vizsgáló figyelmét (22). Továbbá ismertek korai és

1. TÁBLÁZAT. Az ismert szívérintettséggel járó amyloidosis-típusok. AA: szérumamiloid A-amyloidosis, AApoAI: apolipoprotein A-I-amyloidosis, AApoAII: apolipoprotein A-II-amyloidosis, AApoAIV: apolipoprotein A-IV-amyloidosis, A β 2M: β 2-mikroglobulin-amyloidosis, AFib: fibrinogén-amyloidosis, AGel: gelsolin-amyloidosis, AL: immunglobulin könnyűlánc-amyloidosis, ATTRv: örökletes transtiretin-amyloidosis, ATTRwt: vad-típusú transtiretin-amyloidosis, CTS: carpalis alagútszindróma, LSS: lumbalis spinalis stenosis (1)

Amyloidosis típusa	Protein	Öröklődés	Kardiális érintettség gyakorisága	A diagnózistól számított medián túlélés (hónap)	Jellemző extrakardiális tünetek
AL	Immunglobulin könnyűlánc	Nem	70%	24 (6 amennyiben kezeletlen)	Nephropathia, proteinuria, autonóm diszfunkció, polyneuropathia, macroglosszia, spontán suffúziók, májérintettség
ATTRwt	Transthyretin	Nem	100%	57	CTS, LSS, bicepsz ín ruptura
ATTRv	Transthyretin	Igen	30-100% Mutációtól függően	31 (Val142Ile) 69 (non-Val142Ile)	Polyneuropathia, orthostatikus hypotensio, üvegtesti opacitás, gasztrointesztinális tünetek
AA	Szérumamiloid A	Nem	5%	133	Veseérintettség (95%), proteinuria, hepatomegália, gasztrointesztinális tünetek
AFib	Fibrinogén alfa	Igen	Ritka	180	Veseérintettség, proteinuria
AApoAI	Apolipoprotein A-I	Igen	Ritka Mutációtól függően	Nincs adat Feltételezhetően >120	Elsődlegesen veseérintettség, proteinuria, hepatomegália, mellékvese elégtelenség, dysphonia (laringelís érintettség miatt)
AApoAII	Apolipoprotein A-II	Igen	Ritka Mutációtól függően	Nincs adat	Primeren veseérintettség, proteinuria
AApoAIV	Apolipoprotein A-IV	Nem	Ismeretlen	79	Primeren veseérintettség
A β M	β -2-mikroglobulin	Nem	80%	Nincs adat	Dialíziskezelés, CTS, ízületi problémák
AGel	Gelsolin	Igen	Elsődlegesen vezetőrendszeri lerakódás	Közel normális életkilátások	Corneadiszfófia, laza bőr, csüngő szemhéj, paresthesia, proteinuria (ritka)

késői manifesztációval járó mutációk is. A helyzetet tovább árnyalja, hogy például a Val30Met-mutáció akár többféle fenotípus kialakítására is képes. Portugáliában egy korai megjelenésű, elsősorban neuropathiával járó forma ismert, míg Svédországban ugyanez a mutáció késői manifesztációjú, dominálónan cardiomyopathiát okoz (6).

Az időskorban megjelenő vad típusú ATTR esetén a TTR-fehérje szerkezete nem módosul, a szervi lerakódás oka lényegében ismeretlen. Ez a kórkép 100%-ban cardiomyopathiát okoz és kifejezetten gyakran jár együtt kötőszöveti lerakódással (15, 23).

A szívamyloidosis invazív és noninvazív diagnosztikus kritériumai

A szívamyloidosis diagnózisa tehát akkor állítható fel, ha amiloidfibrillumok jelenléte bizonyítható a myocardiumban. Erre a jelenlegi konszenzus alapján invazív és noninvazív diagnosztikus kritériumok állnak rendelkezésre. A noninvazív kritériumok ATTR-amyloidosisban használhatók (1).

Invazív diagnosztikus kritériumok

A kórkép lényegében akkor bizonyított, ha az endomyocardialis biopszia során kongóvörös festéssel amiloid-depozitumok láthatók, függetlenül a bal kamra falvastagságától (1).

Érthető fenntartások az endomiokardiális biopsziával kapcsolatban, hogy invazív, és a beavatkozás biztonságos végrehajtásához gyakorlott szakember szükséges, a szövödmények minimalizálása végett (24). Szisztémás amyloidosisban a lerakódás széles körben megjelenhet a szövetekben, így lehetőségünk lehet kisebb kockázattal is végrehajtani a mintavételt (25). A megcélzandó szövetek ebben az esetben: a subcutis (általában hasfali zsírszövet, akár epidermis, dermis részletekkel is), gasztrointesztinális traktus (általában rectum, de gyomor vagy duodenum is lehetséges), ajak (járukékos nyálmirigyek) és csontvelő (25). Szubkután minta esetén több lehetőség is rendelkezésre áll, amelyek előnyeit és hátrányait a 2. táblázat tartalmazza (25).

Kiemelendő a hasfali szubkután szövetből vett vékonytű-biopsziával kapcsolatban, hogy szisztémás AL-amyloidosis mellett a módszer szenzitivitása megfelelő (84%), azonban variáns és vad típusú ATTR esetén

2 TÁBLÁZAT Extrakardiális szövettani mintavétel lehetőségei subcutan szövetből. AA: szérumamiloid A-amyloidosis, ATTRv: örökletes transtiretin-amyloidosis, ATTRwt: vad-típusú transtiretin-amyloidosis (25)

Mintavétel típusa	Leírása	Előnye	Hátránya
Vékonytű aspirációs biopszia	Az eredetileg alkalmazott módszer, egy vékony tű (22G) segítségével. Lokális anesztézia nem feltétlenül szükséges. A nyert minta közvetlenül az üveglapra juttatható, levegőn szárítható, ezt követően festhető is.	Gyors, általában fájdalommentes, nem igényel speciális előkészületet.	Gyakorlat szükséges az elvégzéshez. Bizonyos amyloid típusokban nem megfelelő (ATTR, AA), mert kevés kötőszövet nyerhető a módszerrel.
Vastagtű-biopszia	Vastagabb tű (16G), negatív nyomáshoz csatlakoztatva. Nagyobb mennyiségű minta nyerhető, többféle metodika is kivitelezhető így az egyszerű festésen túl.	Nagyobb volumenű minta, potenciálisan kötőszövetet is tartalmaz, így ATTR szempontjából szenzitívebb lehet.	Helyi érzéstelenítés szükséges. Vérzésrizikó fennáll. ATTRwt szempontjából továbbra sem megfelelő szenzitivitású.
Punch-biopszia	Széles, 6-8 mm-es minta szükséges, megfelelő mennyiségű zsír- és kötőszövettel.	A bőr minden rétege kinyerhető, megfelelő mennyiségű minta speciális vizsgálatokra is (Western blott, proteomica).	Helyi érzéstelenítés szükséges. Néhány varratra is szükség lehet a mintavétel helyén.
Sebészi biopszia	Sebész által végrehajtott mintavétel.	Nagyobb mennyiségű szövet áll rendelkezésre.	Helyi érzéstelenítés és varratok behelyezése elengedhetetlen.

a szenzitivitás még lényegesen alacsonyabb (ATTRv 45% és ATTRwt 15%) (24, 26). Ezzel szemben az endomiokardiális biopszia szenzitivitása lényegében 100% kardiális érintettség esetén (24).

Amennyiben erős a gyanú AL-amyloidosisra, Jamshidi-biopszia szintén kivitelezhető hematológus által (27). Összességében elmondható, hogy egy nem nyilvánvalóan érintett szervből nyert szövettani minta negativitása nem zárja ki az amyloidosis fennállását. Így, amennyiben ez biztonsággal kivitelezhető, az érintett szervből való mintavétel potenciálisan a lehető legmagasabb szenzitivitású (27).

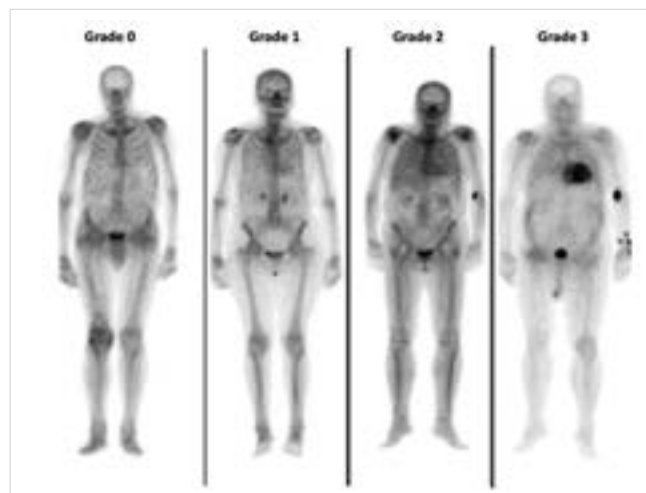
A depozitumok jelenlétének kimutatását minden esetben azok típusának meghatározásának kell követnie. Az amyloidotipizálás „aranystandard” módszere a tömegspektrometria, de használatosak még immunhisztokémiai módszerek és az immun-elektronmikroszkópia is, erre specializálódott centrumokban (28). A patológust minden esetben érdemes részletesen informálni a gyanúnkról, illetve a beteg kórtörténetéről és gyógyszeres terápiájáról is. A minták natívan, formaldehid médiumban, és amennyiben elektronmikroszkópos vizsgálat is várható, glutár-aldehidben transzportálандók (25). Hazai viszonylatban az immunhisztokémiai módszereket alkalmazzák leginkább a diagnosztika során.

A diagnózis tehát felállítható extrakardiális biopszia pozitívitása esetén is, amennyiben képalkotó modalitásokkal (echokardiográfia, szív-MR) jellemző eltérések kimutathatók, a bal kamrai (BK) hipertrófia egyéb magyarázata nélkül (1). A képalkotó eltérések objektívizálása érdekében egy nemrég elkészült multicentrikus vizsgálat egy echokardiográfia és szív-MR pontrendszerrel dolgozott ki, azonban ezek klinikai validálására még nem került sor. A kritériumrendszert a 3. táblázat részletezi. Konceptió szerint elmondható, hogy amennyiben a BK-falvastagság meghaladja a 12 mm-t, a pontrendszer alapján minimum 8 pont, és az extrakardiális biopszia eredménye

amyloidlerakódást igazol, a szívamyloidosis diagnózisa nagy valószínűséggel fennáll (1).

Noninvazív diagnosztikus kritériumok

A szív ATTR-amyloidosis diagnózisa felállítható hisztológiai eredmény hiányában is, amennyiben a jellemző echokardiográfia vagy CMR-kép mellett a ^{99m}Tc-pirofoszfát (PYP), ^{99m}Tc-3,3-difoszfono-1,2-propano-dikarboxil sav (DPD) vagy ^{99m}Tc-hidroxi-metilén-bifoszfonát (HMDP) szcintigráfia grade 2 vagy 3 miokardiális felvételt igazol (1. ábra), és a klonális plazmasejt-diszkrázia kizárható szabad könnyűlánc (FLC – free light chain) assay, szérum (SPIE – szérumprotein immun-elektro-



1. ÁBRA. A szív radiofarmakon halmozása révén kialakult jelaktivitása a Perugini-skála szerint. Grade 0: normális csontfelvétel mellett a szív nem vesz fel jelző anyagot. Grade 1: a miokardiális felvétel alacsonyabb intenzitású, mint a csontfelvétel. Grade 2: a miokardiális és a csontfelvétel megegyezik. Grade 3: a miokardiális felvétel meghaladja a csontfelvételt, csökkent vagy hiányzó csontfelvétel mellett (1)

3. TÁBLÁZAT. A szívamyloidosis noninvazív és invazív diagnosztikájához használható echokardiográfias és szív-MR-kritériumok. MR: mágnesesrezonancia, ECV: extracelluláris volumen, IVS: interventricularis szeptum, LGE: késői gadolinium kontrasztalmozás, BK: bal kamra, BKEDD: bal kamrai végdiasztolés átmérő, PW: bal kamra hátsó fala, TAPSE: tricuspidal annular plane systolic excursion (1)

Echokardiográfia: Bal kamrai falvastagság > 12 mm + 1. vagy 2. pontban foglalt kritériumok

1. Karakterisztikus echocardiographiás lelet (minimum 2 eltérés az alábbiak közül)	Multiparametrikus echocardiográfias score ≥ 8 pont
a: Legalább grade 2 diasztolés diszfunkció	a: Relatív falvastagság (IVS+PW)/LVEDD $>0,6$ 3 pont
b: Csökkent szöveti Doppler-hullám – s', e', a' kitéréssek (<5 cm/s)	b: Dopplerrel E/e' hányados >11 1 pont
c: Csökkent globális longitudinális strain (abszolút érték <15%)	c: TAPSE ≤ 19 mm 2 pont
	d: Csökkent globális longitudinális strain ($\leq -13\%$) 1 pont
	e: Systoles longitudinális strain apex és bázis arány $>2,9$ (relatív apical sparing) 3 pont

Szív-MR

Karakterisztikus szív-MR lelet (a és b pontnak jelen kell lennie)

- a: Diffúz subendocardialis vagy transmuralis LGE
- b: Abnormális gadolinium kinetika
- c: ECV $\geq 0,40\%$ (erősen támogatja a diagnózist, de nem esszenciális)

forézis) és vizelet (UPIE – vizeletprotein immun-elektroforézis) immunfixáció alapján (29). A szérum és a vizelet immunfixáció negativitása, kombinálva a szérum könnyűlánc assay negativitásával 99%-os szenzitivitással zárja ki a monoklonális gammopathia jelenlétét (30). Az eredmények értékelése krónikus veseelégtelenség és MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) esetén különösen nehézkes lehet (31). Alapvetően elmondható, hogy bármilyen bizonytalanság vagy a monoklonalitás legkisebb gyanúja esetén érdemes hematológussal konzultálni (1).

Amennyiben a monoklonális proteinek jelenléte kizárható, a csontszcintigráfia alapján grade 2 vagy 3 mikardialis halmozás kimutatható, a szív ATTR diagnózis közel 100%-os valószínűséggel kimondható (29). Megjegyzendő azonban, hogy a szcintigráfiát javasolt SPECT-vizsgálattal kombinációban alkalmazni, hogy egyértelműen megbizonyosodjunk arról, hogy a magasabb radiofarmakon-felvétel ténylegesen a myocardiumnak tulajdonítható (1). A szcintigráfiával kapcsolatos esetleges eredményt befolyásoló tényezők a 4. táblázatban olvashatók.

Az ATTR diagnózisát minden esetben genetikai vizsgálatnak kell követnie, hogy elkülönítsük az ATTRv és az ATTRwt formát (32). Ezt idős betegek esetén is érdemes elvégezni, mivel ismertek későn manifesztálódó és lassan progrediáló formák is. Kimutatott TTR-gén mutációja esetén a családszűrés lehetőségét fel kell ajánlani a beteg és hozzátartozói számára (32).

A szívamyloidosis diagnosztikája

A szívamyloidosis diagnózisának felállítása két kritikus fázisból áll:

1. a gyanú fázisa és
2. a definitív diagnózis fázisa.

A második fázis magába foglalja az amiloid típusának meghatározását is (1).

Mikor gyanakodjunk szívamyloidosisra?

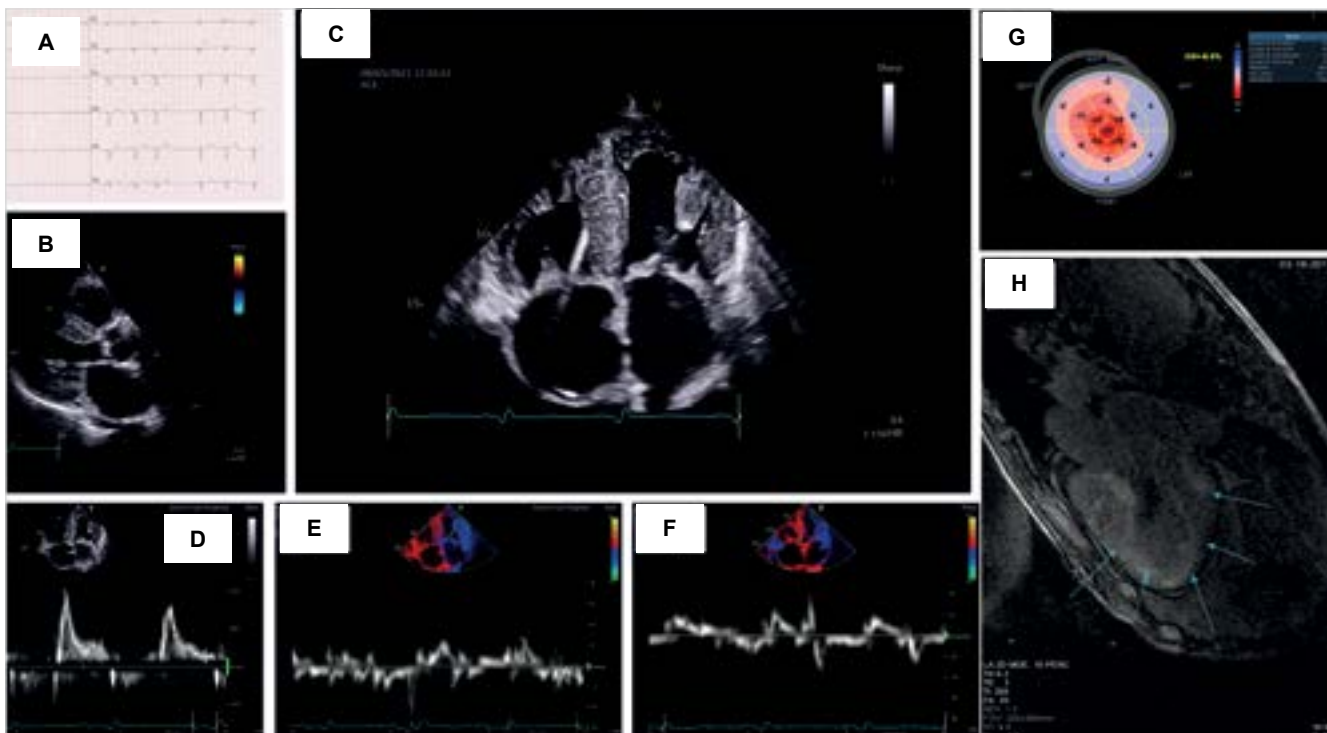
A kórkép általában számos extrakardiális jellel és tünettel jár együtt, amelyek kifejezetten hasznosak lehetnek a megfelelő kardiológiai jelek mellett. Ezeket a tüneteket a nemzetközi szakirodalom „red flag”-ként (vörös lobogóként) említi (1). Ilyen, egyéb szerveket érintő, tünetek lehetnek a proteinuria, a carpalis alagútszindróma (jellemzően kétoldali), a spontán bevérzések, a macroglossia vagy a spontán bicepszínszakadás (1).

Ugyanakkor jellegzetes kardiológiai tünetek is felkeltethetik a gyanút a betegségre (2. ábra), mint például az EKG-n látható low voltage, miközben az echokardiográfia BK-hipertrófiát igazol. De ilyen gyanújel lehet, ha a beteg a guideline szerinti szívelégtelenség-terápiát nem tolerálja, vagy a korábban normotenziós beteg hipotóniássá válik (1, 33). Echokardiográfias vizsgálat során a megmagyarázhatatlan okú perikardiális fluidum, illetve 2D speckle tracking echokardiográfiával látható ún. relatív apical sparing vagy „cherry on top” jelenség. Ez utóbbi azt jelenti, hogy a longitudinális strain-értékek csökkentek a basalis és a középső szegmentumokban, míg a csúcson ezek megtartottak (2. G ábra) (34, 35). A kardiális (5. A táblázat) és extrakardiális „red flag”-eket (5. B táblázat) táblázatos formában is összegezzük.

Számos klinikai helyzetben érdemes gondolni a szívamyloidosis fennállására, mint például a plazmasajt-diszkráziák, nephrosis szindróma, perifériás neuropathia vagy krónikus gyulladós szindrómák; különösen, ha jellemző kardiológiai képalkotókkal detektált jelek is fennállnak (1, 33).

4. TÁBLÁZAT. A biszfoszfonát szcintigráfia során álpozitív vagy álnegatív eredményt adó klinikai helyzetek és azok megoldása. AApoAI: apolipoprotein AI-amyloidosis, AApoAII: apolipoprotein A-II-amyloidosis, AApoAIV: apolipoprotein A-IV-amyloidosis, A β 2M: β 2-microglobulin-amyloidosis, AFib: fibrinogén-amyloidosis, AGel: gelsolin-amyloidosis, AL: immunglobulin könnyűlánc-amyloidosis, ATTRv: örökletes tranztiretin-amyloidosis, SPECT: single photon emission computer tomography, SPIE: szérumprotein elektroforézis immunfixációval, UPIE: vizeletprotein elektroforézis immunfixációval (1)

	Klinikai helyzet	Hogyan tisztázható?
Fals pozitív	AL amyloidosis	SPIE, UPIE vagy a szérum könnyű lánc arány abnormalis. Szövetteni diagnózis szükséges.
	Hydroxichloroquine cardiotoxicitás	Anamnesztikus adatok! Szövetteni diagnosztika!
	AApoAI és AApoAII amyloidosis	Vesebetegség is fennáll. Genetikai vizsgálat.
	AApoAIV amyloidosis	Vesebetegség is fennáll. Szövetteni diagnózis.
	A β 2M amyloidosis	Több mint 9 éve tartó dialíziskezelés. Szövetteni diagnózis.
	„Blood pool” jelenség	Feltételezett kamra-diszfunkció. SPECT-vizsgálat tisztázhatja. Esetleg későbbi felvételek készítése javasolt.
	Bordatörés, meszesedés a billentyűkön vagy az anulusban	SPECT-vizsgálat tisztázhatja a miokardiális felvételt.
Fals negatív	4 héten belüli miokardiális infarktus	Anamnesztikus adatok! SPECT segíthet a diffúz miokardiális felvétel igazolásában.
	Phe84Leu ATTRv, Ser97Tyr ATTRv	Neuropathia, családi halmozódás, genetikai vizsgálat.
	Enyhe betegség	Szövetteni diagnózis!
	Késői felvétel	Korábbi felvétel készítése.
	Túl korai felvétel	Későbbi felvétel készítése.



2. ÁBRA. Kardiológiai vizsgálómódszerekkel felfedezhető szívamyloidosisra jellemző diagnosztikus „red flag”-ek. **A:** EKG: Végtagi elvezetésekben low voltage, pszeudoinfarktus-mintázat a mellkasi elvezetésekben. **B:** Echokardiográfia: Parasternális hosszszelvényen látható a jelentős balkamra-hipertrofia és a megvastagodott aortabillentyű. **C:** Echokardiográfia: Csúcsi négyüregi kép, amelyen látható a súlyos bal- és jobbkamra-megvastagodás, a megnövekedett pitvari méretek, valamint a jobb szívfélben pacemaker-elektroda is felismerhető. **D:** Echokardiográfia: Pulzatilis Doppler-módszerrel a mitrális beáramlás vizsgálata. Restriktív mintázat látható, magas E/A aránnyal. **E:** Echokardiográfia: Szöveti Doppler-mérés a mitralis anulus laterális részén. Restriktív mintázat. **F:** Echokardiográfia: Szöveti Doppler-mérés a mitralis anulus szeptális részén. Restriktív mintázat. **G:** Echokardiográfia – 2D strain analízis: relatív apical sparing, vagy „cherry on top”jelenség. A basalis és középső szegmentumoknál a longitudinális strain csökkent, míg a csúcsi szegmentumokban megtartott. **H:** Szív-MRI: Késői kontrasztos felvételen látható a diffúz kontraszthalmozás a szívizomban

5. A TÁBLÁZAT. Kardiológiai „red flag”-ek felsorolása a jellemző amiloidtípussal. ATTR: tranztiretin amyloidosis, AL: immunglobulin könnyűlánc-amyloidosis, AV: atrioventricularis, CMR: szív-mágnesesrezonancia-vizsgálat, EKG: elektrokardiogram, HF: heart failure/ szívelégtelenség, BK: bal kamra, NT-proBNP: N-terminális pro-B-típusú nátriuretikus peptid, RV: jobb kamra (1)

Típus	„Red flag”	Amyloidosis forma, amiben gyakori
Klinikai jelek	A korábban hipertóniás beteg hipotóniássá vagy normotenzióssá válik	ATTR, AL
EKG	Infarktusszerű kép	Mind
	Low QRS voltage a LV falvastagsághoz képest	Mind
	AV vezetészavar	Mind
Laboreltérések	A HF súlyosságához képest aránytalanul emelkedett NT-proBNP	Mind
	Perzisztálón emelkedett troponinszint	ATTR, AL
Echokardiográfia	„Sparkling”/csillámló szemcsék a myocardiumban	Mind
	RV falmegevastagodás	Mind
	Billentyűk megevastagodása	Mind
	Pericardiális folyadék	Mind
	Csökkent GLS, apical spearinggel	Mind
CMR	Szubendokardiális LGE	Mind
	Emelkedett natív T1-érték	Mind
	Emelkedett ECV	Mind
	Abnormális gadolinium kinetika	Mind

5. B TÁBLÁZAT. Extrakardiális „red flag”-ek felsorolása a jellemző amiloidtípussal. ATTR: tranztiretin-amyloidosis, AA: szérum-amiloid A-amyloidosis, AApoAI: apolipoprotein AI-amyloidosis, AApoAII: apolipoprotein AII-amyloidosis, AApoAIV: apolipoprotein A-IV-amyloidosis, Aβ2M: β2-microglobulin-amyloidosis, AFib: fibrinogén-amyloidosis, AGel: gelsolin-amyloidosis, AL: immunglobulin könnyűlánc-amyloidosis, ATTRv: örökletes tranztiretin-amyloidosis, ATTRwt: vad-típusú tranztiretin-amyloidosis (1)

Típus	„Red flag”	Amyloidosis forma, amiben gyakori
Klinikai jelek	Polyneuropathia	ATTRv, AL, AA, AGel
	Autonóm idegrendszeri zavarok	ATTR, AL
	Spontán szuffúziók, haematomák	AL
	Bőrelszíneződés	AApoAI
	Laza bőr (cutis laxa)	AGel
	Macroglossia	AL
	Süketség	ATTRwt
	Bilateralis carpalis alagútszindróma	ATTRv, ATTRwt
	Bicepsz ín szakadása	ATTRwt
	Lumablis gerinc stenosisa	ATTRwt
	Üvegtesti depozitumok	ATTRv
	Cornea disztrófia	AGel
	Családi halmozódás	ATTRv, AApoAI, AApoAII
	Labor eltérések	Veseelégtelenség
Proteinuria		AL, AA, AApoAI, AApoAII, AFib

Ahogy az már korábban is említésre került, főként ATTR-amyloidosis tekintetében válnak egyre nyilvánvalóbbá azok a magasabb kockázatú betegcsoportok, ahol érdemes a betegség jeleit tudatosan is keresni. Számos adat támogatja az idős szívelégtelen betegek, az újonnan felfedezett hipertrófiás cardiomyopathiás betegek, a megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelen betegek és az idős, aortastenosis miatt

kezelt betegek esetén a szívamyloidosis magasabb előfordulási arányát az átlagpopulációhoz képest (35–37).

Diagnosztikus algoritmus

Amikor felmerül a szívamyloidosis gyanúja, a cél a mielőbbi definitív diagnózis. Az időfaktor kifejezetten fontos az AL-amyloidosis esetén, mivel ismert ennek

a betegségnek a megfelelő terápia nélküli, igen rossz prognózisa (38).

Mivel a szívamyloidosis hátterében leginkább AL vagy ATTR áll, a diagnosztikus algoritmus elsősorban ezekre vonatkoztható. A diagnosztika elsődleges eszköze a ^{99m}Tc-PYP, ^{99m}Tc-DPD vagy ^{99m}Tc-HMDP szcintigráfia, és a monoklonális gammopathia korrek vizsgálata SPIE, UPIE és FLC segítségével (1).

A két fenti vizsgálat eredményei alapján a következő négy helyzet állhat elő (3. ábra) (1):

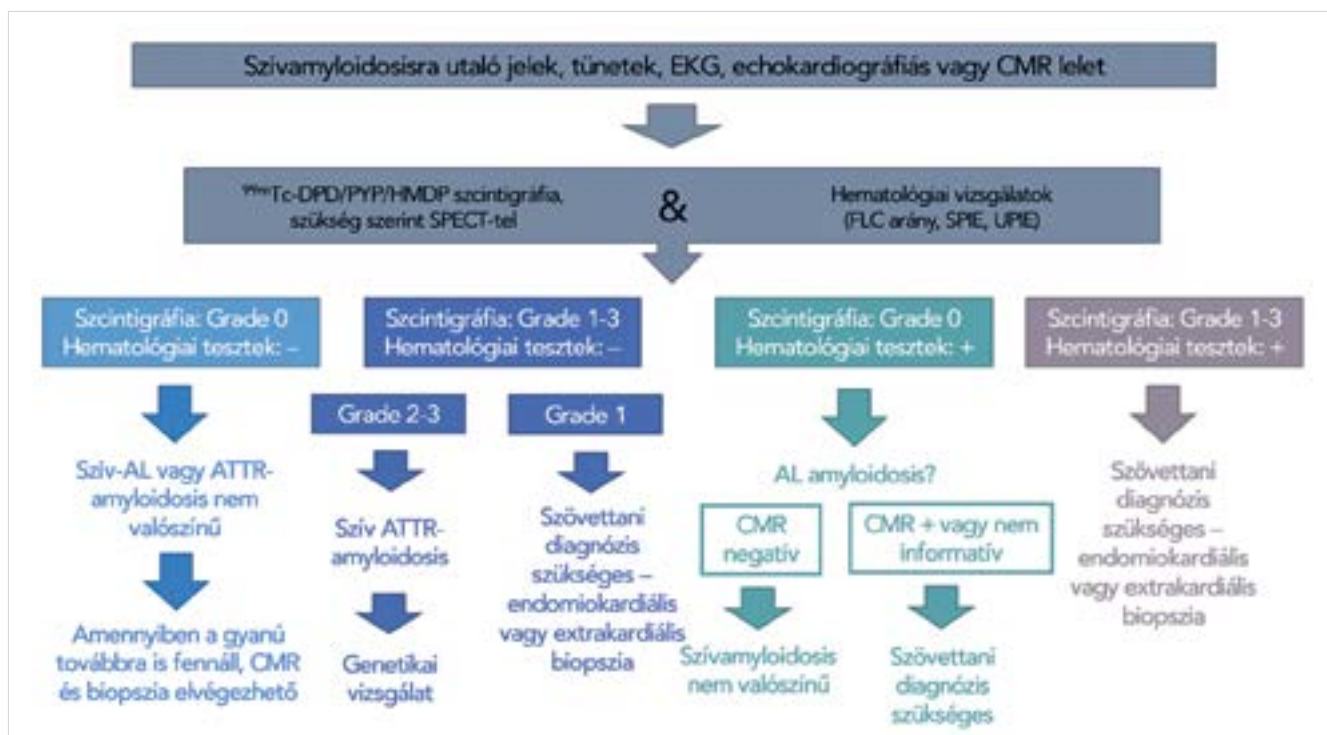
- A szcintigráfia negatív eredményű, és monoklonális protein irányába is negatívak a vizsgálatok. Az AL vagy ATTR szívamyloidosis fennállása nem valószínű, alternatív diagnózis megfontolandó. CMR-vizsgálat elvégzése javasolt, és amennyiben a gyanú továbbra is fennáll, endomiokardiális vagy extrakardiális biopszia hozhat tényleges diagnózist. Egyes ritka amiloidformák (1. táblázat), illetve bizonyos TTR-mutációk mellett is negatív lehet a szcintigráfia, mivel a radiofarmakon felvétel függ a fibrillum tulajdonságaitól is.
- A szcintigráfia szívizomfelvételt igazol, és monoklonális protein irányába negatívak a vizsgálatok. Amennyiben a szívfelvétel grade 2 vagy 3, szív-ATTR-amyloidosis diagnózisa felállítható. Ezt genetikai vizsgálat követi az ATTRv és ATTRwt elkülönítése céljából. Grade 1 felvétel mellett nem állnak fenn a noninvazív diagnosztikus kritériumok, így szövettanilag kell igazolni az amiloid lerakódását a myocardiumban.

- A szcintigráfia negatív eredményű, és legalább az egyik monoklonális proteinvizsgálat pozitív. Ebben az esetben AL-amyloidosis irányába azonnal el kell indítani a vizsgálatokat, hematológus bevonásával (23). Szív-MR elvégzése szükséges, hogy felderítsük a szív érintettségét. Az AL-amiloidlerakódás kimutatása endomiokardiális vagy extrakardiális (ebben az esetben a hasfali zsírszövetből való mintavétel is megfelelő specificitással bír) mintából szükséges a diagnózis kimondásához. Amennyiben a szív-MR nem kivitelezhető, úgy az idővesztés elkerülése érdekében minél előbbi biopszia javasolt.
- A szcintigráfia szívizomfelvételt mutat, és legalább az egyik monoklonális proteinvizsgálat pozitív. ATTR-amyloidosis MGUS mellett, AL-amyloidosis vagy AL- és ATTR-amyloidosis együttes jelenléte lehetséges. Hematológiai konzultáció ebben az esetben is elengedhetetlen. Az amiloid jelenlétének szövettani igazolása és annak tipizálása szükséges, a legkézenfekvőbb az endomiokardiális biopszia, de a fentebb részletezett extrakardiális mintavétel is szóba jöhet.

Terápiás lehetőségek szívamyloidosisban

A kezelés két lényeges aspektusból áll:

1. a komplikációk megelőzése és kezelése,
2. a további amiloidlerakódás megállítása vagy késleltetése.



3. ÁBRA. A szívamyloidosis diagnosztikus algoritmus. AL: immunglobulin könnyűlánc-amyloidosis, ATTR: tranztiretin-amyloidosis, ATTRv: örökletes tranztiretin-amyloidosis, ATTRwt: vad-típusú tranztiretin-amyloidosis, CMR: szív-mágnesesrezonancia-vizsgálat, EKG: elektrokardiogram, SPECT: single photon emission computer tomography (1)

A komplikációk és komorbiditások kezelése

A szívamyloidosisban szenvedő betegek szupportív terápiája során számos szövődmény és társbetegség menedzsmentje érdemel speciális figyelmet. A betegség patofiziológiájának köszönhetően a szívérintettség lényegében restriktív cardiomyopathia formájában jelentkezik, szisztémás ödémával és alacsony perctérfogattal (15). A tünetek kezelésére diuretikum és mineralokortikoid-receptor-antagonista bevezetése az elsődleges. Gyakran a betegeknek az euvolaemia eléréséhez nagy dóziszú kacsdiuretikumra van szükségük, de ezek alkalmazása során különös figyelmet kell fordítani a megfelelő preload fenntartására, a vesefunkcióra és a hipotóniahajlamra is (autonóm diszfunkció eredménye lehet) (15).

További nehézséget jelent, hogy a betegek általában nem tolerálják a konvencionális szívelégtelenség-terápiát. A béta-blokkolók alkalmazása általában alacsony perctérfogathoz, fáradékonysághoz, vezetési zavarokhoz, akár syncopehoz is vezet ezeknél a betegeknél, mivel a restriktív fiziológiai miatt a perctérfogat nagyban függ a szívfrekvenciától (15, 47). Az ACE-gátlókkal szembeni intolerancia a betegségekre jellemző autonóm diszregulációra vezethető vissza (15).

Előrehaladott szívelégtelenség esetén, szelektált esetekben szívtranszplantáció megfontolható, de mindenképpen tisztában kell lenni a konkrét amiloidtípussal és a speciális kezelés lehetőségeivel (1, 15, 48).

Ritmuszavarok tekintetében a leggyakoribb a pitvarfibrilláció, ennek hátterében állhat a pitvari tágulat, de az amiloidfibrillumok a pitvar falát is infiltrálhatják (15). Bár a sinusritmus megtartása preferálandó lenne, gyakori a rekurrencia, így ez sokszor igen nehezen megoldható. A ritmus megtartására adható gyógyszeres terápia terén az amiodaron adása javasolt elsősorban (1, 15). Frekvenciakontroll esetén is javasolt, ugyanis a betegek gyakran a béta-blokkolókat nehezen tolerálják. Valamint a kamrai ritmuszavarok terén is jó hatású a szer. A digoxin alkalmazása pedig inkább kerülendő, mert egyes korai adatok szerint kötődhet az amiloidfibrillumokhoz, így növekszik a toxicitás veszélye (49), bár szoros szérumszint- és vesefunkció-monitorozás mellett a legfrissebb konszenzus alkalmazhatónak találja (15).

A szívamyloidosisos betegek esetén az antikoaguláns terápia is speciális megfontolás alá esik. Több vizsgálat adatai is utalnak arra, hogy a betegség az átlagosnál magasabb tromboembóliás kockázattal jár (15, 50). Az egyik oka ennek a csökkent pitvari funkció lehet, amelynek köszönhetően, akár sinusritmusban lévő betegek esetén is előfordulhatnak szívüregi thrombusok (51). Egy ATTR szívamyloidosis betegek részvételével készült vizsgálat nem talált korrelációt a betegek CHADS-VASc Score-ja és a bal pitvari fülcs thrombusok előfordulása között pitvarfibrilláció mellett (52). Illetve elektromos kardioverziót megelőzően terápiás antikoagulálásban részesült betegek között is nagy

arányban volt felfedezhető szívüregi thrombus transoesophagealis echokardiográfiával vagy kardio-CT-vel szívamyloidosis mellett (53). Antikoaguláns terápia-ként a warfarin és az új típusú antikoagulánsok egyaránt megfelelőek lehetnek (15).

Mivel az amiloidfibrillumok a vezetőrendszert is beszűríhetik, vezetési zavarokat és bradyaritmiákat eredményezhet, amely pacemaker-igényhez vezet (15, 54). A vezetési zavarok kialakulása gyakoribbnak tűnik ATTR-amyloidosisban (54). Egy vizsgálat adatai szerint a betegek közel 25%-ánál alakul ki magas fokú AV-blokk (55). Ugyanakkor a magas jobb kamrai pace-arány a szívelégtelenség gyors progressziójához vezethet ezeknél a betegeknél, így magas pace-arány esetén megfontolandó a biventricularis ingerlés (56). Bár a miokardiális depozitumok miatt a kamrai ritmuszavarok viszonylag gyakoriak, csak szekunder profilaktikus ICD-implantációt javasolnak. Primer profilaxis tekintetében egyedi elbírálás szükséges (1, 15).

Ismert, hogy az idős, aortastenosisal diagnosztizált betegek egy része ATTRwt-ben is szenved. A két betegség együttes előfordulása igen rossz prognózist jelent (57, 58). A billentyűbetegség megoldása, sok esetben TAVI-implantáció, jelentősen javítja a kimenetelt (58, 59), azonban a periproceduralis AV-blokkok az ATTRwt-s populációban gyakrabban fordulnak elő, ezzel a kockázattal érdemes számolni a beavatkozás tervezésekor (1, 57).

Speciális terápiás lehetőségek

Az amiloidlerakódás megakadályozását vagy késleltetését célzó terápiák elsősorban az amiloid-prekursor proteinjének termelődését, illetve a kóros protein eliminálhatóságát célozzák (1).

Szív könnyűlánc (AL) amyloidosis

Elengedhetetlen a multidiszciplináris szemlélet. A kezelésben részt kell vegyen hemato-onkológus és kardiológus is, amennyiben lehetséges, specializálódott centrumban érdemes a terápiát végezni. A részletes kezelési lehetőségek kapcsán utalunk a megfelelő hematológiai irányelvekre (60).

Általában többszervi érintettség jellemző, amely különösen nehezíti az eredményes kezelést. A beteg rizikójának meghatározása során kulcsfontosságú a szívérintettség súlyossága, amely nagyban behatárolhatja a terápiás lehetőségeket. A kardiológiai választ nagyban meghatározza a hematológiai válasz (14, 61).

A kardiológus szerepe a speciális kezelés folyamán:

- felmérni a beteg kardiológiai állapotát, megítélni az alkalmasságát a különböző terápiás lehetőségekre, beleértve az autológ őssejt-transzplantációt is;
- amikor szükségessé válik, szívtranszplantáció elbírálása;
- a kemoterápia során a szív státuszának monitorozása (1).

Transztiretin-amyloidosis (ATTR)

Az utóbbi években ezen a területen számos hatékony terápiás lehetőség vált elérhetővé, mind az ATTRv, mind az ATTRwt esetén. Egyértelműnek tűnik, hogy a kezelés a korai stádiumban a legeredményesebb a szervi manifesztációk progressziója tekintetében (4, 62, 63).

A terápiás célpontok elsősorban: a hibás protein vagy a teljes TTR-termelődés leállítása, a TTR-molekula stabilizálása, és a depozitumok további lerakódásának megakadályozása, lehetőség szerint eliminálása (1).

A kóros TTR-szintézis leállításának korábban egyetlen definitív megoldásaként a májtranszplantáció jött szóba (64). Már rendelkezésre állnak ún. gén silencerek, ket-tősszálú kis interferáló ribonukleinsavak (siRNS), amelyek a génátíródás szintjén gátolják a TTR termelődését (1). Jelenleg már alkalmazható a patisiran (siRNS), amely ATTRv-neuropathiában rendelkezik indikációval (62, 63). Klinikai vizsgálat folyik továbbá a vutrisirannal is (siRNS) szívamyloidosisos betegekben. Az antiszensz oligonukleotidok közül ATTR-neuropathia indikációban ugyan, de alkalmazható az inotersen. Valamint kardiológiai indikációval folyik vizsgálat az TTR-LRX (eplontersen) molekulával, amely szintén egy antiszensz oligonukleotid, jelenleg kísérleti fázisban van (65).

A TTR tetramer disszociációját gátolják a TTR stabilizátor szerek. Az első ilyen szer volt a tafamidis, amely jelenleg a leginkább hozzáférhető terápiás lehetőség (4). Neuropathiában és cardiomyopathiában is bizonyított a hatékonysága (4). További, jelenleg vizsgálat alatt álló szerek még a diflunisal (66) és az acoramidis (1).

Az amiloiddepozitumok eliminálására több szer is jótékony hatásának bizonyult klinikai tapasztalatok alapján. Ilyen a doxycyclin, a doxycyclin-TUDCA (tauroursodezoxikolsav), de a zöldteakivonat (ECGC) és különböző antitestek (PRX004, NI006) hatásossága is felmerül, de jelenleg vizsgálati eredmények még nem állnak rendelkezésre (1).

Az ATTR-amyloidosis kezelése során különbséget kell tenni az ATTRv és az ATTRwt között, illetve a szervi manifesztációk is jelentősen befolyásolhatják a stratégiánkat. Általánosságban elmondható, hogy a szívérintettséggel járó ATTR esetén, függetlenül attól, hogy örökletes, vagy vad típusról van szó, a tafamidis elsőként választandó szer, tekintettel a kedvező kardiológiai kimenetelt igazoló vizsgálatokra (4). Nem elvetendő szempont, hogy a szer Magyarországon is elérhető, igaz jelenleg egyedi méltányossággal, és a neuropathia indikációval alkalmazandó dózisban (20 mg). Az aktuálisan elfogadott terápiás séma a 4. ábrán látható. A neuropathiával is szövődött ATTRv-esetekben a patisiran és az inotersen is bevezethető (1). Hazánkban a patisiran már egyedi esetekben, de elérhető.

Fontos kérdés ATTRv esetén a kiszűrt tünetmentes mutációhordozók utánkötési stratégiája. Kiemelt jelentőségű a terápia megfelelő időben való megkezdése, a lehető legjobb betegségprognózis elérése érdekében. Az általános konszenzus az, hogy az ellenőrzést a be-

tegség tüneteinek várható jelentkezése előtt 10 évvel érdemes elkezdni (46). Évente teljes kardiológiai (EKG, echokardiográfia, laborvizsgálatban troponin és NT-proBNP-szint ellenőrzése) és neurológiai szakvizsgálatot, valamint 2 évente 24 órás Holter-EKG és 3 évente csontszcintigráfia és CMR elvégzését javasolják (1).

Jelenlegi hazai helyzet a szívamyloidosis diagnosztikájában és kezelésében

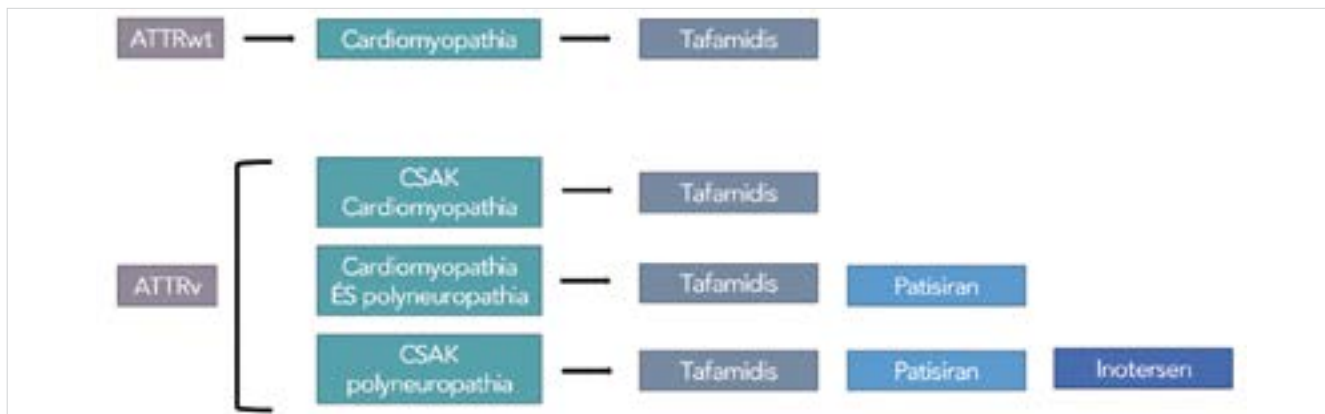
Világszerte is kiemelt probléma a szívamyloidosis tekintetében a diagnózis jelentős késése, nincs ez másként hazánkban sem. Az utóbbi években Magyarországon is elindult a szélesebb körű edukáció a betegséggel kapcsolatban, de nyilvánvaló, hogy a komplex diagnosztika olyan személyi és tárgyi feltételeket kíván, amelyek sok helyen nem állnak rendelkezésre.

A helyes diagnózis felállításának legfontosabb lépése, hogy gyanakodjunk a betegségre, amely egy igen részletes anamnézisfelvételt igényel. A további diagnosztikus eljárások tekintetében is sok helyen szűkösek a keretek. Igen fontos lenne az NT-proBNP-meghatározást széles körben hozzáférhetővé tenni hematológusok számára is. Ugyanis a rendszeres NT-proBNP és vizelet-albuminszint meghatározással a myeloma multiplexben és MGUS-ben szenvedő betegeknél jól monitorozható a vese- és szívamyloidosis megjelenése. Ugyanakkor kiemelendő, hogy több alacsonyabb progresszivitási szintű ellátóhelyen ennek a laborparaméternek a meghatározása akár még kardiológusnak is korlátozottan lehetséges.

Képzővizsgálatok terén a 2D speckle tracking echokardiográfiát mindenütt egy könnyen kivitelezhető szűrő módszerként említik. Azonban ez az eljárás, habár egyre több készülékben megtalálható opció, nem mondható elterjedtnek. Épp emiatt sok helyen nincs vele megfelelő gyakorlat és pont emiatt végül nem kerül alkalmazásra.

A szívizom-érintettség legkorábbi jeleit egyértelműen a szív-MR-vizsgálattal tudjuk kimutatni. A vizsgálmódszer hozzáférhetősége szintén korlátozott, sok esetben jelentős várakozási idővel szembesülünk. A késői gadolinium kontrasztos vizsgálat lényegében már a kialakult hegek kimutatására képes, a minél korábbi diagnosztika terén egy kiemelten fontos vizsgálmódszer lenne a T1-mapping és az extracelluláris volumenmeghatározásos technika, azonban erre még kevesebb helyen van lehetőség. Kiemelendő továbbá, hogy a tárgyi feltételek mellett, a megfelelően képzett vizsgáló szakemberek száma is szűkös.

A definitív diagnosztika eszközei kapcsán is ütközhetünk nehézségekbe. Magyarországon vizeletből történő immun-elektroforézist és könnyűlánc-meghatározást rutinszerűen nem végeznek. Ennek hátterében elsődlegesen pénzügyi okok állnak. Azonban nemzetközi szinten a szérumszint és vizelet szabad könnyűlánc-arány a diagnózis gerincét képezi. A biszfoszfónát szcintigráfias vizsgál-



4. ÁBRA. A javasolt terápiás séma szív-ATTR-amyloidosis esetén. ATTRv: örökletes transtiretin-amyloidosis, ATTRwt: vad típusú transtiretin-amyloidosis (1)

lat egy alapvetően alacsony költségű módszer, azonban ez sem elérhető rutinszerűen még sok esetben, nagy centrumokban sem. A megfelelő radionuklid használata sok esetben korlátozott. A legalkalmasabb a ^{99m}Tc-pirofoszfát (PYP), a ^{99m}Tc-3,3-difoszfono-1,2-propano-dikarboxil-sav (DPD) vagy a ^{99m}Tc-hidroximetilén bifoszfónát (HMDP) lenne, de ezek sok vizsgálóhelyen nem hozzáférhetőek állandó jelleggel, így az álnegatív eredmények aránya jelentős lehet.

A megfelelő patológiai háttér a szövettani diagnosztika terén elengedhetetlen. A mintavétel és a megfelelő mintakezelés terén nélkülözhetetlen a képzett szakemberek közreműködése. A patológusnak ismernie kell a betegséget és az általa hozzáférhető vizsgálati lehetőségeket. Bár „aranystandardnak” számít, de hazánkban a klinikai diagnosztikus célú tömegspektrometria jelenleg nem elérhető.

Mindezek ellenére elmondható azonban, hogy Magyarországon is vannak olyan centrumok, ahol a komplex diagnosztika elvégzésére, a specifikus terápia elindításra és a betegek átfogó, multidiszciplináris szemléletű gondozására mind a személyi, mind a tárgyi feltételek rendelkezésre állnak. Jelenleg a betegség gyanúja esetén ezekbe a centrumokba javasolt irányítani a pácienseket.

Következtetések

A szívamyloidosis az utóbbi évek során jelentős paradigmaváltáson ment keresztül, amely alapvetően a mára már egyre inkább rendelkezésre álló betegség specifikus terápiáknak köszönhető. Mindez maga után vonta a diagnosztika fejlődését is, így egyre nyilvánvalóbbak azok a klinikai és képalkotó jelek, amelyek hozzásegítenek a mielőbbi diagnózishoz. A betegség mielőbbi felfedezése kulcsfontosságú, hiszen a legjobb kimenetelt a lehető legkorábban megkezdett terápiától várhatjuk. A betegek gondozását érdemes erre specializálódott centrumokban végezni, ahol megfelelő diagnosztikus háttér és a kezeléshez szükséges multidisz-

ciplináris szemlélet is rendelkezésre áll. A területen még egyértelműen fejlődés várható, mivel folyamatosan bővülnek az ismereteink az amyloidosis patofiziológiája terén.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, 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

- Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(4): 512–26. <https://doi.org/10.1002/ehj.2140>
- Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, et al. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 2017; 135(14): 1357–77. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024438>
- Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, et al. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(22): 2872–91. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.003>
- Rapezzi C, Elliott P, Damy T, Nativi-Nicolau J, Berk JL, Velazquez EJ, et al. Efficacy of Tafamidis in Patients With Hereditary and Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Further Analyses From ATTR-ACT. *JACC Heart Fail* 2021; 9(2): 115–23. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.09.011>
- Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(2): 277–85. <https://doi.org/10.1002/ehj.2027>
- Damy T, Kristen AV, Suhr OB, et al. Transthyretin cardiac amyloidosis in continental Western Europe: an insight through the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Eur Heart J* 2019. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz173>
- Pozsonyi Z, Pesko G, Takacs H, et al. Variant Transthyretin Amyloidosis (ATTRv) in Hungary: First Data on Epidemiology and Clinical Features. *Genes (Basel)* 2021; 12(8). <https://doi.org/10.3390/genes12081152>
- Lindmark K, Pilebro B, Sundstrom T, Lindqvist P. Prevalence of wild type transthyretin cardiac amyloidosis in a heart failure clinic. *ESC Heart Fail* 2021; 8(1): 745–9. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13110>
- Cuscaden C, Ramsay SC, Prasad S, et al. Estimation of prevalence of transthyretin (ATTR) cardiac amyloidosis in an Australian subpopulation using bone scans with echocardiography and clinical correlation. *J Nucl Cardiol* 2021; 28(6): 2845–56. <https://doi.org/10.1007/s12350-020-02152-x>
- Cheng R, Griffin J. Implications of screening for coexisting transthyretin amyloidosis and aortic stenosis. *Heart* 2022; 108(1): 11–3. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-320229>
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; <https://doi.org/10.1161/CIR000000000001062>
- 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(36): 3599–726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature

- 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2018; 25(4): 215–9. <https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1835263>
14. Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, Grogan M, Mauermann M, McPhail ED, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med* 2021; 289(3): 268–92. <https://doi.org/10.1111/joim.13169>
15. Adam RD, Coriu D, Jercan A, et al. Progress and challenges in the treatment of cardiac amyloidosis: a review of the literature. *ESC Heart Fail* 2021; 8(4): 2380–96. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13443>
16. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012; 126(10): 1286–300. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915>
17. Conceicao I, Damy T, Romero M, et al. Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations. *Amyloid* 2019; 26(1): 3–9. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1556156>
18. Brown EE, Fajardo J, Judge DP. Positive family history decreases diagnosis time by over 200. *Amyloid* 2019; 26(sup1): 17. <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1582484>
19. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(2): 161–72. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.596>
20. Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, et al. Cardiac amyloidosis: An underdiagnosed/underappreciated disease. *Eur J Intern Med* 2019; 67: 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.07.022>
21. Uemichi T, Uitti RJ, Koeppen AH, et al. Oculoleptomeningeal amyloidosis associated with a new transthyretin variant Ser64. *Arch Neurol* 1999; 56(9): 1152–5. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.9.1152>
22. Wixner J, Mundayr R, Karayal ON, et al. THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis – common complications of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 61. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-61>
23. Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Fail* 2019; 6(6): 1128–39. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12518>
24. 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>
25. Benson MD, Berk JL, Dispenzieri A, et al. Tissue biopsy for the diagnosis of amyloidosis: experience from some centres. *Amyloid* 2022; 29(1): 8–13. <https://doi.org/10.1080/13506129.2021.1994386>
26. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, Botcher N, Rowczenio D, Petrie A, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J* 2017; 38(24): 1905–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx047>
27. Ash S, Shore E, Ramgobin D, 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>
28. Maleszewski JJ. Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing. *Cardiovasc Pathol* 2015; 24(6): 343–50. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2015.07.008>
29. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016; 133(24): 2404–12. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612>
30. Palladini G, Russo P, Bosoni T, et al. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine. *Clin Chem* 2009; 55(3): 499–504. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.117143>
31. Sprangers B, Claes K, Evenepoel P, et al. Comparison of 2 Serum-Free Light-Chain Assays in CKD Patients. *Kidney Int Rep* 2020; 5(5): 627–31. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.01.019>
32. Lopez-Sainz A, Hernandez-Hernandez A, Gonzalez-Lopez E, et al. Clinical profile and outcome of cardiac amyloidosis in a Spanish referral center. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2021; 74(2): 149–58. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.12.020>
33. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev* 2015; 20(2): 117–24. <https://doi.org/10.1007/s10741-015-9480-0>
34. Jurcut R, Onciul S, Adam R, Stan C, Coriu D, Rapezzi C, et al. Multimodal imaging in cardiac amyloidosis: a primer for cardiologists. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020; 21(8): 833–44. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa063>
35. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015; 36(38): 2585–94. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv338>
36. Damy T, Costes B, Hagege AA, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J* 2016; 37(23): 1826–34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv583>
37. Castano A, Narotsky DL, Hamid N, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017; 38(38): 2879–87. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx350>
38. Sayago I, Krsnik I, Gomez-Bueno M, et al. Analysis of diagnostic and therapeutic strategies in advanced cardiac light-chain amyloidosis. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35(8): 995–1002. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.03.004>
39. 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. *J Clin Oncol* 2012; 30(9): 989–95. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.5724>
40. Lillenes B, Ruberg FL, Mussinelli R, et al. Development and validation of a survival staging system incorporating BNP in patients with light chain amyloidosis. *Blood* 2019; 133(3): 215–23. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-858951>
41. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(10): 1014–20. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.033>
42. 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>
43. Cheng RK, Levy WC, Vasbinder A, et al. Diuretic Dose and NYHA Functional Class Are Independent Predictors of Mortality in Patients With Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JACC CardioOncol* 2020; 2(3): 414–24. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.007>
44. Law S, Petrie A, Chacko L, Cohen OC, et al. Disease progression in cardiac transthyretin amyloidosis is indicated by serial calculation of National Amyloidosis Centre transthyretin amyloidosis stage. *ESC Heart Fail* 2020. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12989>
45. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379(11): 1007–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689>
46. Conceicao I, Coelho T, Rapezzi C, et al. Assessment of patients with hereditary transthyretin amyloidosis – understanding the impact of management and disease progression. *Amyloid* 2019; 26(3): 103–11. <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1627312>
47. Milani P, Dispenzieri A, Scott CG, et al. Independent Prognostic Value of Stroke Volume Index in Patients With Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018; 11(5): e006588. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.006588>
48. Chen Q, Moriguchi J, Levine R, et al. Outcomes of Heart Transplantation in Cardiac Amyloidosis Patients: A Single Center Experience. *Transplant Proc* 2021; 53(1): 329–34. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.08.020>
49. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation* 1981; 63(6): 1285–8. <https://doi.org/10.1161/01.cir.63.6.1285>
50. 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>
51. 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>
52. Donnellan E, Elshazly MB, Vakamudi S, et al. No Association Between CHADS-VASc Score and Left Atrial Appendage Thrombus in Patients With Transthyretin Amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol* 2019; 5(12): 1473–4. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.10.013>
53. 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>
54. Donnellan E, Wazni OM, Saliba WI, Hanna M, Kanj M, Patel DR, et al. Prevalence, Incidence, and Impact on Mortality of Conduction System Disease in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Am J Cardiol* 2020; 128: 140–6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.05.021>
55. Algalarrondo V, Dinanian S, Juin C, et al. Prophylactic pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy. *Heart Rhythm* 2012; 9(7): 1069–75. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.02.033>
56. Donnellan E, Wazni OM, Saliba WI, et al. Cardiac devices in patients with transthyretin amyloidosis: Impact on functional class, left ventricular function, mitral regurgitation, and mortality. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019; 30(11): 2427–32. <https://doi.org/10.1111/jce.14180>
57. Bajwa F, O'Connor R, Ananthasubramanian K. Epidemiology and clinical manifestations of cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev* 2021. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10162-1>
58. Nitsche C, Scully PR, Patel KP, et al. Prevalence and Outcomes of Concomitant Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(2): 128–39.
59. Scully PR, Patel KP, Treibel TA, et al. Prevalence and outcome of dual aortic stenosis and cardiac amyloid pathology in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 2020; 41(29): 2759–67. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.006>
60. Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood* 2016; 128(2): 159–68. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-629790>
61. Muchtar E, Lin G, Grogan M. The Challenges in Chemotherapy and Stem Cell Transplantation for Light-Chain Amyloidosis. *Can J Cardiol* 2020; 36(3): 384–95. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.11.032>
62. Kristen AV, Ajroud-Driss S, Conceicao I, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Neurodegener Dis Manag* 2019; 9(1): 5–23. <https://doi.org/10.2217/nmt-2018-0033>
63. Benson MD, Dasgupta NR, Monia BP. Inotersen (transthyretin-specific antisense oligonucleotide) for treatment of transthyretin amyloidosis. *Neurodegener Dis Manag* 2019; 9(1): 25–30.
64. Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA* 2020; 324(1): 79–89. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5493>
65. Coelho T, Ando Y, Benson MD, et al. Design and Rationale of the Global Phase 3 NEURO-TTRansform Study of Antisense Oligonucleotide AKCEA-TTR-LRx (ION-682884-CS3) in Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy. *Neurol Ther* 2021; 10(1): 375–89. <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00235-6>
66. Torres-Arancivia C, Connors LH. Effect of diflunisal on clusterin levels in ATTRwt amyloidosis. *Amyloid* 2019; 26(sup1): 49–50. <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1582515>

Az SGLT2-inhibitorok alkalmazása szívelégtelenségben szenvedő vagy nagy kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező betegeknél – szisztematikus irodalmi áttekintés

Merkel Eperke Dóra, Masszi Richárd, Behon Anett, Kosztin Annamária*,
Merkely Béla*

Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Merkely Béla PhD, DSc, Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika
1122 Budapest, Varosmajor 68. E-mail: merkely.study@gmail.com

Háttér: A szívelégtelenségben szenvedő betegek egy igen fragilis betegcsoport, akik nagy kardiovaszkuláris (KV) mortalitási rizikóval rendelkeznek. Gyógyszeres kezelésükben paradigmaváltást hozott a nátrium-glükóz-kotranszporter-2 (SGLT2) gátlók alkalmazása, mivel csökkenteni tudta a kardiovaszkuláris és szívelégtelenség események rizikóját.

Módszerek: Jelen szakirodalmi összefoglalónkban azokat az SGLT2-gátlókkal végzett nagy, multicentrikus, randomizált vizsgálatokat (RCT) és metaanalíziseket gyűjtöttük össze, amelyek az összmortalitást és szívelégtelenség-hospitalizációt végpontként vizsgálták.

Eredmények: A PubMed-en történt szelekciónk alapján, 12 RCT-t, valamint 3 metaanalízist vontunk be. Összesen 5 RCT vizsgálta a diabéteszes, nagy KV-rizikóval rendelkező betegeket, emellett 3 krónikus- és 3 akut szívelégtelen betegcsoportot vizsgáló RCT-t találtunk, amelyekből csupán 1 esetben volt kritérium a diabétesz jelenléte. A vizsgálatok mindegyike (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) egybehangzóan igazolta a szívelégtelenség miatti hospitalizáció rizikójának csökkenését, 27-33%-kal csökkentette a szívelégtelenség miatti kórházi kezelése kockázatát placebóval szemben. Ugyanakkor az összmortalitás tekintetében a dapagliflozin a csökkent ejekciós frakcióval rendelkező szívelégtelen betegeknél diabétesztől függetlenül (HR=0,83; 95% CI: 0,71–0,97), az empagliflozin a nagy kockázatú, diabéteszes betegcsoportban (HR=0,68; 95% CI: 0,57–0,82) szignifikánsan csökkentette az események előfordulását. Mellékhatások tekintetében az SGLT2-inhibitorok biztonságosan alkalmazhatók. A renális végpontok tekintetében még kedvezőbb kimenetel várható, mivel csökkenti a vesefunkció-romlás progressziójának mértékét placebóhoz képest.

Következtetés: A korábbi RCT-k eredményei alapján az SGLT2-inhibitorok hatékonysága a szívelégtelenség-események rizikójának csökkenésében egybehangzóan megmutatkozott, különösen a nagy kockázatú betegcsoportokban. Ezen felül hatékonysága az összmortalitás tekintetében, valamint a vesefunkció-romlásának lassabb progressziójában is látható, amellyel, hogy biztonságosan alkalmazható.

Kulcsszavak: szívelégtelenség, SGLT2-gátló, összmortalitás, szívelégtelenség-hospitalizáció

*Egyenlően járultak hozzá.

Efficacy of SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure or at high risk for cardiovascular events – a systematic review

Background: Heart failure patients present a highly frail patient population disposing of great cardiovascular mortality. A shift can be observed in the treatment of heart failure patients owed to sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT-2), due to their ability to successfully decrease the risk of cardiovascular and heart failure events.

Methods: We have screened and collected into our systematic review those multicentric, randomized controlled trials (RCT) and meta-analyses that studied SGLT-2 inhibitors regarding all-cause mortality and heart failure hospitalizations as endpoints.

Results: Based on our search, we included 12 RCTs and 3 meta-analyses. Altogether 5 RCTs analyzed diabetic patients with high cardiovascular risk, 3 trials were conducted with chronic and 3 with acute heart failure, with only one with diabetes as a criterion. The studied drugs (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) decreased heart failure hospitalizations by 27-33% when compared to placebo. In respect of all-cause mortality, dapagliflozin significantly lowered the risk in heart failure patients with reduced ejection fraction regardless of diabetes (HR=0.83; 95% CI: 0.71–0.97), furthermore, empagliflozin showed similar results in high risk, diabetic patients (HR=0.68; 95% CI: 0.57–0.82). As for side effects, SGLT-2 inhibitors can be used safely in heart failure patients. Renal endpoints also show favourable outcome, since SGLT-2 inhibitors slow the progression of renal function deterioration compared to placebo.

Conclusion: Prior RCTs concordantly demonstrate the efficacy of SGLT-2 inhibitors in the reduction of heart failure events, especially in high-risk patients. Besides them being safe in heart failure patients, its effectiveness was also observed in regards to all-cause mortality and the preservation of renal function.

Keywords: heart failure, SGLT-2 inhibitor, all-cause mortality, heart failure hospitalization

Bevezetés

A szívelégtelenség (SZE) és diabetes mellitus (DM) globálisan jelentős terhet ró az egészségügyre. Mind a SZE, mind a DM prevalenciája magas, az életkor előrehaladtával nő, a SZE prevalenciája 70 éves kor felett elérheti a 10%-ot, a diabétesz esetében a 18%-ot 65 év felett (1, 2). Prediabétesz és dysglykaemia gyakran figyelhető meg a szívelégtelen betegekben függetlenül a bal kamrai ejekciós frakciótól (EF), 20 és 22%-os előfordulást figyeltek meg csökkent ejekciós frakciójú (heart failure with reduced ejection fraction – HFrEF) és megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelen (heart failure with preserved ejection fraction – HFpEF) betegeknél (3). Emellett a diabéteszes vagy hyperglykaemiával rendelkező betegekben a myocardiumra kifejtett kedvezőtlen hatás miatt igen gyakori a szívelégtelenség előfordulása, a diabéteszes betegek negyedénél alakul ki szívelégtelenség (4). A DM-betegek azon csoportjánál, akiknél SZE is jelentkezik a legkedvezőtlenebb prognózis tapasztalható, az átlagos 5 éves mortalitási rizikó elérheti a 47%-ot (5, 6).

A kimenetel mindkét betegség fennállása esetén igen kedvezőtlen. A DM jelenléte mellett jelentősen emelkedik a kardiovaszkuláris (KV) halálozás és SZE-hospitalizáció rizikója megtartott (7) és csökkent bal kamrai ejekciós frakciójú szívelégtelen betegeknél is (8).

Az orális antidiabetikumok (OAD) között több sikeres, új farmakon jelent meg az elmúlt években, amelyek a diabéteszes betegek kimenetelét, mortalitását jelentősen csökkentette. Ezek között is kiemelkedő a nátrium-glükóz-kotranszporter-2 (SGLT2) gátlók csoportja (1). Bár elsőként OAD-terápiaként vizsgálták, 2015-ben nagy multicentrikus, randomizált (RCT) vizsgálat, az EMPA-REG-OUTCOME hívta fel a figyelmet a diabéteszes betegpopulációban tapasztalható kardiovaszkuláris mortalitás jelentős, 40%-os csökkenésére (1, 9). Azóta több, SGLT2-gátló, így az empagliflozinról és dapagliflozinról is bebizonyosodott; a HFrEF-betegekben a kardiovaszkuláris mortalitást és szívelégtelenség eseményeket közel 25%-kal csökkentette, ráadásul a 2-es típusú diabetes mellitus jelenlététől függetlenül (10, 11). Ennek köszönhetően a terápia az ESC 2021-es és az

Rövidítések

ARNI: angiotenzinreceptor-neprilysin-inhibitor; CI: konfidencia-intervallum; DM: diabetes mellitus; eGFR: glomeruláris filtrációs ráta; HFrEF: csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség; HFpEF: megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség; HR: hazard ratio; KCCQ-TSS: Kansas City Cardiomyopathy Kérdőív Teljes Tünet Score; KV: kardiovaszkuláris; MACE: major adverz kardiovaszkuláris esemény; MRA: mineralokortikoid-receptor-antagonista; NT-proBNP: N-terminális pro-B-típusú natriuretikus peptid; PBO: placebo; RR: relatív rizikó; RCT: randomizált kontrollált vizsgálat; VAS: vizuális analóg skála; SGLT2-gátló: nátrium-glükóz-kotranszporter-2 gátló; SZE: szívelégtelenség

ACC 2022-es SZE-ajánlása alapján IA indikációval javasolt SZE- és DM-betegekben (1, 12). Irodalmi szisztematikus összefoglalónkban bemutatjuk az SGLT2-gátlók alkalmazásával végzett nagy RCT-k és legutóbbi metaanalízisek eredményeit SZE-betegeknél.

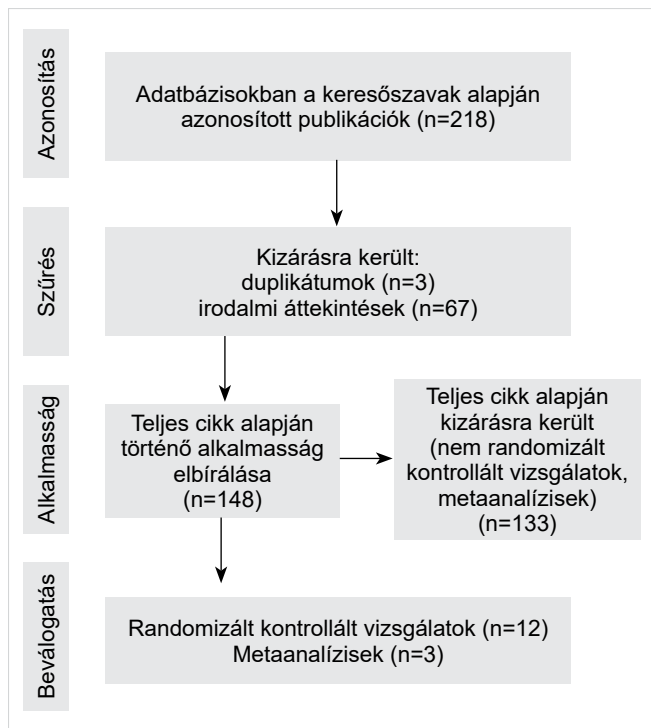
Módszerek

Szakirodalmi áttekintésünkbe azon cikkeket választottuk be, amelyekben RCT-k eredményét publikálták szívelégtelenség és az SGLT2-gátlók kapcsolatát feldolgozó témában. Továbbá beválasztottuk a nagy elemszámú ($n > 15\,000$) az előbb említett témában végzett metaanalíziseket, amelyek az összmortalitást és szívelégtelenség-hospitalizációt vizsgálták.

Vizsgálatunkból kizártuk a kis esetszámú, nem randomizált vizsgálatokat, egyéb irodalmi áttekintéseket, illetve azon vizsgálatokat, amelyeknek végpontjai eltértek az általunk választottaktól. Vizsgálatunk fókuszpontjában keményvégpontként az összmortalitás és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció álltak.

Az irodalomkutatást az első (MED), harmadszrű (BA) egymástól függetlenül végezte. A kiválasztott cikkeket az utolsó szerző tekintette át (KA).

A kutatást a PubMed-en (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) végeztük. Kulcsszavaink a „szívelégtelenség” és az „SGLT2-inhibitorok” voltak; amelyet kiegészítettünk az „összmortalitás” és a „szívelégtelenség-hospitalizáció” szavakkal.



1. ÁBRA. Prisma folyamatábra. Folyamatábra a beválasztott publikációk szűrésének és kiválasztásának menetéről

Kutatásunk során a Pubmed-en: „szívelégtelenség” és „SGLT2-inhibitor” és „mortalitás” kulcsszavakra 113 találat; „szívelégtelenség” és „SGLT2-inhibitor és „szívelégtelenség-hospitalizáció” kulcsszavakra 105 találat érkezett (1. ábra), amelyből kiszeleztük az RCT-eket, valamint a metaanalíziseket.

Eredmények

Jelen összefoglalónkba 12 RCT-t, valamint 3 metaanalízist vontunk be (1–2. táblázat), amelyekben vizsgálták külön az összmortalitást és szívelégtelenség-eseményeket is. Összesen 5 RCT vizsgálta a diabéteszes, nagy KV-rizikóval rendelkező betegeket, emellett 3 krónikus- és 3 akut szívelégtelen betegcsoportot vizsgáló RCT-t találtunk, amelyekből csupán 1 esetben volt kritérium a diabétesz jelenléte.

Hatékonyság

Diabéteszes, nagy kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező betegcsoport

A „CANVAS Program”-ban egyesítették a CANVAS- és CANVAS-R-vizsgálatok eredményeit, a canagliflozin hatóanyag hatását kutatták nagy KV-rizikójú diabéteszes betegeknél. A canagliflozin az említett betegcsoportban csökkentette a KV-halálozást, nonfatális miokardiális infarktus (MI) és stroke rizikóját (HR=0,86; 95% CI: 0,75–0,97; $p=0,02$). Továbbá 33%-kal csökkentette a SZE miatti hospitalizációk arányát (HR=0,67; 95% CI: 0,52–0,87), azonban összmortalitás tekintetében szignifikáns különbség nem volt kimutatható placeboval szemben (szuperioritás $p=0,24$). Kiemelkedően jó eredményt írtak le a renális végpont vonatkozásában, a canagliflozin hatására lelassult az albuminuria és a vesefunkció romlásának progressziója és csökkent a vesepótló kezelés szükségessége (13).

A dapagliflozint és az empagliflozint szintén vizsgálták DM-betegpopulációban. Kiemelendő különbség a két alábbiakban részletezett vizsgálatban, hogy a DECLARE-TIMI-58-vizsgálatban nagy KV-rizikójú és KV-betegséggel diagnosztizált betegeket is beválasztottak, míg az EMPA-REG OUTCOME-vizsgálatban csak KV-betegséggel rendelkező betegek voltak.

Előbbi a DECLARE-TIMI 58 vizsgálatban nem csökkentette szignifikánsan a major adverz KV-eseményeket (HR=0,93; 95% CI: 0,4–1,03; $p=0,17$), a KV-mortalitást (HR=0,98; 95% CI: 0,82–1,17) vagy az összmortalitást (HR=0,93; 95% CI: 0,82–1,04) placebohoz képest. Azonban 17%-kal csökkentette a KV-halálozást és SZE-hospitalizációból álló kompozit végpontot placebohoz képest (HR=0,83; 95% CI: 0,73–0,95; $p=0,005$), amely elsősorban a SZE-hospitalizáció miatt volt megfigyelhető (HR=0,73; 95% CI: 0,61–0,88) (14).

Az EMPA-REG OUTCOME-vizsgálatban, nagy KV-rizikójú DM-betegeket randomizáltak empagliflozin- vagy placebokezelésre. Az empagliflozinnal kezelt betegeknél

1. TÁBLÁZAT. Beválasztott vizsgálatok összefoglaló táblázata

Szerzők	Vizsgálat	Betegcsoport	Beválasztási év	Vizsgálati típus	Teljes betegcsoport	Hatóanyag vs. PBO Dózis	Primer végpont	Összmortalitás Hazard ratio (95% CI)	SZE hospitalizáció Hazard ratio (95% CI)	KV-mortalitás Hazard ratio (95% CI)
Neal és munkatársai	CANVAS-Program	DM, nagy KV-rizikó	2009 és 2014–2017	Prospektív RCT	n=10 142	canagliflozin 100–300 mg	KV-halálozás, nonfatális miokardiális infarktus (MI) és stroke	HR=0,87 (0,74–1,01)	HR=0,67 (0,52–0,87)	HR=0,87 (0,72–1,06)
McMurray és munkatársai	DAPA-HF	HFpEF	2017–2018	Prospektív RCT	n=4744	dapagliflozin 10 mg	SZE-progrediencia vagy KV-halálozás	HR=0,83 (0,71–0,97)	HR=0,70 (0,59–0,83)	HR=0,82 (0,69–0,98)
Wiviott és munkatársai	DECLARE-TIMI 58	DM, nagy KV-rizikó	–	Prospektív RCT	n=17 160	dapagliflozin 10 mg	MACE és KV-halálozás vagy SZE-hospitalizáció	HR=0,93 (0,82–1,04)	HR=0,73 (0,61–0,85)	HR=0,98 (0,82–1,17)
Packer és munkatársai	EMPEROR-Reduced	HFpEF	2017–2019	Prospektív RCT	n=3730	empagliflozin 10 mg	KV-halálozás vagy SZE-hospitalizáció	HR=0,92 (0,77–1,10)	HR=0,70 (0,58–0,85)*	HR=0,92 (0,75–1,12)
Anker és munkatársai	EMPEROR-Preserved	HFpEF	2017–2020	Prospektív RCT	n=5988	empagliflozin 10 mg	KV-halálozás vagy SZE-hospitalizáció	HR=1,00 (0,87–1,15)	HR=0,73 (0,61–0,88)*	HR=0,91 (0,76–1,09)
Zinman és munkatársai	EMPA-REG OUTCOME	DM, nagy KV-rizikó	2010–2013	Prospektív RCT	n=7020	empagliflozin 10 vagy 20 mg	KV-halálozás és nonfatális MI vagy stroke	HR=0,68 (0,57–0,82)	HR=0,65 (0,50–0,85)	HR=0,62 (0,49–0,77)
Bhatt és munkatársai	SCORED	DM, nagy KV-rizikó, beszűkült vesefunkció	2017–2020	Prospektív RCT	n=10 584	sotagliflozin 200–400 mg	KV-halálozás, SZE-hospitalizáció és urgens vizit SZE miatt	HR=0,99 (0,83–1,18)	HR=0,67 (0,55–0,82)**	HR=0,90 (0,73–1,12)
Cannon és munkatársai	VERTIS CV	DM, nagy KV-rizikó	2013–2015 és 2016–2017	Prospektív RCT	n=8246	ertugliflozin 5 vagy 15 mg	KV-halálozás és nonfatális MI vagy stroke	HR=0,93 (0,80–1,08)	HR=0,70 (0,54–0,90)	HR=0,92 (0,77–1,11)
Bhatt és munkatársai	SOLOIST-WHF	DM, akut szívelégtelenség	2018–2020	Prospektív RCT	n=1222	sotagliflozin 200–400 mg	KV-halálozás, SZE-hospitalizáció és urgens vizit SZE miatt	HR=0,82 (0,59–1,14)	HR=0,64 (0,49–0,83)**	0,84 (0,58 to 1,22)
Voors és munkatársai	EMPULSE	akut szívelégtelenség	2020–2021	Prospektív RCT	n=530	empagliflozin 10 mg	Összmortalitás, SZE-hospitalizáció, első SZE-eseményig eltelt idő és KCCQ-TSS változás	–	–	–
Damman és munkatársai	EMPA-RESPONSE-AHF	akut szívelégtelenség	2017–2019	Prospektív RCT	n=80	empagliflozin 10 mg	VAS dyspnoe score, diuretikus válasz, NT-proBNP változás, hospitalizáció időtartama	–	–	–

CI: konfidencia intervallum; HR: hazard ratio; HFpEF: megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség; HFREF: csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség; KCCQ-TSS: Kansas City Kardiomiopátiá Kérdőív Teljes Tünet Score; KV: kardiovaszkuláris; MACE: major adverz kardiovaszkuláris esemény; NT-proBNP: N-terminális pro-B-típusú natriuretikus peptid; PBO: placebo; RR: relatív rizikó; RCT: randomizált kontrollált vizsgálat; VAS: vizuális analóg skála; nem elérhető adat

* összes szívelégtelenség-hospitalizáció

** összes szívelégtelenség-hospitalizáció és szívelégtelenség miatti urgens vizitek

2. TÁBLÁZAT. Beválasztott metaanalízisek összefoglaló táblázata

Szerzők	Év	Cikkek típusa az analízisben	Teljes elemzés szám	SGLT2-gátló elemszám	Placebo elemszám	Összmortalitás Hazard ratio (95% CI)	SZE-hospitalizáció Hazard ratio (95% CI)	KV-mortalitás Hazard ratio (95% CI)
Butler és munkatársai	2020	RCT	n=16 820	8884	7936	HR=0,89 (0,82–0,96)	HR=0,71 (0,64–0,78)	HR=0,87 (0,79–0,96)
Neuen és munkatársai	2020	RCT	n=51 743			–	HR=0,79 (0,73–0,86)	HR=0,84 (0,71–0,98)
Wu és munkatársai	2016	RCT	n=70 910			HR=0,71 (0,61–0,83)	HR=0,65 (0,50–0,85)	HR=0,63 (0,51–0,77)

CI: konfidencia-intervallum; HR=hazard ratio; KV: kardiovaszkuláris; RCT: randomizált kontrollált vizsgálat

szignifikánsan csökkent a KV-halálozás, nonfatális MI és nonfatális stroke előfordulása (HR=0,86; 95,02% CI: 0,74–0,99; p=0,04) placebóval szemben, emellett össz-mortalitásbeli (HR=0,68; 95% CI: 0,57–0,82; p<0,001) és a SZE-hospitalizáció rizikójának csökkentésében (HR=0,65; 95% CI: 0,50–0,85; p=0,002) találtak szignifikáns előnyt a placebocsoporttal összehasonlítva (9).

A SCORED-vizsgálatba olyan krónikus veseelégtelenségben szenvedő, DM-betegeket vontak be, akiknek nagy KV-rizikójuk volt. A beválasztott betegek 31%-ának volt szívelégtelensége. A sotagliflozin 26%-kal csökkentette a primer kompozit végpontot, amely a KV-halálozás, SZE-hospitalizáció és SZE miatti urgens vizitek együttese volt (HR=0,74; 95% CI: 0,3–0,88; p<0,001) (15).

Az ertugliflozint a VERTIS-vizsgálaton belül az ateroszklerotikus KV-betegségben szenvedő, 2-es típusú DM-betegekben vizsgálták; superioritást placebóval szemben nem sikerült kimutatni a primer kompozit végpont tekintetében (KV-halálozás, nonfatális MI és nonfatális stroke) (HR=0,97; 95% CI: 0,85–1,11; inferioritás p<0,001 és superioritás p=0,11), azonban megemlíten-dő, hogy csökkentette a SZE-hospitalizációt (HR=0,70; 95% CI: 0,54–0,90) (16).

Krónikus szívelégtelen betegcsoport diabétesztől függetlenül

A DAPA-HF-ben, a dapagliflozin hatását vizsgálták HFrEF-betegekben (n=4744), diabéteszsel vagy anélkül. A betegek 42%-ánál diagnosztizáltak 2-es típusú DM-et mind a dapagliflozin, mind a placebocsoportban. Ebben a betegcsoportban a dapagliflozin csökkentette a primer kompozit végpontot; a KV-halálozást és SZE-progressziót (HR=0,74; 95% CI: 0,65–0,85; p<0,001), emellett az össz-mortalitási rizikóját (HR=0,83; 95% CI: 0,71–0,97) és a SZE-hospitalizációt (HR=0,70; 95% CI: 0,59–0,83) DM-státusztól függetlenül (11).

A DELIVER-vizsgálat a dapagliflozint vizsgálja HF-pEF-betegekben, amely vizsgálat jelenleg követési szakaszban van. Összesen 6263 beteget randomizáltak napi 10 mg dapagliflozinra vagy placebóra. A betegek 45%-ának volt 2-es típusú cukorbetegsége. A vizsgálat eredményeit 2022 második felére várhatjuk (17). A dapagliflozin mellett az empagliflozin alkalmazására adott evidenciát az EMPEROR-Reduced és -Preser-

ved-vizsgálat, előbbiben HFrEF, utóbbi esetben HF-pEF SZE-betegeket választottak be. A DM jelenléte nem volt beválasztási kritérium, előfordulása a teljes betegcsoportban 50% (EMPEROR-Reduced) és 49% (EMPEROR-Preserved) volt.

A HFrEF-betegekben az empagliflozin jelentősen mérsékelte a SZE-hospitalizációt és KV-halálozást (HR=0,75; 95% CI: 0,65–0,86; p<0,001), 31%-kal csökkentette a SZE-hospitalizációt önmagában (HR=0,69; 95% CI: 0,59–0,81) (10).

A HFpEF-betegeknél hasonló eredményekről számoltak be (EMPEROR-Preserved), sikeresen csökkentette a KV-halálozást és SZE-hospitalizációt (HR=0,79; 95% CI: 0,69–0,90; p<0,001). Azonban ezen betegcsoportban nem volt kimutatható össz-mortalitási előny (HR=1,00; 95% CI: 0,87–1,15). Jelenleg az empagliflozin az első és egyetlen olyan SGLT2-gátló, amelynek szedése bizonyítottan kardiovaszkuláris előnnyel jár a HFpEF-betegcsoportban.

Akut szívelégtelen betegcsoport

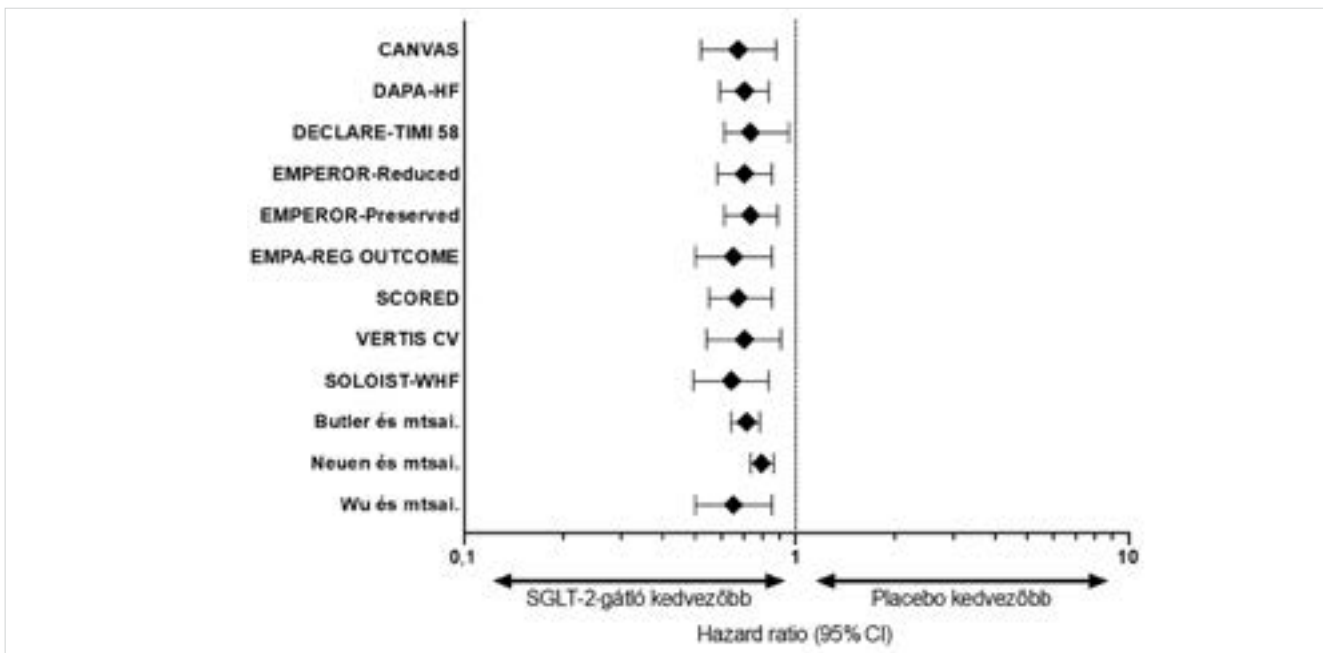
Akut szívelégtelenségben megkezdett empagliflozin terápiával két randomizált vizsgálat foglalkozott. Az EMPA-RESPONSE-AHF-vizsgálatban 30 napig részesültek vagy empagliflozin- vagy placebo-terápiában, akut SZE esetén is csökkentette a SZE progresszióból, rehospitalizációból és össz-mortalitásból álló kompozit végpontot 60 napnál (10% empagliflozin- vs. 33% placebocsoport; p=0,014) (18).

Az EMPULSE-vizsgálatban a 90 napos záróviziten a KV-halálozás és szívelégtelenség incidenciája empagliflozinnal kezelt betegeknél 12,8% volt, míg placebo esetében 18,5% (HR=0,69; 95% CI: 0,45–1,08) (19).

Az akut szívelégtelen betegcsoportban a SOLOIST-WHF-vizsgálta a sotagliflozin hatékonyságát, amely vizsgálatba olyan DM-betegeket választottak be, akik szívelégtelenség miatt hospitalizációra, illetve intravénás diuretikumra szorultak. Ebben a betegcsoportban a sotagliflozin csökkentette a KV-halálozást és a SZE-hospitalizációt (20).

Metaanalízisek eredményei

Az általunk vizsgált 3 metaanalízis megerősítette a randomizált vizsgálatok eredményeit, összefoglalva több SGLT2-gátló farmakont.



2. ÁBRA. Forest plot – a szívelégtelenség-hospitalizáció kockázata

Butler és munkatársai egy 16 820 betegből álló kohortot hoztak létre, csökkent és megtartott ejekciós frakciójú SZE-beteggel, összesen 7 RCT bevonásával. Eredményeik alapján az SGLT2-gátlók sikeresen csökkentették a KV-halálozás és SZE-hospitalizációt (RR=0,71; 95% CI: 0,61–0,84; p<0,001; I²=0%), az ösztörtalitást (HR=0,89; 95% CI: 0,82–0,96; p=0,004; I²=0%) ejekciós frakciótól függetlenül a krónikus szívelégtelen betegcsoportban (21).

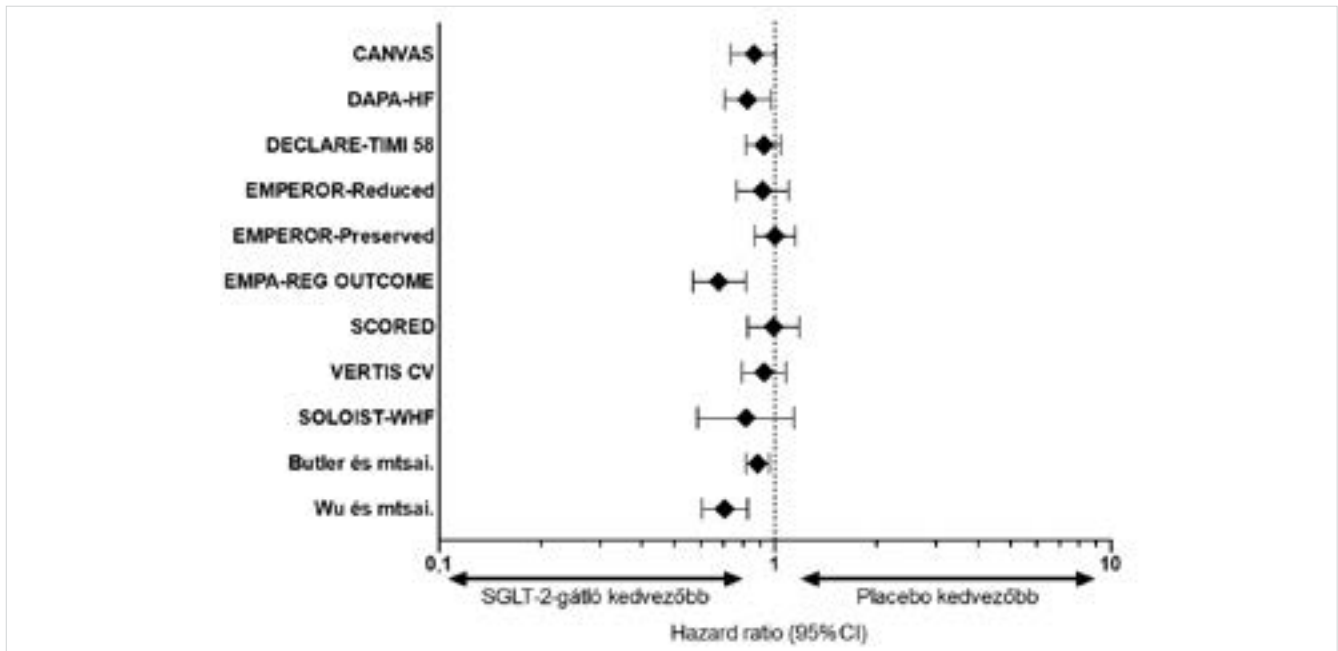
Neuen és munkatársai 51 743 betegből álló metaanalízisükbe 6 RCT-t választottak be, amelyek az SGLT2-gátlók hatását vizsgálták metforminkezelés mellett és anélkül. Mind a SZE-hospitalizációt mind a KV-halálozást szignifikánsan csökkentették az SGLT2-gátlók (HR=0,79, 95% CI: 0,73–0,86 és HR=0,74, 95% CI: 0,63–0,87; P-heterogenitás=0,48) a metforminkezeléstől függetlenül. Az SGLT2-gátlókkal kezelt betegeknél alacsonyabb ösztörtalitási rizikót figyeltek meg, amely független volt a metforminszedéstől (P-heterogenitás = 0,57) (22).

Wu és munkatársai egy több mint 70 000 fős kohortot hozott létre, hasonlóan a fentebb említett vizsgálatok eredményeihez, az általuk végzett metaanalízisben az SGLT2-gátlók szignifikánsan csökkentették a szívelégtelenség események rizikóját (HR=0,65; 95% CI: 0,50–0,85; p=0,002), és az ösztörtalitást (HR=0,71; 95% CI: 0,61–0,83; p<0,0001) (23).

Renális kimenetel

Az SGLT2-gátlók effektivitását és kedvező mellékhatásprofilját a veseelégtelenség progressziójának késleltetésével is jellemezhetjük. Jelenleg renoprotektívna véleményezik, krónikus veseelégtelenségben is IB-ajánlással javasolt használatuk diabétesz kezelé-

sére, amennyiben a glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) meghaladja a 30 ml/min/1,73 m²-t (24). Alkalmazása 20 ml/min/1,73 m² eGFR-értékig lehetséges empagliflozin esetén, 30 ml/min/1,73 m² eGFR-értékig dapagliflozin esetén a szívelégtelen betegcsoportban az Európai Gyógyszerügynökség alkalmazási leirata alapján. Ugyanakkor a MANET ajánlása alapján az empagliflozin 30 ml/min/1,73 m² eGFR-érték alatt, a dapagliflozin esetében 25 ml/min/1,73 m² eGFR-érték alatt nem adható (25). Az általunk beválasztott vizsgálatokban, a renális kimenetel szekunder végpontként szerepelt, amit változó feltételekkel határoztak meg. Az 50%-os tartós eGFR-csökkenést tekintették szekunder végpontnak a DAPA-HF- és SCORED-vizsgálatokban, 40%-os csökkenést az EMPEROR-Reduced-vizsgálatban. Vizsgálatonként változott, hogy figyelembe vették-e a renális kompozit végpontban a veseelégtelenségből fakadó halálozást, amely jelen volt a DAPA-HF- és DECLARE-TIMI 58 tanulmányokban. Megemlítenéd, hogy a dapagliflozint vizsgálták krónikus veseelégtelen populációban, a DAPA-CKD-vizsgálatban is (eGFR 25–75 ml/min/1,73 m²), az aktív ágon szignifikánsan, 46%-kal csökkent a primer renális, kompozit végpont placebóval szemben (HR=0,56; 95% CI: 0,45–0,68; p<0,001) (26). Szintén ebben a betegpopulációban végzett EMPA-KIDNEY-vizsgálat eredményei várhatóak a közeljövőben, a vizsgálatot idő előtt leállították mivel szignifikánsan csökkentette a primer kompozit végpontot (25, 27). Hasonlóan szignifikáns csökkentést tapasztaltak a DECLARE-TIMI 58 vizsgálatban (HR=0,53; 95% CI: 0,43–0,60) (14); azonban a DAPA-HF-vizsgálatban nem volt ennyire kifejezett a renális kompozit végpontbeli különbség (HR=0,71; 95% CI: 0,44–1,16) (11). Az empagliflozin tekintetében, HFREF-betegekben szignifi-



3. ÁBRA. Forest plot – az összmortalitás kockázata

kánsan csökkent a renális kompozit végpontok előfordulásának rizikója (HR=0,50; 95% CI: 0,32–0,77) (10). HFpEF-betegekben ezt nem észlelték (HR=0,95; 95% CI: 0,73–1,24) (28).

Biztonságosság

A fenti eredmények megerősítik az SGLT2-gátlók használatának fontosságát, azonban megemlítenők a vizsgálatok során észlelt mellékhatások is.

Húgyúti fertőzések 0,5–11,5%-ban fordultak elő (11, 15, 16), továbbá genitális traktus infekciókra (férfiaknál) és gombás fertőzésekre fogékonyra válhatnak a betegek (13–15). Canagliflozint szedőknél gyakrabban fordultak elő a csonttörések (p=0,02) és gyakoribbak voltak az amputációk (p<0,001) placebohoz képest (13).

Antidiabetikus kezelésnél gyakran felmerül a diabetikus ketoacidózis, amit a DECLARE-TIMI 58 vizsgálatban nagyobb arányban írták le placeboval szemben (0,3% vs. 0,1%; p=0,002), azonban ezt a DAPA-HF nem erősítette meg (11, 14). Hasonlóan, magasabb arányban észlelték a szövődményt a sotagliflozinnal a SCORED-vizsgálatban (15). Az EMPEROR-Reduced-vizsgálatban diabetikus ketoacidózis nem fordult elő sem a kezelt, sem a kontrollcsoportban.

Az SGLT2-gátlók biztonságosságát metaanalízisek szintén vizsgálták, ez alapján a hipotónia, hyperkalaemia, major hypoglykaemia, csonttörések és húgyúti fertőzések nem fordultak elő szignifikánsan gyakrabban placeboval szemben (24). Ellentmondásba ütközik a fentiekkel Wu és munkatársai által közölt eredmény, amely szerint a genitális infekciók gyakrabban fordultak elő SGLT2 alkalmazásakor placeboval szemben (RR=4,75; 95% CI: 4,00–5,63; I2 59%).

Megbeszélés

A diabétesz egy kiemelkedő rizikófaktor a szívelégtelen betegek kimenetelében (29); az eredetileg nem szívelégtelen diabéteszes betegeknél 2-5-ször nagyobb eséllyel alakul ki végül a kórállapot (30), emellett a krónikus szívelégtelen betegek mortalitását a diabétesz 16%-kal emeli (31).

Ezen nagy kockázatú betegcsoport gyógyszeres kezelésében hozott paradigmaváltást az SGLT2-gátlók csoportja, mivel az elmúlt évek multicentrikus, randomizált vizsgálataiban szignifikánsan javította a szívelégtelen betegek kimenetelét. A 2021-es ESC szívelégtelenség-ajánlásban IA indikációval a dapagliflozin és empagliflozin a HFrEF-betegekben alkalmazandók, azaz a bázisterápia részévé váltak. A 2022-es ACC szívelégtelenség-ajánlásban HFpEF-betegek esetében 2a B-indikációval az SGLT2-gátlók (empagliflozin) alkalmazhatók (12).

Az eredetileg orális antidiabetikumként alkalmazott SGLT2-gátlók hatékonysága nagy kardiovaszkuláris, diabéteszes betegcsoportban a CANVAS-vizsgálatban mutatkozott meg elsőként, ahol a szívelégtelenség-hospitalizáció rizikóját 33%-kal csökkentette (13). Ezután empagliflozin (9) és sotagliflozin (15) esetében is közel 30-35%-os rizikócsökkenést mutattak az SGLT2-gátlók. Minél nagyobb kockázatú betegcsoportot vizsgáltak (így diabéteszes vagy akut szívelégtelen betegcsoportot), ahol magas eseményrátaival számolhatunk, annál kifejezettebb előny volt megfigyelhető (20). De ugyancsak igaz ez pl. a HFrEF-betegcsoportban végzett DAPA-HF-vizsgálat alcsoport-analízisére is, nagyobb arányú rizikócsökkenés volt megfigyelhető a primer végpontban azoknál a betegeknél, akiknél a

beválasztás előtt 1 évben volt szívelégtelenség miatti hospitalizációjuk (11).

Az általunk is összefoglalt összes randomizált, multicentrikus vizsgálatban, azaz az SGLT2-gátlók teljes csoportjában (ahol az empagliflozin, dapagliflozin, sotagliflozin, ertugliflozin és canagliflozin hatását placebóval szemben vizsgálták) csökkent a szívelégtelenség események rizikója, függetlenül a diabétesz jelenlététől, hatékony volt HFrEF- és HFpEF-betegcsoportban – empagliflozin esetében –, valamint akut szívelégtelenségben is, amely utóbbi két betegcsoportban további vizsgálati eredmények várhatók. A DELIVER-vizsgálat (17) eredményeinek publikálása várhatók, amelyben a dapagliflozint vizsgálták HFpEF-betegcsoportban; egy hivatalos, előzetes tájékoztatás alapján annak sikerességére számíthatunk (32).

A korábbi, nagy mérföldkő vizsgálatok közül hasonló, keményvégpontokban mérhető eredményeket a sacubitril/valsartan esetében láthattunk. Bár ezen gyógyszerkomplex aktív komparátorral került összehasonlításra, a szívelégtelenség eseményeket összevethető mértékben, 23%-kal csökkentette HFrEF-betegekben (33).

A szívelégtelenség események mellett összefoglalóknban az összmortalitást vizsgáltuk. Ezen keményvégpont vonatkozásában az EMPAREG OUTCOME nagy KV-rizikóval rendelkező diabéteszes betegekben (9), a DAPA-HF (11) pedig a HFrEF-betegcsoportban diabétesztől függetlenül 32%-os, illetve 17%-os rizikócsökkenést mutatott. A dapagliflozin hatékonysága összevethető volt ismét a sacubitril/valsartannal a krónikus szívelégtelen betegcsoportban, ahol 17% vs. 16%-os mortalitáscsökkenést írtak le (igaz, utóbbinál enalaprilal szemben) (33).

A HFrEF-betegcsoportban ugyancsak a terápia hatékonyságát mutatja a kardiorenális szindróma javulása miatt, ha a veseelégtelenség progressziója kedvezőbben alakul, mint placebóval történne. A legtöbb SGLT2-inhibitorral végzett vizsgálatban szekunder végpontként meghatározott renális kimenetellel kapcsolatban kedvező hatásokat írtak le, csökkentette a vesefunkció romlásának progresszióját, végstádiumú vesebetegséget és a renális halálozás kockázatát is. A renoprotektív hatás a krónikus veseelégtelenségben, dapagliflozinnal végzett vizsgálatban is igazolódott szívelégtelenségtől, diabétesztől függetlenül (26).

Összefoglalóknk ugyancsak alátámasztotta, hogy a randomizált vizsgálatok eredményei alapján, az SGLT2-gátlók biztonságosan használhatók a szívelégtelen populációban, illetve krónikus vesebetegség esetén is. Bár gyakrabban észlelt mellékhatás a húgyvívari fertőzések voltak bizonyos diabéteszes betegcsoportban, valamint ellentmondásos eredmények születtek a diabetikus ketoacidózis tekintetében a DECLARE-TIMI 58- (14) és a SCORED-vizsgálatokban (15), más esetben ezen mellékhatások gyakoribb előfordulását nem erősítették meg.

Így amellett, hogy biztonsággal alkalmazható, a legújabb ESC által kiadott konszenzusedokumentum alapján a szívelégtelenség gyógyszeres rezsim feltitrálása során észlelhető mellékhatásprofil is kedvezőbben alakul elsőkénti vagy mielőbbi bevezetése esetén a HFrEF-betegekben. Az SGLT2-gátlók esetében titrálás nem szükséges, míg a többi hatóanyagcsoport esetében a maximálisan tolerált dózis elérése kulcsfontosságú. Az SGLT2-gátlók korai bevezetésével, csökkenthető a béta-blokkoló által okozott kardiális dekompenzáció (34). *McMurray és munkatársai* egy új bevezetési javaslatot állítottak fel, miszerint a béta-blokkoló és SGLT2-gátló bevezetése az első lépés, majd az ARNI (angiotenzinreceptor-neprilizin-gátló), majd az MRA (mineralokortikoid-receptor-antagonista) bevezetése következzen; mindezt 4 hét alatt, a dózisok feltitrálása csak ezután következzen (35).

Következtetések

A szívelégtelenségben szenvedő betegek egy igen fragilis betegcsoport, nagy kardiovaszkuláris mortalitási rizikóval rendelkeznek. Az újonnan megjelent nemzetközi randomizált vizsgálatok eredményei alapján egy paradigmaváltás figyelhető meg ezen betegcsoport gyógyszeres kezelésében az eredetileg orális antidiabetikumként ismert SGLT2-inhibitorok csoportjának köszönhetően. Ezek közül jelenleg a dapagliflozin és empagliflozin a diabétesztől függetlenül javítja a csökkent ejekciós frakcióval rendelkező, krónikus szívelégtelen betegek kimenetelét. A terápia hatékonysága nemcsak a keményvégpontokban, így a kardiovaszkuláris mortalitás és szívelégtelenség események rizikójának csökkenésében, de a vesefunkció romlásának lassabb progressziójában is megmutatkozik, amellett, hogy biztonságosan alkalmazható.

Anyagi támogatás

Jelen tanulmány megjelenését a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal támogatta (NKFI; NVKP_16-1-2016-0017 Nemzeti Szívprogram). A kutatást az Innovációs és Technológiai Minisztérium Tématerületi Kiválósági Programja (2020-4.1.1.-TKP2020) finanszírozta, a Semmelweis Egyetem Terápiás Fejlesztés és Bioimaging tématerületi programjai keretében.

Kosztin Annamáriát támogatta a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíja.

Érdekeltségek

Merkel Eperke Dóra, MD, támogatásban részesült a Novartis vállalatától. Kosztin Annamária, MD, PhD, támogatásban részesült a Medtronic, Novartis, Bayer, Boehringer-Ingelheim és AstraZeneca vállalatoktól. Merkely Béla, MD, PhD, DSc, támogatásban részesült a Biotronik, Medtronic, Abbott, AstraZeneca, Boehrin-

ger-Ingelheim és Novartis vállalatoktól, továbbá a Boston Institutional Grant-ben részesül. A többi szerző kijelenti, hogy anyagi támogatásban nem részesült.

Irodalom

1. 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) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2021. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
2. Longo M, Bellastella G, Maiorino MI, et al. Diabetes and Aging: From Treatment Goals to Pharmacologic Therapy. *Frontiers in Endocrinology* 2019; 10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00045>
3. Kristensen SL, Jhund PS, Lee MMY, et al. Prevalence of Prediabetes and Undiagnosed Diabetes in Patients with HFpEF and HFrEF and Associated Clinical Outcomes. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017; 31(5–6): 545–9. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6754-x>
4. Rosano GM, Vitale C, Seferovic P. Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *Card Fail Rev.* 2017; 3(1): 52–5. <https://doi.org/10.15420/cfr.2016:20:2>
5. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(3): 699–703. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.3.699>
6. Zareini B, Blanche P, D'Souza M, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Impact of Heart Failure on Prognosis Compared to Other Cardiovascular Diseases. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2020; 13(7): e006260. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006260>
7. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008; 29(11): 1377–85. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn153>
8. Pavlović A, Polovina M, Ristić A, et al. Long-term mortality is increased in patients with undetected prediabetes and type-2 diabetes hospitalized for worsening heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26(1): 72–82. <https://doi.org/10.1177/2047487318807767>
9. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2015; 373(22): 2117–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
10. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2020; 383(15): 1413–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
11. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* 2019; 381(21): 1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
12. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145(18): e895–e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>
13. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2017; 377(7): 644–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
14. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2018; 380(4): 347–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
15. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* 2020; 384(2): 129–39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030186>
16. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2020; 383(15): 1425–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>
17. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Baseline Characteristics of Patients With HF With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure* 2022; 10(3): 184–97. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.11.006>

18. Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail* 2020; 22(4): 713–22. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1713>
19. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nature Medicine* 2022; 28(3): 568–74. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1>
20. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2020; 384(2): 117–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030183>
21. Butler J, Usman MS, Khan MS, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2020; 7(6): 3298–309. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13169>
22. Neuen BL, Arnott C, Perkovic V, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors with and without metformin: A meta-analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23(2): 382–90. <https://doi.org/10.1111/dom.14226>
23. Wu JH, Foote C, Blomster J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(5): 411–9. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)00052-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00052-8)
24. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal* 2020; 41(2): 255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
25. [Available from: http://www.nephrologia.hu/upload/nephrologia/document/az_emmi_egeszsegugyi_szakmai_iranyelve_a_felnottkori_idult_vesebetegseg_diagnozisarol_es_kezeleserol.pdf?web_id=
26. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* 2020; 383(15): 1436–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
27. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J* 2018; 11(6): 749–61. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfy090>
28. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* 2021; 385(16): 1451–61. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>
29. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(6): 1628–37. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00582-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00582-9)
30. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001; 24(9): 1614–9. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.9.1614>
31. Raghavan S, Vassy JL, Ho YL, et al. Diabetes Mellitus–Related All Cause and Cardiovascular Mortality in a National Cohort of Adults. *Journal of the American Heart Association* 2019; 8(4): e011295.
32. Farxiga met primary endpoint in DELIVER Phase III trial, reducing risk of cardiovascular death or worsening heart failure in patients with preserved ejection fraction 2022 [Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2022/farxiga-hfpef-phase-iii-trial-met-primary-endpoint.html>.
33. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2014; 371(11): 993–1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077
34. Rosano GM, Moura B, Metra M, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure* 2021; 23(6): 872–81. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2206>
35. McMurray JJV, Packer M. How Should We Sequence the Treatments for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction? *Circulation* 2021; 143(9): 875–7. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052926>

Adherencia a pszichoszociális tényezők tükrében: támogatási lehetőségek a szívelégtelenségtől a szívtranszplantációig

Assabiny Alexandra, Ocsovszky Zsófia, Otohal József, Becker Dávid,
Merkely Béla, Sax Balázs

Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

Levelezési cím

Dr. Assabiny Alexandra, Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika
1122 Budapest, Varosmajor u. 68. E-mail: assabinyalexandra@gmail.com

A szívelégtelen beteg életútját számos ponton befolyásolja pszichés állapota és szociális helyzete. Ezen tényezők és a fizikai betegség egymásra hatásai hozzájárulnak a beteg együttműködési készségéhez (adherencia), ezen keresztül is hatva a betegség kimenetelére, a beteg életminőségére. Ugyanakkor, ezen faktorok interdiszciplináris voltuknál fogva a mindennapi gyakorlatban nehezen értékelhetők és kezelhetők az orvos szempontjából, ebben segítséget nyújthat a társszakmákkal való szoros együttműködésen alapuló ellátási forma. Jelen összefoglaló célja az adherenciát befolyásoló lelki és szociális faktorok áttekintése a szívelégtelenségtől a szívtranszplantációig, multidiszciplináris szemléletben.

Kulcsszavak: adherencia, pszichoszociális tényezők, szívelégtelenség, szívtranszplantáció

Adherence and psychosocial factors: possibilities of intervention from heart failure to cardiac transplantation

Heart failure patient carriers are influenced by psychological and social background at many points. Interference of these factors and the somatic illness affects patient adherence to therapy and thus quality of life and outcome of the disease. However, these factors are often difficult to evaluate and influence. Multidisciplinary teamwork approach in heart failure management may help to overcome these issues. In this review we aim to collect evidence on how social and psychological factors may influence patient adherence in heart failure and after heart transplantation.

Keywords: adherence, psychosocial factors, heart failure, heart transplantation

Bevezetés

Az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) Alkotmánya szerint „Az egészség a teljes testi, szellemi és szociális jóllét állapota, nem pusztán a betegség vagy fogyatékoság hiánya”. A bio-pszicho-szociális szemléletű gyógyítás során a pszichoszociális tényezők figyelembevétele elengedhetetlen része tevékenységünknek. Ezen faktorok és a kardiovaszkuláris jellemzők egymáshoz való viszonya igen összetett, kölcsönhatásban levő folyamatok

összessége, egyes pszichológiai faktorok szerepet játszanak a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában, mások társbetegségként rontják annak kimenetelét. Ezen túl a pszichoszociális tényezőknek jelentős szerepük van a betegek adherenciájának, együttműködési készségének alakításában is, amely nélkülözhetetlen a szívelégtelen és szívtranszplantált betegek optimális ellátásához. A gyógyszeres kezeléssel való együttműködés hiánya szívelégtelen populációban 50-66% közöttire becsülhető (1). Jelentősége abban áll,



hogyan növeli a halálozást és a szívelégtelenség miatti hospitalizációt (2–4), előre jelzi a poszttranszplantációs non-adherenciát, amely az immunszuppresszív kezelés sajátosságainál fogva emeli az akut és krónikus graftkilökődés rizikóját és a mortalitást (5).

Az együttműködési készség komplex, multifaktoriális entitás, számos kapacitásbeli és szubjektív jellemző egymásra hatásával alakul. Az adherens és nonadherens viselkedésben leginkább szerepet játszó faktorok ismerete segítheti az ellátó szakembereket a jobb együttműködés tudatos fejlesztésében valamint a gyakran rejtett non-adherens viselkedés feltárásában és kezelésében. Jelen összefoglalóban az adherenciát befolyásoló faktorok szisztematikus áttekintését kíséreljük meg az Egészségügyi Világszervezet Multidimenzionális Adherencia Modell (1. ábra) öt dimenziójának segítségével (szocioökonómiai, ellátórendszer-függő, állapotfüggő, kezelésfüggő, betegfüggő faktorok) (6). A továbbiakban az egyes faktorelemek közül kiemelten foglalkozunk azon befolyásolható tényezőkkel, amelyek pszichoszociális támadáspontú intervenciókkal is kezelhetők. Rövid szakirodalmi betekintést nyújtunk ezen tényezők adherenciával való kapcsolatáról szívelégtelen és szívtranszplantált betegpopulációban, végül röviden összefoglaljuk az interdiszciplináris beavatkozási lehetőségeket.

Betegfüggő faktorok

Az adherenciát befolyásoló betegfüggő faktorok az affektivitás (hangulati beállítódás), pszichoszociális stressz, aggodalmak és meggyőződések a betegséggel, gyógyulással, gyógyszerekkel kapcsolatban, az egészségmagatartás, a diagnózissal kapcsolatos képtelenség, elutasítás, a gyógyulással kapcsolatos képtelenség, az ellátórendszerbe vetett bizalom, az utasítások megértése, a betegséggel járó stigmatizációs félelem (6).

Kognitív kapacitás

Szívelégtelen populációban a figyelmi és végrehajtó funkciók romlása megnehezíti az adherens viselkedést, a romló verbális önkifejezési képesség összefüggésbe hozható a kevésbé adherens viselkedéssel az előírt diéta követése és a gyógyszeres kezelés kapcsán (7). *Dolansky és munkatársai* 309 olyan szívelégtelen beteget vizsgáltak, akik esetében nem diagnosztizáltak korábban demenciát vagy neurológiai zavart. A figyelem, a végrehajtó funkció, és különösen a memória állapota képes volt előre jelezni azt, hogy a vizsgálatot követő 21 napban mennyire lesz adherens a beteg a gyógyszeres kezeléssel kapcsolatban (8).

Hangulati beállítódás (affektivitás) és megküzdés (coping)

Az érzelmi működésmódok alapvetően határozzák meg az önmagunkhoz és másokhoz való viszonyulást. A negatív affektivitás olyan személyiségvonást jelent, amely hajlamosít a negatív érzelmek (pl. düh, félelem, szorongás, lehangoltság, frusztráció) megélésére a pozitívakkal szemben, továbbá magába foglal egy általános negativisztikus attitűdöt és negatív énképet, ez pedig a környezethez és egészségünkhöz való viszonyt is meghatározza. A megküzdés minden olyan kognitív vagy viselkedéses erőfeszítést magába foglal, amelyekkel az egyén olyan külső vagy belső stresszforrásokat igyekszik kezelni, amelyek meghaladják az aktuálisan rendelkezésre álló erőforrásait (9). Szívtranszplantáció előtt és után a betegséggel való megküzdés során az optimizmus, aktív problémamegoldó képesség, az erős énhatékonyság és kontroll érzése prediktálja a magasabb hangulati fekvést, a jobb adherenciát és a jobb életminőséget. A tagadás és elkerülő megküzdési stratégia összefüggést mutat a rosszabb klinikai kimenetellel: a negatív fókusz, a rosszabb énhatékonyság és kontrollvesztés érzése emeli a lelki problémák kialakulásának rizikóját, és összefüggést mutat a rosszabb életminőséggel (5). Az adherencia tekintetében egy releváns kontextusra hívja fel a figyelmet *Sevilla-Cazes* publiká-

ciója: amennyiben a magukat adherensnek érző szívelégtelen betegek tünetei rosszabbodnak, az kétségbeeséshez, frusztrációhoz és reménytelenséghez vezet, ez pedig csökkenti az adherenciát, ami hosszú távon újabb hospitalizációt eredményezhet (10). A várólistán töltött idő alatt a maladaptív coping, mint a tagadás, az elkerülő megküzdési stratégia és az érzelmeket kioltó működésmód együtt járnak a fáradtsággal, fájdalommal, szorongással, depresszióval és az életminőség romlásával. A tagadás, a kontrollvesztés érzése a saját egészséggel kapcsolatban és a rendelkezésre álló erőforrások (orvosi, anyagi, családi támogatás) igénybevételének elmulasztása növeli a transzplantáció utáni mortalitást (5).

Egészségmagatartás és egészségértés

Az egészségértés az egészséggel kapcsolatos információk megszerzésére, megértésére és adaptív használatára való képességet foglalja magába. A rosszabb egészségértés következményei az egészségtelenebb életmód, a rosszabb terápiás adherencia, több hospitalizáció, romló betegbiztonság és magasabb ellátási költségek (11). Egy magyar reprezentatív felmérés adatai alapján a lakosság 52%-ának elégtelen vagy problémás az egészségértése (12). Ha a szívelégtelen beteg egészségértése javul, kevésbé érti félre a gyógyszer indikációját, adagolását és a bevétel időzítését, és a gyógyszerkihagyások előfordulása is csökken (13). A rosszabb egészségértés rosszabb poszttranszplantációs kimenetelt vetíthet előre, ezért a szívtranszplantációra való alkalmasság mérlegelése esetén a pszichoszociális felmérés során meg kell vizsgálni, hogy a beteg valóban érti-e a betegsége és a kezelési lehetőségek minden aspektusát (5).

Kezelésfüggő faktorok

Az adherenciát befolyásoló kezelésfüggő faktorok az orvosi kezelés bonyolultsága, a kezelés időtartama, korábbi kezelési kudarcok, a kezelés gyakori változásai, a jótékony hatások kialakulásának gyorsasága, a mellékhatások megjelenése és az ezek ellátásához szükséges orvosi segítség elérhetősége (6).

Az orvosi kezelés bonyolultsága, összetettsége igen jellemző mind a szívelégtelen, mind a szívtranszplantált betegek esetén, a kezelés időtartama élethosszig tartó. Gyakori kezelésmódosítások jellemzőek mind a szívelégtelenség gyógyszeres kezelés optimalizálása során, mind a vizitről vizitre történő, egyénre szabott immunszuppresszív terápia finomhangolása során. A jótékony hatások kialakulása egyes gyógyszercsoportok és kezelések esetén hosszabb időt vehet igénybe, és gyakran széles mellékhatásspektrummal bíró szereket alkalmazunk.

Pszichés vonatkozásban a krónikus betegségek során általában megjelenő folyamatok megjelenésére kell figyelmet fordítani: megjelenhet türelmetlenség, fokozódó aggodalom és szorongás. Az esetlegesen elhúzódó

gyógyszerbeállítás vagy gyógyszercserre kapcsán megjelenhetnek a bizalomvesztés első jelei az orvos felé, ezért a türelmes kommunikációnak és edukációnak itt (is) jelentős szerepe van. A kiábrándultságot, reményvesztettség érzését nemcsak a betegség előrehaladása vagy a tünetek rosszabbodása idézheti elő, hanem a gyógyszerek esetlegesen megjelenő mellékhatásai is fokozhatják a betegségorongás szintjét. A tünetek folyamatos megfigyelése a testérzetek felnagyításához vezethetnek, így a befeléfordulás talaja lehet, főként affektív, szorongásos tünetek, vagy már korábban diagnosztizált zavarok esetén. A fokozott önmegfigyelés csökkenti a fájdalomküszöböt, rosszabb életminőséget eredményez. A mellékhatásoktól való félelem vagy a megjelenő mellékhatások akár a terápia be nem tartásához vezethet, ezért a kockázat-haszon tisztázása elsődleges fontosságú (14).

Állapotfüggő faktorok

Az adherenciát befolyásoló állapotfüggő faktorok a tünetek súlyossága, a fogyatékoság mértéke, a betegség súlyossága és progressziójának üteme, valamint a hatékony kezelési lehetőségek elérhetősége, a társbetegségek jelenléte. A kábítószer- és alkoholfogyasztás fontos módosító tényezők (6).

Depresszió

A depresszió és szorongás kardiovaszkuláris megbetegedésekkel való összefüggéseinek vizsgálata régóta a kutatások előterében áll, kapcsolatuk mára evidenciaként kezelhető, e két kórkép független rizikófaktora a CVD-nek (15). A kezeletlen depresszió rontja a megbetegedés kimenetét és fokozza a mortalitást (16), hatása az adherenciára kritikus lehet (17). A depresszió a szívelégtelen és szívtranszplantált betegpopulációban kb. 20%-ban fordul elő, amely többszöröse az átlagpopuláció előfordulási gyakoriságának (18, 19). A transzplantáció előtt fennálló depresszió erős prediktora a műtét utáni depresszió kialakulásának, és mindkettő negatív hatással van a transzplantációs mortalitásra. Mindezek viselkedéses faktorokon keresztül hatnak a kimenetelre. A depresszióval küzdő betegekben rosszabb a gyógyszeres adherencia, gyakoribbak a maladaptív megküzdési módok (coping), és a szövődmények (pl. infekció) kialakulása, a rehospitalizáció, valamint a rejekció és a graftvesztés kockázata is magasabb (5). A depresszió ezen betegcsoportokban aluldiagnosztizált, amelyben több tényező is szerepet játszhat. Mind a beteg, mind a kezelőszemélyzet hajlamos a depressziót az alapbetegségekre adott elfogadható és érthető reakciónak tekinteni, amely további beavatkozást nem igényel. Fontos tényező, hogy az ellátók a társadalmi előítéletek (stigmatizáció) miatt nem szívesen kommunikálják a betegek felé a depresszió diagnózisát. Az aluldiagnosztizáláshoz hozzájárulhatnak az ellátók diagnózis felállításával és kezelési lehetőségekkel kap-

csolatok hiányos ismeretei is. A betegek sokszor nem a depresszió klasszikus tüneteit kommunikálják (pl. alacsony önértékelés, szomorúság, halálvágy), inkább fáradtságról, energiahiányról, megmagyarázhatatlan testi tünetekről, szorongásról, irritabilitásról számolnak be, valamint a depresszióra kevésbé jellemző tünetek (aggodalom, túlzott éberség) is megjelenhetnek (20).

Poszttraumás stressz-szindróma (PTSD)

A szívelégtelen betegpopulációban gyakoriak olyan etiológiai tényezők (infarktusz) és beavatkozások (szívkatéterezés, újraélesztés, műtét, szívtranszplantáció), amelyek potenciálisan traumatizáló jelleggel bírnak az események váratlansága, a halál konkrét lehetőségének testközelbe kerülése, valamint a betegek erős kontrollvesztésének és tehetetlenségének érzése következtében (21). Poszttraumás stressz-szindrómáról beszélünk, ha a traumatizáló élmény személyes vagy szemtanúként történő átélése, valamint közeli baráton, rokonon keresztül történő megtapasztalása után a jellemző tünetek (betolakodó tünetek a traumatikus élménnyel kapcsolatban: rémálmok, flashback, úgy érzi a páciens, mintha a trauma megismétlődne; intenzív fizikai tünetek és pszichés szenvedés a kulcsingerekkel szemben; elkerülő magatartás a traumatikus eseménnyel összefüggő gondolatok, érzések kapcsán; negatív gondolkodás és hangulat; a traumatikus eseménnyel kapcsolatos éberség és reaktivitás változása, irritabilitás, dühkitörések, hipervigilancia, túlzott megriadási reakció, alvászavar, koncentrációs nehézség) legalább 1 hónapon keresztül állnak fenn (22, 23). Amennyiben kardiális esemény vagy az ezzel összefüggő beavatkozás volt a kiváltó trauma, szívbetegséghez társuló PTSD-ről (cardiac disease induced, CDI-PTSD) beszélünk. Míg a normál populációban a PTSD átlagos prevalenciája kb. 4%, a CDI-PTSD átlagos prevalenciája 12% (0–32%) körüli infarktuson, szívműtéten vagy szívtranszplantáción átesett populációban (19, 21). Legmagasabb előfordulási arány az akut kardiális eseményeket követően észlelhető. A szívelégtelenség közös terápiás beavatkozásai közül az ICD-implantációt követően a PTSD prevalenciája akár a 30%-ot is elérheti, amelynek súlyát érzékelteti, hogy háborús övezetből menekülő szír populáció mutat hasonló PTSD-prevalenciát (24). A PTSD ezen betegségek melletti megjelenésének számos következménye detektálható, kiemelkedő jelentőségű mind a szívelégtelen mind a transzplantált populációban észlelt non-adherenciával való összefüggése, amelynek potenciális következménye a mortalitás növekedése (25, 26). A traumatikus élmény a szemtanúnál is okozhat PTSD-t, így a klinikai gyakorlat során érdemes gondolni a hozzátartozók érintettségének lehetőségére is (ICD-sokk, reanimáció).

Dohányzás, alkoholabúzus és szerhasználat

Szívelégtelen betegpopulációban az alkohol és szerhasználat etiológiai tényezőként szerepelhet, a dohány-

zás növeli a szívelégtelenség kialakulásának kockázatát (27). Az aktív dohányzás relatív kontraindikációja a szívtranszplantációnak (39), a műtét előtti dohányzás növeli a poszttranszplantációs mortalitást és morbiditást: rizikófaktora a kardiális allograft vaszkulopátia, tumorok, magasvérnyomás-betegség és akut vesekárosodás kialakulásának (5). A rendszeres, kóros mértékű alkoholfogyasztás kontraindikációja a szívtranszplantációnak, szintén növeli a műtét utáni mortalitást és morbiditást (5, 39). A transzplantáció előtti dohányzás, alkohol-/droghasználat növeli a műtét utáni szerhasználat valószínűségét. A hozzátartozók dohányzása vagy szerhasználat szintén növeli az absztinens szívtranszplantált beteg visszaesésének lehetőségét (5).

Ellátórendszerrel függő faktorok

Az adherenciát befolyásoló ellátórendszerrel függő faktorok a rosszul fejlett egészségügyi szolgáltatások, nem megfelelő/nem létező egészségbiztosítási rendszer, rossz gyógyszerelosztás, egészségügyi szolgáltatók krónikus betegségek kezelésével kapcsolatos ismereteinek hiánya, továbbképzések hiánya, túlterhelt egészségügyi szolgáltatók, ösztönző faktorok és a teljesítményre vonatkozó visszajelzések hiánya, rendszerszinten hiányos betegedukációs programok, utánkövetési rendszer elégtelensége, közösségi támogatási és önmenedzselési képesség, adherenciára és a hatékony tudásátadásra irányuló, jobbitó célzatú beavatkozások hiánya (6).

A nemzetközi irányelvek a szívelégtelen és szívtranszplantált betegek multidiszciplináris teamben való gondozását javasolják, a programok kiemelt komponense a betegek és hozzátartozóik edukációja. Bár ezen multidiszciplináris ellátási modellek komponenseinek hatékonyságát megvizsgálva kiderült, hogy a betegek edukációja önmagában nem csökkenti a mortalitást (28), kombinált alkalmazásával javítja az adherenciát, szívelégtelen populációban csökkenti a hospitalizációt és mortalitást (29). Várólistára való alkalmasság elbírálása során meg kell győződni arról, hogy a beteg érti a betegségével és a kezeléssel kapcsolatosan átadott információkat, azaz informált beleegyezés esete áll fenn (5). Bár a hazai szívtranszplantált betegek körében nem történt ilyen irányú felmérés, érdekes adatokat szolgáltat a Magyar Szervátültetett Szövetségének szív-, tüdő-, vese- és májátültetett, összesen 144 beteg kérdőíves felmérése, amely során a betegek 47%-a volt elégedett a szervátültetés előtt kapott információkkal, a transzplantáció utáni tájékoztatással 74%-uk volt elégedett. Információs források tekintetében 92%-uk közvetlenül kezelőorvosaitól tájékozódik, közel harmaduk szakdolgozótól, betegtársaktól, míg online forrásokat 28%-uk használ. A megkérdezettek 62%-a tudta pontosan gyógyszerei pontos indikációját és az alkalmazás módját. Ez a szám igen alacsony, figyelembe véve az immunszuppresszív kezelés elmaradásának következményeit (30).

Szocioökonómiai faktorok

Az adherenciát befolyásoló szocioökonómiai faktorok a klasszikusnak számító, az élet szinte minden területén lényegi hátrányt okozó tényezők úgy, mint a munkanélküliség, szegénység, írástudatlanság, alacsony iskolai végzettség, kultúra, hatékony szociális támogató háló hiánya, instabil életkörülmények, nagy távolság a gondozó központtól, magas utazási- és gyógyszerköltségek, a környezeti állandóság és biztonság hiánya, a betegséggel és kezeléssel kapcsolatos laikus hiedelmek, valamint a családi működési zavarok (6).

Iskolázottság

Az iskolázottság befolyásolja az egészségértést, a rizikófaktorok és rizikómagatartás megértését. Az alacsony iskolázottsággal járó kulturális szokások, egészséggel kapcsolatos hiedelmek, orvosokkal, kórházzal kapcsolatos fenntartások és nem utolsósorban a gyakran bonyolult családi viszonyulások nehezítik az alacsonyabb státuszú beteg életét, gyógyulását.

A szívtranszplantáció kimenetelét negatív irányba befolyásolhatja az alacsony iskolázottság és egészségértés (13).

Szociális háttér

A specializált szívelégtelenség ambulanciák és a poszttranszplantációs ellátás centralizált jellege olyan nehézségeket jelenthet az elmaradottabb régiókból származó vagy nehéz anyagi körülmények között élő betegek és családjuk számára, mint a rendszeres utazási- és telefonköltségek. A kedvezőtlenebb társadalmi-gazdasági helyzet és az ehhez kapcsolódó anyagi korlátok a mellkasi szervek transzplantációját követően gyengébb klinikai eredményekkel járnak (13). A transzplantáció vagy hospitalizáció sérülékeny időszakában a hozzátartozók kórházi látogatásainak anyagi okokból történő elmaradásai az elérhető társas támasz hiányát eredményezik, amely hat a beteg hangulatára, és hátráltatja az orvossal való jó együttműködés megalapozását.

Társas támasz

A társas támasz hat az egészség megőrzésére és a mortalitás csökkentésére: a gondozási támogatásként leírható tevékenységeken kívül olyan indirekt utakon is kifejtheti hatását, mint az egészséges viselkedés modellezése vagy érzelmi erőforrások biztosítása, a stressz csökkentése és a javuló reziliencia.

A magasabb szintű társas támogatás pozitív hatásairól szívelégtelen populációban sok adat áll rendelkezésre: csökkenti a hospitalizáció gyakoriságát és a szívelégtelenséghez kapcsolódó mortalitást (31–35). Ebben a populációban kiemelt jelentősége van az öngondoskodásnak, amelynek különböző komponenseire hat a társas támogatás, amely a gyógyszeres kezeléssel való együttműködés egyik legfontosabb prediktora (36). Az észlelt, elérhető társas támogatás mértéke összefüggést mutat az eseménymentes túléléssel: a család,

különösen a házastársak gyakran nagymértékben bevonódnak a beteg gondozásába, és ez javítja a gyógyszerhez és a diétához kapcsolódó adherencia mértékét is (37). Utóbbi arra is felhívja figyelmünket, hogy a család bevonása az edukációs folyamatba növelheti az öngondoskodás szintjét ebben a populációban.

Szívtranszplantáció előtt az alacsony szintű társas támogatás depresszióval társulva növeli a várólista-mortalitást és a listáról való lekerülés gyakoriságát. A társas támogatás jelentőségére és a pszichoszociális komponensek holisztikus szemléletű értékelésének fontosságára hívja fel a figyelmet az, hogy a depresszív tünetek az észlelt elérhető társas támogatás magasabb szintje esetén kevésbé van hatással a fent említett kimeneteli pontokra (5).

Pszichoszociális szempontok a szívtranszplantációs várólista betegszelekciója során

A szívtranszplantációra való alkalmasság eldöntése során javasolt a betegek pszichoszociális státuszának felmérése (39). A tudományos bizonyítékok bővülésével gyakorlati támpontokat adó konszenzusedokumentum (5) is rendelkezésünkre áll, amely javaslatot tesz arra vonatkozólag, hogy mely pszichoszociális faktorokat érdemes vizsgálni a szívtranszplantációra való alkalmasság eldöntése során. A Multidimenzionális Adherencia Modell kapcsán általunk is kiemelt pszichoszociális faktorok vizsgálata javasolt az alábbi szerint:

1. A rossz poszttranszplantációs kimenetel rizikófaktorai (adherencia, mentális anamnézis, szerhasználat).
2. A beteg ismereteit, megértését, döntéshozatali folyamatba való bekapcsolódását befolyásoló tényezők (kognitív kapacitás, az informált beleegyezés feltételeinek megvalósulása).
3. A beteg személyes, szociális és környezeti erőforrásainak, lehetőségeinek feltérképezése (megküzdési stratégia, betegségre adott érzelmi válasz, társas támogatás mértéke, szociális háttér).

Kiemelendő, hogy ezen tényezők egymásra hatásai miatt és erős bizonyítékok hiányában ezen szempontok együttes értékelése szükséges, minden beteg esetében egyénre szabottan.

Az adherenciát befolyásoló, pszichoszociális támadáspontú intervenciós lehetőségek

A jelenleg érvényben levő, szívelégtelen és szívtranszplantált betegek ellátásáról szóló irányelvek a multidiszciplináris teammunkában történő gondozási modellt ajánlják (18, 40). A társszakmák felé való referálás szükségességének felismerése, a megfelelő szakember megtalálása, a kompetenciahatárok megtartása, a beteg stigmatizációtól mentes referálása a társszakmák felé, különös tekintettel a pszichoszociális szempontból érzékeny kérdésekben nagy kihívást jelenthet a

mindennapi gyakorlat során. Számos, fentebb részletezett pszichoszociális komponens bonyolult, egymásra ható rendszert képez (ld. depresszió és társas támogatás), a társszakmák működését nehezítheti az elérhető/állandó/ kompetens szakember hiánya és/vagy infrastrukturális akadályok. Emiatt pontos, a klinikai gyakorlat minden helyzetében jól alkalmazható intervenciók megfogalmazása nehézkes, inkább intervenciók eszköztárról beszélhetünk, amely az adott beteg helyzetéhez és az ellátók lehetőségeihez mérten lehet effektív. Közös feladat az edukáció, amely során empatikus, értő figyelemmel kell kísérnünk betegeinket. Fő célunk, hogy a beteget felruházzuk a döntés képességével (empowerment) (41). Az egyéni egészségértésnek megfelelő kommunikációs stratégiával, lehetőleg több kommunikációs csatornán keresztül informáljuk betegeinket a betegségük jellegéről, okairól, a jellemző tünetekről, a természetes lefolyásról és a kezelési lehetőségekről, illetve azok elmaradásának lehetséges következményeiről. A diéta, folyadékbevitel és testmozgás tekintetében a dietetikus és gyógytornász szakemberekkel való együttműködés nyújthat segítséget. Ezen szakterületek edukációs munkáját támogathatja a pszichológus kolléga, több támadáspontot célozva.

A beteg mentálhigiénés támogatásának ideális esetben már az ellátórendszerbe kerülésekor meg kell kezdődnie, amelynek módszertani alapja a rogersi személyközpontú megközelítés. Legfontosabb szempont az, hogy a segítő szakember elérhető legyen a beteg számára, kísérelje, vezesse és megtartsa őt, amennyiben ez szükséges. A pszichoedukáció, pszichés felkészítés, a megküzdési módok fejlesztése, célok kitűzése mind a műtét vagy beavatkozások előtti szorongásoldást, mind pedig a gyorsabb felépülést szolgálják. Ezek megalapozzák a hosszú távú együttműködést, valamint csökkentik a pszichés komorbiditás kialakulásának kockázatát. Szívtranszplantáció során a beteget több ellátóhelyen, különböző összetételű team látja el, a pszichológus hosszú távon, az ismerősséget és a folytonosságot jelentheti a beteg számára, ezért is különösen fontos a beteg és a pszichológus közötti kapcsolat kiépítése már a beavatkozást megelőzően (42).

A pszichológusok módszertani tárháza igen széles, jól alkalmazhatók a pozitív szuggesztiók (akár altatott betegek esetében is), a kognitív viselkedésterápia (CBT) (43) bizonyos elemei, a relaxációs gyakorlatok, szükség esetén nonverbális eszközök (pl.: rajzolás, képek általi asszociációk) is rendelkezésre állnak. A relaxációs elemek tekintetében megjelenik az autogén tréning, progresszív izomrelaxáció és különböző imaginációs technikák is. Ezen felsorolt módszerek alkalmazhatósága függ a beteg személyétől, állapotától, motivációjától, a kórházi tartózkodás hosszától az infrastrukturális lehetőségektől függően. A pszichológus által alkalmazott intervenciók adott problémakörre is irányulhatnak (pl.: nonadherenciára, lélegeztetőgép elfogadására/leszoktatására) vagy olyan, a beteg funkcionálását és gyógyulását hátráltató

pszichés állapotokra, mint a krónikus, nagymértékű szorongás, halálfélelem vagy a társbetegségként megjelenő depresszió. A kezelőorvosok által jól ismert szívelégtelen betegek ellátásáról szóló irányelv (18) alapján egyrészt a depressziós betegeknél alkalmazott SSRI-ok használata nem javította sem a tüneteket sem a kimenetelt a placebohoz képest, másrészt, habár a pszichoszociális intervenciók javítják a tüneteket, azonban a betegség végkimenetelére nincsenek hatással. Nincs konszenzus arról, hogy mi a szívelégtelen betegcsoportban észlelhető depresszió legjobb kezelési módja, ugyanakkor a fenti adatok értelmezésében fontos hozzáadott értéket adhat az Amerikai Pszichológiai Társaság és a NICE-irányelvek (44) ismerete a depresszió kezeléséről, amelyek az ellátási elvek alapját képezik hazánkban is (45). A közepes és súlyos depresszió hatékony kezelése általában két támadáspontú: a farmakoterápiát ki kell egészítenie pszichés vezetésnek, illetve megfelelő motiváció és beleegyezés esetén hosszabb pszichoterápiának is. Csupán pszichoterápia alkalmazása a major depresszió kezelésében nem bizonyult hatásosnak, mivel a depresszióban szenvedő beteg alulmotiváltsága és kognitív beszűkülése a verbális munkát gátolja. A NICE-irányelv enyhe és közepes depresszió esetén rövid dinamikus terápiát javasol, amennyiben az egyéb módszerek (farmakoterápia, CBT) nem megfelelő együttműködés okán ineffektívek. Ezek alapján, ezen betegek kezelése során nélkülözhetetlen pszichológus, pszichiáter kolléga bevonása.

Az irányelv alapján dohányzás és szerhasználatról való leszokás támogatásához szintén megfontolandó pszichológus szakember bevonása, kognitív viselkedésterápiára vagy egyéb, egészségmagatartás – változást elősegítő beavatkozásra való referálása (18).

A szociális háttér hiányosságainak észlelésekor érdemi segítséget nyújthatnak a lakóhely szociális intézményei, támogató közösségei, valamint a civil- és betegszervezetek. A gondozó intézmény szociális munkás szakembere szaktudását és jól felépített kapcsolati hálózatát felhasználva igen jelentős terhet vehet le az egészségügyi ellátó csapat válláról.

A legerősebb és leggyakrabban vizsgált társas támogatási forma a házasársi kapcsolat, de fontos érzelmi erőforrást jelenthetnek a szoros baráti kapcsolatok, sorstársi közösségek, vagy egyéb segítő csoport vagy személy. Társas támogatás tekintetében kiemelt szerepe van a sorstársi közösségeknek, illetve ezek kialakulását facilitáló és az edukációban is tevékenyen résztvevő betegszervezeteknek (SzívSN, Magyar Szervátültetettek Szövetsége).

Következtetések

Összegezve tehát ezen betegcsoport optimális ellátásának alapja a betegekkal, hozzátartozókkal és kollégákkal is empatikus, partnerkapcsolatot ápoló kezelőorvos, aki a teammunkát (jól képzett nővérek, pszichológusok, szociális munkások, mentálhigiénés

szakemberek, dietetikusok, gyógytornászok) koordinálja, illetve a támogató betegszervezetek.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, 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

- Oosterom-Calo R, van Ballegooijen AJ, Terwee CB, et al. Determinants of adherence to heart failure medication: a systematic literature review. *Heart Fail Rev* 2013; 18: 409–427. <https://doi.org/10.1007/s10741-012-9321-3>
- Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, et al. Persistent use of evidence-based pharmacotherapy in heart failure is associated with improved outcomes. *Circulation* 2007; 116: 737–744. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.669101>
- Wu JR, Moser DK, De Jong MJ, Rayens MK, et al. Defining an evidence-based cutpoint for medication adherence in heart failure. *Am Heart J* 2009; 157: 285–291. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.10.001>
- Granger BB, Swedberg K, Ekman I, et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet* 2005; 366: 2005–2011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67760-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67760-4)
- Dew MA, DiMartini AF, Dobbels F, et al. The 2018 ISHLT/APM/AST/ICCAC/STSW Recommendations for the Psychosocial Evaluation of Adult Cardiothoracic Transplant Candidates and Candidates for Long-term Mechanical Circulatory Support. *Psychosomatics* 2018; 59: 415–440. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2018.04.003>
- Sabaté E. Geneva: World Health Organization; 2003. Adherence to Long-term Therapies – Evidence for Action.
- Alosco ML, Spitznagel MB, van Dulmen M, et al. Cognitive function and treatment adherence in older adults with heart failure. *Psychosom Med* 2012; 74: 965–973. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e318272ef2a>
- Dolansky MA, Hawkins MA, Schaefer JT, et al. Association Between Poorer Cognitive Function and Reduced Objectively Monitored Medication Adherence in Patients With Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2016; 912: e002475. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.002475>
- Folkman S, Lazarus RS. 1980. An analysis of coping in a middle-aged community sample. *Journal of Health and Social Behavior* 213; 219–239. <https://doi.org/10.2307/2136617>
- Sevilla-Cazes J, Ahmad FS, Bowles KH, et al. Heart Failure Home Management Challenges and Reasons for Readmission: a Qualitative Study to Understand the Patient's Perspective. *J Gen Intern Med* 2018; 3310: 1700–1707. <https://doi.org/10.1007/s11606-018-4542-3>
- World Health Organization WHO. "Health literacy. The solid facts." WHO, 2013 12.
- Koltai J, & Kun E. A magyarországi egészségértés nemzetközi összehasonlításban. *Egészségfejlesztés*, 2016; 57(3): 3–20.
- Cajita MI, Cajita TR, Han HR. Health Literacy and Heart Failure: A Systematic Review. *J Cardiovasc Nurs* 2016; 312: 121–130. <https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000229>
- Márta C, Péter M. Orvosi pszichológia és klinikai egészségpszichológia. *Medicina*; 2009.
- Correll CU, Solmi M, Veronese N, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry* 2017; 162: 163–80.
- Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction [published correction appears in *Circulation* 1998 Feb 24; 977: 708. *Circulation* 1995; 914: 999–1005. <https://doi.org/10.1161/01.cir.91.4.999>
- DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000; 16014: 2101–2107. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.14.2101>
- McDonagh TA, Metra 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. With the special contribution of the Heart Failure Association HFA. of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2022; 241: 4–131. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.2333>
- Loh AZH, Tan JSY, Tam JKC, et al. Postoperative Psychological Disorders Among Heart Transplant Recipients: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Psychosom Med* 2020; 827: 689–698. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000833>

- Dobbels F, De Geest S, et al. Depression and the heart: a systematic overview of definition, measurement, consequences and treatment of depression in cardiovascular disease. *European Journal of Cardiovascular Nursing* 2002; 1: 45–55.
- Vilchinsky N, Ginzburg K, Fait K, Foa EB. Cardiac-disease-induced PTSD CDI-PTSD: A systematic review. *Clin Psychol Rev* 2017; 55: 92–106. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.04.009>
- National Institute for Health and Care Excellence 2018. Post-traumatic stress disorder. NG116. Elérhető: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng116>
- Perczel-Forintos D, Lisincki A. A PTSD kezelése NICE irányelvek alapján Elérhető: <https://semmelweis.hu/klinikai-pszichologia/files/2020/04/PTSD-kezel%C3%A9s%C3%A9nek-NICE-ir%C3%A1nyelvei.pdf>
- Tinhög P, et al: Prevalence of mental ill health, traumas and postmigration stress among refugees from Syria resettled in Sweden after 2011: a population-based survey. *BMJ Open* 2017; 7: e018899.
- Fudim M, Cerbin LP, Devaraj S, et al. Post-Traumatic Stress Disorder and Heart Failure in Men Within the Veteran Affairs Health System. *Am J Cardiol* 2018; 1222: 275–278. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.04.007>
- Supelana C, Annunziato RA, Kaplan D, et al. PTSD in solid organ transplant recipients: Current understanding and future implications. *Pediatr Transplant* 2016; 201: 23–33. <https://doi.org/10.1111/ptr.12628>
- Aune D, Schlesinger S, Norat T, et al. Tobacco smoking and the risk of heart failure: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 263: 279–288. <https://doi.org/10.1177/2047487318806658>
- Van Spall HGC, Rahman T, Mytton O, et al. Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2017; 1911: 1427–1443. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.765>
- Tinoco JMVP, Figueiredo LDS, Flores PVP, et al. Effectiveness of health education in the self-care and adherence of patients with heart failure: a meta-analysis. *Rev Lat Am Enfermagem* 2021; 29: e3389. Published 2021 Jul 19. <https://doi.org/10.1590/1518.8345.4281.3389>
- Grózi Cs. Rajtad is múlik! Képzett beteg edukációs program tapasztalatai szervátültetettéknél. *IME – Interdiszciplináris Magyar Egészségügy* 2019; 18(5): 32–35.
- Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, et al. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 637–651.
- MacMahon KMA, Lip GYH. Psychological factors in heart failure: a review of the literature. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 509–516.
- Luttik ML, Jaarsma T, Moser D, et al. The importance and impact of social support on outcomes in patients with heart failure: an overview of the literature. *J Cardiovasc Nurs* 2005; 20: 162–169.
- Moser DK, Worster PL. Effect of psychosocial factors on physiologic outcomes in patients with heart failure. *J Cardiovasc Nurs* 2000; 14: 106–115.
- Murberg TA. Long-term effect of social relationships on mortality in patients with congestive heart failure. *Int J Psychiatry Med* 2004; 34: 207–217.
- Wu JR, Moser DK, Chung ML, et al. Predictors of medication adherence using a multidimensional adherence model in patients with heart failure. *J Card Fail* 2008; 147: 603–614. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2008.02.011>
- Wu JR, Frazier SK, Rayens MK, Lennie TA, Chung ML, Moser DK. Medication adherence, social support, and event-free survival in patients with heart failure. *Health Psychol* 2013; 326: 637–646. <https://doi.org/10.1037/a0028527>
- Sayers SL, Riegel B, Pawlowski S, Coyne JC, Samaha FF. Social support and self-care of patients with heart failure. *Ann Behav Med* 2008; 351: 70–79. <https://doi.org/10.1007/s12160-007-9003-x>
- Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016; 351: 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.023>
- Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010; 298: 914–956. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2010.05.034>
- Tiringer I, Nagy A, Teleki Sz et al. Egy standardizált betegedukációs program lehetőségei az osztályos kardiológiai rehabilitációban *Cardiologia Hungarica* 2020; 50: 348–357. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2020.50.5.348>
- Ocsovsky Zs, Tusor: *Pszichológusok az invazív kardiológiai ellátásban* In: Csabai M, Papp-Zipernovszky O, Sallay V. 2022. *Pszichológusok a betegellátásban*. M. Csabai, O. Papp-Zipernovszky, & V. Sallay, Eds. Szeged: Szegedi Egyetemi Kiadó; 2022. <http://doi.org/10.14232/szstep.pszibet.2022>
- Freedland KE, Carney RM, Rich MW, Steinmeyer BC, Rubin EH. Cognitive Behavior Therapy for Depression and Self-Care in Heart Failure Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2015; 17511: 1773–1782. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.5220>
- National Institute for Health and Care Excellence NICE. Depression in adults: recognition and management – Clinical guideline; 2009. www.nice.org.uk/guidance/cg90. Accessed September 18, 2021.
- Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a szakpszichológiai ellátásról *Egészségügyi Közlöny* 24. szám, 2533–642.

A vérnyomáscsökkentés új fejezete: a tiazid típusú és a tiazidszerű diuretikumok elkülönítése

Nagy Viktor

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

Levelezési cím: nagy.viktor@med.semmelweis-univ.hu

Az elmúlt négy-öt évben számos, bizonyítékokon alapuló, nemzeti és nemzetközi irányelv jelent meg az artériás hipertónia kezeléséről. Az ajánlások többnyire egybehangzóak, de bizonyos vonatkozásokban eltérő véleményekkel is találkozunk. Az egyszerűsített vérnyomáscsökkentő gyógyszeres kezelés, mint például a különféle egytablettás (fix) kombináció, javítja a gyógyszeres kezeléshez való ragaszkodást, és felgyorsítja a vérnyomás céltartományba kerülését. Az egy tablettából álló gyógyszer-kombináció a vérnyomáscsökkentő kezelés első lépéseként diuretikumokat is tartalmazhat. Mivel klinikailag jelentős különbségek vannak a vízhajtók hatékonysági és biztonságossági profiljában, több irányelv is különbséget tesz a tiazid típusú és tiazidszerű diuretikumok között. A tanulmányok azt sugallják, hogy a tiazidszerű diuretikumok erősebben csökkentik a vérnyomást és nagyobb kardiovaszkuláris védelmet biztosítanak, mint a tiazid diuretikumok.

Kulcsszavak: hipertónia, kezelés, tiazid típusú diuretikum, tiazidszerű diuretikum, hydrochlorothiazid, indapamid

A new chapter in blood pressure reduction: a distinction between thiazide-type and thiazide-like diuretics

In the last four-five years, several evidence-based, national, and international guidelines on the management of arterial hypertension have been published, mostly with concordant recommendations, but in some aspects with discordant opinions. Simplified antihypertensive drug treatment such as single-pill combinations enhances the adherence to medication and speeds up the process of getting into the blood pressure target range, a goal not so far adequately respected. The single-pill combination therapy may contain diuretics as part of the first step of antihypertensive therapy. Because there are clinically significant differences in the efficacy and safety profile of diuretics, several guidelines differentiate between thiazide-type and thiazide-like diuretics. Studies suggest that thiazide-like diuretics reduce blood pressure more strongly, and provide greater cardiovascular protection than thiazide-type diuretics.

Keywords: high blood pressure, treatment, thiazide-type diureticum, thiazide-like diureticum, hydrochlorothiazide, indapamide

Az Európai Hypertonia Társaság 2018-ban megjelent ajánlása (ESH 2018) – szakítva a korábbi hagyományokkal – a magasvérnyomás-betegség kezelését új alapokra helyezte. A számos új javaslat között nagyon fontos az ún. „első gyógyszerkombináció-választás” (renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátló [RA-AS-gátló] + kalciumcsatorna-blokkoló [CCB] vagy di-

uretikum), amely nyugdíjba helyezte az „első gyógyszerválasztás” eddig általánosan elfogadott elvét (1). A választási lehetőségeken belül a diuretikum lehet tiazid típusú, vagy tiazidszerű, arról azonban vita folyik, hogy közülük kell-e valamelyik csoportot előnyben részesíteni. Jelen dolgozatban célom e vita értékelése.

A diuretikumok többi csoportját (kacsdiauretikum, mineralokortikoid-receptor-antagonista, egyéb káliumpóroló diuretikum) csak speciális esetekben adjuk vérnyomáscsökkentőként, annál nagyobb szerepük van egyéb állapotokban, pl. csökkent szisztolés funkcióval járó szívelégtelenségben, krónikus vesebetegségben, vagy egyes endokrin kórképekben. Magyarországon e csoportokon kívül érdemben csak a hydrochlorothiazidot (tiazid típus) és az indapamidot (tiazidszerű) forgalmazzák. Elyenyszó számú beteg szedi a clopamidot és az atenolol + chlorthalidon kombinációs készítményt. A klinikailag valóban hatékony diuretikumokat 60-70 éve használják. Indikációs területükön belül – a folyadékretencióval együtt járó állapotokban és a hipertóniában – terápiás hasznuk óriási. Időben ez az első olyan vérnyomáscsökkentő csoport, amelyről kimutatták, hogy a tenzió túlmenően csökkenti a kardiovaszkuláris mortalitást és morbiditást is. Ebben az értelemben véve a hipertónia kezelésének ún. „régji” gyógyszerosztálya (1). Információgazdag, rohanó világunkban még a szakemberek sem ismerik 1-1 gyógyszer kémiai szerkezetének, hatásmechanizmusának és farmakokinetikájának minden apró részletét, a következő három fejezetben ezért a klinikai szempontból fontos részleteket mutatom be.

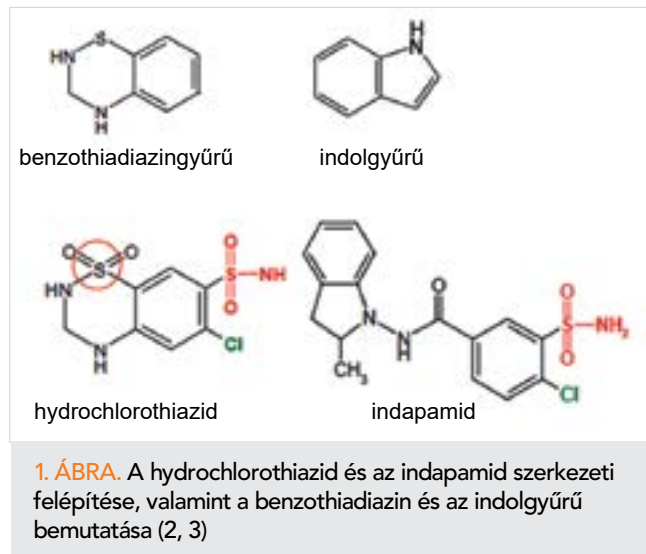
Különbségek a kémiai szerkezetben

A hydrochlorothiazid (HCTZ) és az indapamid szintézisére egyaránt tudatos gyógyszerfejlesztés következményeként került sor. A szulfonamidok alkalmazása során ugyanis nemcsak erős antibakteriális tulajdonságukra derült fény, hanem enyhe vízhajtó hatásukat is megfigyelték, amely végül kiterjedt kutatást generált. Ennek során az antibiotikus hatás háttérbe, a vízhajtás pedig előtérbe került. Az 1950-es évek második felében fedezték fel a HCTZ-t, majd az 1970-es évek közepén az indapamidot (2, 3). A két molekula szerkezetében különbözik egymástól, ez a tiazidcsoporton belül a differenciálás alapja. A tiazid típusú vegyületektől eltérően az indapamid egyetlen kénatomot és tiazid (benzothiadiazin) -gyűrű helyett indolgyűrűt tartalmaz, ahogyan ezt az 1. ábra bemutatja. Az indapamid tehát kémiai szerkezte szerint nem tiazid, de hatásmechanizmusában valóban fellelhetők arra utaló elemek. Feltételezések szerint szerkezeti eltérésekre vezethető vissza:

- a hatás eltérő helye a nephronban (2. ábra),
- az indapamid erőteljes lipidoldékonysága és kiegészítő vazodilatator hatása.

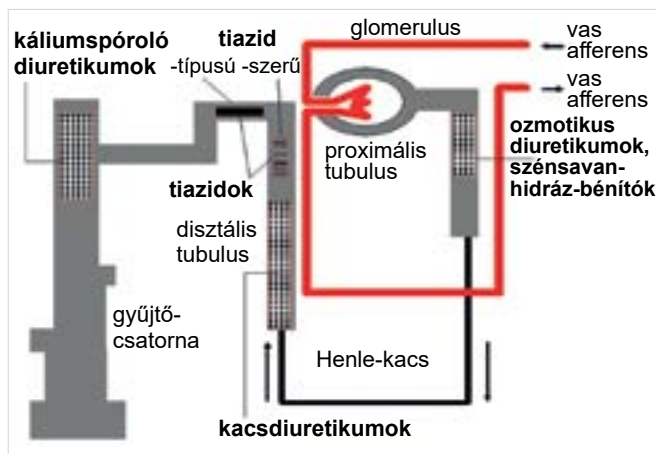
Különbségek a hatásmechanizmusban

A tiazid típusú és tiazidszerű diuretikumok a disztális tubulus Henle-kacshoz közeli kezdeti szakaszán hatnak (ahol a filtrált Na csupán 3-5%-a ürül), gátolják a Na⁺/Cl⁻ symportert, ezért a nátrium és klór kiválasztá-



1. ÁBRA. A hydrochlorothiazid és az indapamid szerkezeti felépítése, valamint a benzothiadiazin és az indolgyűrű bemutatása (2, 3)

sa közel azonos mértékben fokozódik, ez pedig indirekt úton megnöveli a víz kiválasztását. A diuretikus hatás csökkenti az extracelluláris- és plazmavolumen, amely viszont megnöveli a plazma reninaktivitását és növeli az aldoszteron elválasztását. Így végül megemelkedik a vizelettel történő kálium- és bikarbonát kiválasztás és csökken a szérum káliumszintje. Mindkét molekula tartalmaz szulfonamid-csoportot, emiatt igen gyenge karboanhidráz-bénítő hatásuk is felismerhető, jelentős mértékű vizelet pH-változás (acidózis) nélkül. Kis mértékben megnő a magnézium kiválasztás, viszont fokozódik a kalciumreabszorpció. A vesefunkcióra illesztve a tiazid típusú és a tiazidszerű diuretikumok akkor javasoltak, ha a GFR >30 ml/min/1,73 m², azonban akkor, ha a <30 ml/min/1,73 m² akkor kacsdiauretikumok, vagy kacs- + tiazid/tiazidszerű vízhajtók kombinációi ajánlottak (a szérumelektrolit-szintek gondos ellenőrzése mellett). Meg kell jegyezni azt is, hogy <30 ml/min/1,73 m² GFR-szint alatt a chlorthalidon, metolazon és indapamid hatékonysága részben megmaradhat (4). A vérnyomáscsökkentő hatásmechanizmusuk teljes mértékben nem ismert. Kezdetben a só- és vízűrtítés



2. ÁBRA. A diuretikumok hatásának helye a nephronban (2, 3)

következtében csökken a szervezet nátriumtartalma, a testsúly, a plazmavolumen és a perctérfogat, viszont a teljes perifériás rezisztencia rövid ideig kissé megnő. Krónikus kezelés során a negatív nátriumegyensúly fennmarad, de a testsúly és a perctérfogat visszatér a kiindulási szintre. A kezdeti enyhe növekedés után fokozatosan csökken a teljes perifériás vaszkuláris rezisztencia és ez a kezelés során mindvégig fennmarad. A vérnyomáscsökkenés kezdetben tehát valószínűleg a sóvesztésből eredő hemodinamikai változásokra, a plazmavolumen-csökkenésre vezethető vissza, később ez kiegészül a vaszkuláris simaizomsejtekből történő progresszív nátriummobilizációból és az ezt követő intracelluláris kalciumszint-csökkenésből eredő vaszkuláris rezisztencia csökkenéssel (5, 6).

Az indapamid szerkezeti képletében fellelhető indolgyűrű igen nagy lipidoldékonyságot biztosít, ezért kiválóan akkumulálódik a vaszkuláris simaizomzatban, ott pedig egyebek mellett csökkenti a kalcium és a nátrium intracelluláris irányú ionáramlását, csökkenti a szimpatikus ingerlésre adott vazokonstriktor választ, fokozza a prosztaciklin szintézisét, korlátozza a szabad gyökök és az endotheliumfüggő érszűkítő anyagok termelődését, végső soron tehát vazodilatátor hatású. Éppen a HCTZ-től eltérő szerkezet eltérő hatékonyságú lehet a vaszkuláris ioncsatornákra, és a sejtfal enzimszisztémáira (pl. káliumcsatornák, karboanhidráz-izoenzim) (7–9). Az indapamid maximális nátriuretikus hatása már a káliuretikus dózis elérése előtt kialakul, ezért könnyen megmagyarázható az a klinikai megfigyelés, miszerint a viszonylag kis dózis mellett már megfelelő a nátriurézis, de a hypokalaemia kockázata még elhanyagolható (10).

A hatásmechanizmust összefoglalva mondhatjuk, hogy a tiazidok vérnyomáscsökkentő hatásmechanizmusa kezdetben a hipertónia nem gyógyszeres kezeléséből ismert sómegszorításhoz hasonlítható és később az egyes molekulák szerkezeti sajátosságainak megfelelően különböző mértékű vazodilatáció és antioxidáns hatás jelenik meg.

Különbségek a farmakokinetikában

A HCTZ a duodenumból és a jejunum kezdeti szakaszából szívódik fel. Biohasznosulása 60-70%. 25, 50 és 100 mg egyszeri bevétel után a maximális plazmakoncentráció a bevett dózis függvénye volt, de az ehhez szükséges idő nem tért el szignifikáns mértékben egymástól (sorrendben: 2,4-2,1-2,3 h). Az 50 mg felezési ideje egészségesekben 8-10 óra. Gyakorlatilag változatlan formában ürül a vizelettel. Beszűkült vesefunkció esetén a felezési idő megnyúlik, pl. ha a kreatininclearance 60 ml/perc, akkor 11,5 óra, ha 19 ml/perc, akkor pedig 21 óra (11).

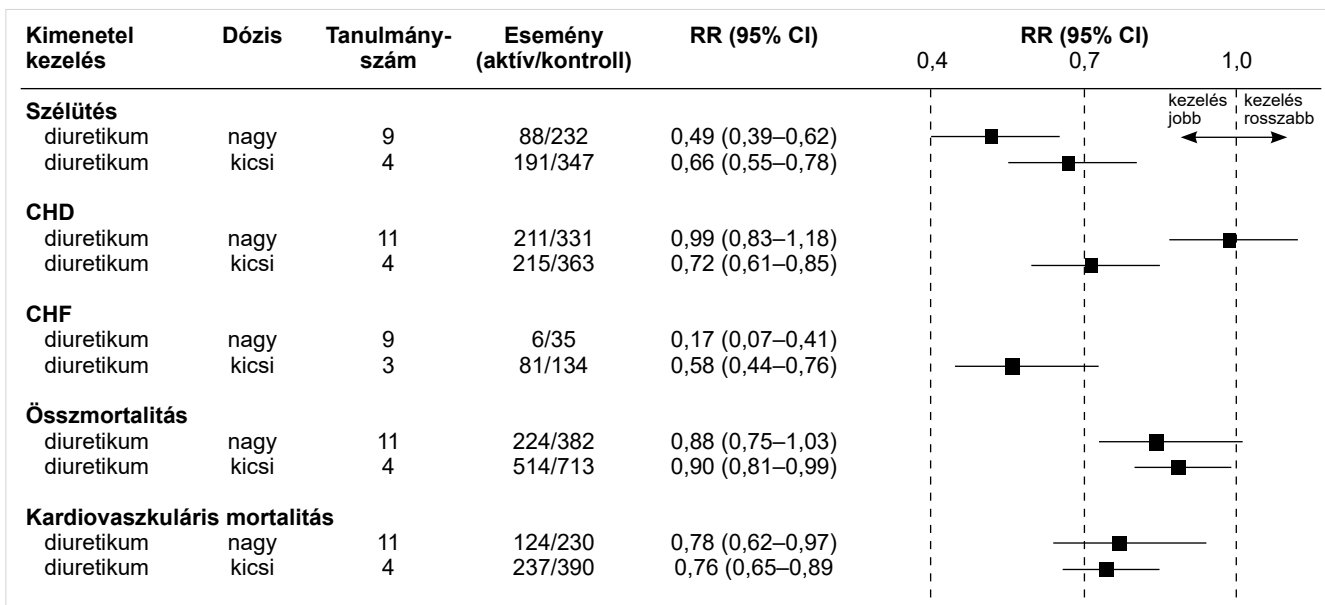
Az indapamidnak eleinte a 2,5 mg-os formulációját forgalmazták, amely a gyors felszívódás (IR) követ-

kezében mintegy 50 perc alatt elérte a maximális plazmakoncentrációját, majd lassan metabolizálódva, felezési ideje 18 órára volt tehető (12). A bevitt mennyiség 8%-a ürül csupán változatlan formában a vizelettel, ezért 36 ml/perc kreatininclearance felett nincs különbség az egészséges és a vesebeteg szérumában mérhető indapamid szintje között (13). Klinikai szempontból ez azt jelenti, hogy csak előrehaladott veseelégtelenségben kell csökkenteni a bevitt dózist. Hazánkban monoterápiaként csak az 1,5 mg-os dózisú, hidrofil (metilhidroxipropilcellulóz) mátrixba burkolt elhúzódo felszívódású (SR) változat került forgalomba. Az elhúzódo felszívódás elkerülhetővé tette az IR-készítmény egyszeri, és ismétlődő beadása után is megfigyelt túl nagy maximális plazmakoncentrációt, amelyet az SR-készítmény felére csökkentett, és eközben a kisebb dózis mégis azonos vérnyomáscsökkentő hatékonyságot biztosított. Az SR indapamid maximális plazmakoncentrációját 10-12 óra alatt éri el, felezési ideje pedig 2 órával növekszik meg (kb. 20 óra), a plazmakoncentráció ingadozása pedig az IR-készítmény negyede lett. Ennek klinikai szempontból az a jelentősége, hogy megszűnt a feleslegesen nagy vérnyomás-variabilitás, a szervezet ellenregulációja, és kevesebb lett a mellékhatás. A biohasznosulást az étkezés csupán kismértékben befolyásolja, a plazmában a fehérjékhez való kötődés minimális, ezért a gyógyszer-interakciók esélye csekély (12).

Különbségek a rendelői vérnyomáscsökkentő hatásban és az anyagcsere-paraméterek változásaiban

Egy korai metaanalízisben azt találták, hogy a kis dózisú diuretikus kezelés (12,5-25 mg/nap HCTZ, vagy chlorthalidon) csökkenti a kardiovaszkuláris események, és -mortalitás, valamint az összmortalitás kockázatát, de ha nagy dózisú diuretikumot adtak (HCTZ, vagy chlorthalidon ≥ 50 mg/nap), elmaradt a koszorúér-események, és az összmortalitás kockázatának csökkenése. Részletek a 3. ábrában találhatóak. Bár ezt a kutatást még 1997-ben végezték, amikor hiányosak voltak az ismereteink az ACE-gátlók és CCB-k hatásáról, mégis arra irányította a figyelmet, hogy a vérnyomáscsökkentő kezelés során a tiazidok legkisebb hatékony dózisát érdemes választani és nem a tolerálható legnagyobb adagot (14).

17 évvel később, 2014-ben egy Cochrane-analízis tisztázta a dózis-hatás összefüggést. A kutatásba 3-12 hétig tartó, kettős vak, randomizált, kontrollált vizsgálatok kerültek, amelyekben a fix dózisú tiazid (többek között HCTZ és indapamid) monoterápiát placebóval hasonlították össze, primer hipertóniában szenvedő felnőtt betegekben. A 11 282 résztvevő átlagéletkora 55 év, a kiindulási vérnyomása 158/99 Hgmm volt. A HCTZ napi dózisa 3-100 mg, az indapamidé pedig 1-5 mg kö-

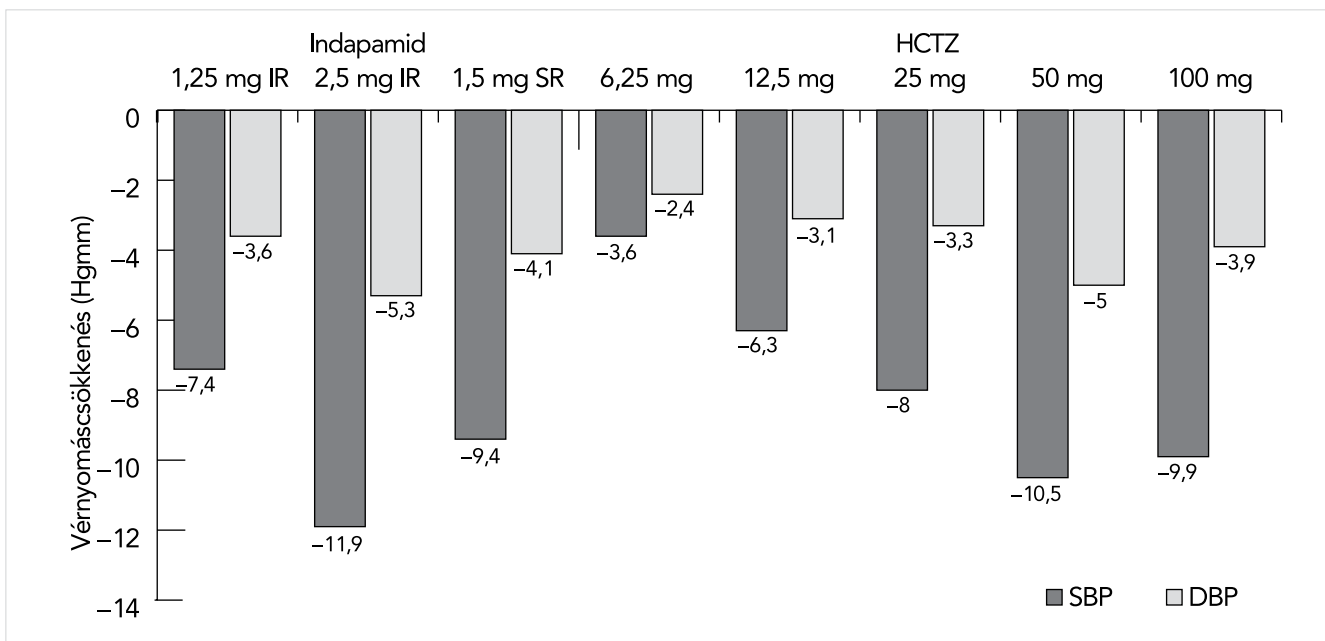


3. ÁBRA. A diuretikumokkal végzett randomizált, placebo-kontrollos vérnyomáscsökkentő klinikai vizsgálatok hatékonyságának metaanalízise (CHD: koszorúér-betegség, CHF: szívelégtelenség CI: konfidenciaintervallum, az ábrában nem lehetett feltüntetni a nagy dózisú diuretikus kezelés szívelégtelenségre gyakorolt kedvező hatását) (14. eredményei alapján, módosítva)

zött változott. A 4. ábra azt mutatja, hogy a HCTZ 6,25-12,5 mg, vagyis optimálisnak feltételezett dózisa csak minimális vérnyomáscsökkenést okoz, viszont az indapamid 1,5 mg hatóanyag-tartalmú SR készítménye a vérnyomást ideális mértékben csökkenti és ezt is meghaladja a kombinációkban használt 2,5 mg IR-tartalmú készítmény (15).

A Cochrane-analízis a mellékhatásokat is elemezte. A HCTZ dóziszfüggő mértékben csökkentette a szérum-

kálium-szintet, amely napi 12,5 mg, 25 mg és 50 mg esetén sorrendben -0,16 mmol/l, -0,24 mmol/l, és -0,48 mmol/l volt. Az indapamid 1,25 mg-os adagja 0,43 mmol/l-es káliumszint-csökkenést eredményezett, de ez szignifikáns mértékben nem tért el 1,5 és 2,5 mg adása során. 3-100 mg/nap HCTZ átlagosan 0,21 mmol/l, 1-5 mg/nap indapamid pedig 0,32 mmol/l káliumszint-csökkenést okozott. 3-100 mg/nap HCTZ összesítve átlagosan 32,9 µmol/l,



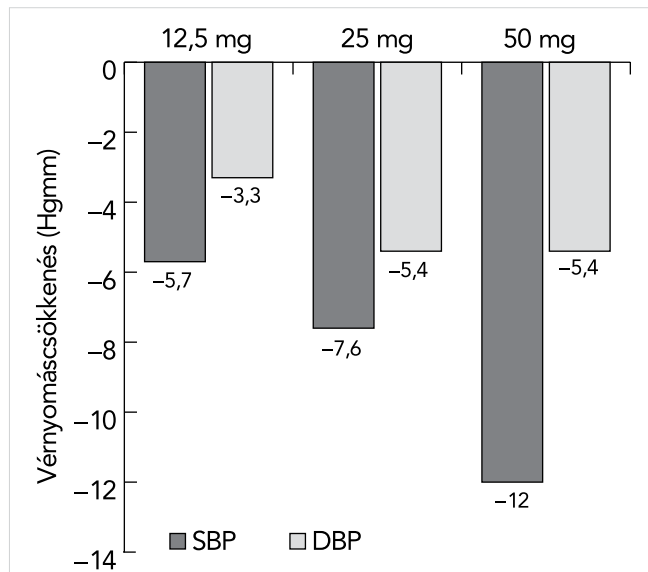
4. ÁBRA. A különböző adagú indapamid és hydrochlorothiazid hatása a vérnyomásra a 2014-ben végzett Cochrane-kutatás eredményei alapján grafikusán ábrázolva (15. alapján)

1-5 mg/nap indapamid 39,8 µmol/l se. húgysavszint-növekedést provokált. Ebben a dózistartományban a vércukorszint érdemben nem változott ($\pm 0,1$ mmol/l). Klinikailag nem releváns mértékben csökkent a HDL-koleszterin- és nőtt az összkoleszterin-, valamint a trigliceridszint ($-0,1$ mmol/l és $+0,2$ mmol/l között) a két készítmény adása során (15).

A Cochrane-kutatásban nem szerepeltek a különféle hatóanyagok párhuzamos besorolású vizsgálatai. Egy 12 hétig tartó, kettős vak, kontrollált, multicentrikus tanulmányban 524 idős (életkor ≥ 65 év) hipertóniás betegen vizsgálták az elhúzódó felszívódású indapamid, az amlodipin és a HCTZ vérnyomáscsökkentő hatását (16). A betegeket véletlen besorolással választották be a három kezelési csoportba (betegszám: $1 \times 1,5$ mg indapamid SR: 178, 1×5 mg amlodipin: 175, 1×25 mg HCTZ: 171). A vizsgálat alatt sem dózisémelést, sem kiegészítő kezelést nem engedélyeztek; ez a követelmény azért volt nagyon fontos, mert elsődleges végpontként az egyes kezelési csoportokban fellépő szisztolés és diasztolés vérnyomás csökkenését határozták meg. Másodlagos végpontok: a vérnyomás értékének normalizálódása (90 Hgmm-nél alacsonyabb diasztolés vérnyomás, az izolált szisztolés hipertóniás betegeken pedig 160 Hgmm-nél alacsonyabb szisztolés vérnyomás). A vérnyomáscsökkentő hatás mértéke a három kezelési csoportban hasonló volt: indapamid: $-22,7/-11,8$ Hgmm, amlodipin: $-22,2/-10,7$ Hgmm, HCTZ: $-19,4/-10,8$ Hgmm, de az izolált szisztolés hipertóniás csoportban az indapamid a HCTZ-hez képest szignifikánsan nagyobb mértékben (5,8 Hgmm különbség) csökkentette a szisztolés vérnyomást. A vérnyomás a legnagyobb arányban az indapamid-csoportban normalizálódott, 134 beteg (75,3%) érte el a normális értéket, míg az amlodipincsoportban 117 beteg (66,9%), a HCTZ-csoportban pedig 115 beteg (67,3%).

Két kisebb betegszámú nem hipertónia tanulmányban a 2,5 mg indapamid IR és 50 mg HCTZ hatását tanulmányozták hypercalciuriára, illetve a vesefunkció változására. Értékeltek a vérnyomáscsökkentő hatásokat is, és egyik vizsgálatban sem találtak különbséget a kezelési csoport között (17, 18).

Egy metaanalízisben a HCTZ és a tiazidszerű diuretikumok vérnyomáscsökkentő hatását párhuzamos besorolású tanulmányokban vizsgálták, 883 betegen. Tíz olyan vizsgálatot találtak, amelyekben a HCTZ-t és az indapamidot direkt módon hasonlították össze, ebből kilenc esetben a metabolikus hatásokat is összevetették. Ezekben a tanulmányokban sajnos nem szerepeltek a kardiovaszkuláris végpontok. Ekvivalens dózisként tekintették a 25 mg HCTZ-t és a 2,5 mg indapamidot. Csak egyetlen tanulmányban szerepelt 1,5 mg SR indapamid, ezt arányaiban a 25 mg HCTZ-nél kisebbnek fogadták el. A dózisekvivalencia alapján történt a vérnyomáscsökkentő hatások érté-



5. ÁBRA. A különböző adagú hydrochlorothiazid vérnyomáscsökkentő hatás (ABPM 24 órás átlag), grafikusán ábrázolva (24. alapján)

kelése, eszerint az indapamid 5,1 Hgmm-rel nagyobb szisztolés vérnyomáscsökkenést eredményezett, mint a HCTZ (95% CI: $-8,7; -1,6$; $p=0,004$). Eközben nem volt különbség a két hatóanyag között a metabolikus mellékhatások (pl. se. kálium, nátrium, vércukor, húgysav stb.) tekintetében. A HCTZ hatásának időtartamát 8 óránál többre, és nagy szórás mellett 24 óránál biztosan kevesebbre teszik, míg az indapamidé 24-36 órának bizonyult (19). A metaanalízist később megismételték és hasonló eredményre jutottak (20). Egy kutatásban tisztázták HCTZ-vel kezelt hipertóniás cukorbeteg metabolikus paramétereinek változását különféle vérnyomáscsökkentők alkalmazása mellett (a legértékesebb vizsgálati kar: HCTZ + ACE-gátló, vagy ARB vs. ACE-gátló, vagy ARB!). Összesítve, a különféle gyógyszer-kombinációkban a HCTZ szignifikáns mértékben megnövelte az éhomi vércukorszintet, a HbA_{1c}-t és csökkentette a HDL-koleszterin-szintet úgy általánosságban, mint „kis dózis” (≤ 25 mg) adása mellett (21).

A metaanalízisek eredményeiből az következik, hogy megfelelő és egymással összevethető vérnyomáscsökkentő hatással az 50-100 mg HCTZ és az 1,5 mg SR, illetve a 2,5 mg IR indapamid rendelkezik. A 12,5-25 mg HCTZ nem biztosít elegendően nagy vérnyomáscsökkenést, a gyengébb szervprotekciónak pedig a nagy dózisú diuretikus kezelés célszerűtlen egy korai metaanalízis alapján. Az egyes kutatásokba bevont tanulmányok szerint a tiazid típusú és a tiazidszerű diuretikumok között vagy nem jelentkezik releváns különbség a mellékhatásokban, vagy az indapamid inkább anyagcsere-semleges és a HCTZ – még ún. kis dózistartományban is – inkább szignifikáns mértékben ront több anyagcsereértéket.

Különbségek a 24 órás vérnyomásprofilra kifejtett hatásban

Az indapamid és a HCTZ monoterápia 24 órás vérnyomásprofilra kifejtett hatását viszonylag kevés esetben vizsgálták.

Az indapamid SR-készítmény tervezésekor a 2,5 mg-os IR-készítményhez képest dóziskereső ABPM-vizsgálatot végeztek 2 hónapos kezelés után. Az 1,5 mg-os adagot tartották a szakértők optimálisnak, majd elvégezték az összehasonlító ABPM-vizsgálatot 3 hónap múlva és 1,5 mg esetén ezt kiterjesztették 1 évre. Eszerint az 1,5 mg indapamid SR mind a placebohoz, mind a kiinduláshoz képest szignifikáns mértékben csökkentette a vérnyomást: 24 órás átlag: $-8,8/-4,1$ Hgmm, nappali átlag szintén: $-8,6/-4,0$ Hgmm, éjszakai átlag: $-8,9/-4,3$ Hgmm. A diurnális ritmus megmaradt, a maradék csúcshatás aránya 89/85%, ami placebora korrigálva 60% körüli, és ez még így is megfelel a tartós vérnyomáscsökkentés FDA kritériumának (22).

Egy az adagolás szempontjából nem kiegyensúlyozott tanulmányban 42 enyhe-, középsúlyos hipertóniás, fekete bőrű beteget vizsgáltak, $1 \times 2,5$ mg indapamid IR és $1 \times 12,5$ mg HCTZ-kezelést alkalmaztak. Három hónap után az indapamiddal nagyobb és tartósabb vérnyomáscsökkenést értek el (indapamid: 24 órás átlag: $-20/-12$ Hgmm, nappali átlag: $-21/-11$ Hgmm, HCTZ: 24 órás átlag: $-8/-6$ Hgmm, nappali átlag: $-7/-5$ Hgmm), ami a dózis-hatás görbe fenti ismeretében teljes mértékben várható volt (23).

Több ABPM-tanulmány áll rendelkezésre a HCTZ vérnyomáscsökkentő hatásáról és ezek metaanalízisét el is végezték. Tizennégy $12,5-25$ mg-os HCTZ-dózisú vizsgálat 1234 betegét és öt 50 mg-os HCTZ-dózisú vizsgálat 229 betegét vonták be az analízisbe. Ezek mind randomizált, kontrollált tanulmányok voltak, különféle vérnyomáscsökkentő monoterápiák kerültek összehasonlításra. $12,5-25$ mg adag mellett a 24 órás ABPM-átlag csökkenése $-6,5/-4,5$ Hgmm volt, amely szignifikánsan kisebb volt, mint a kontrollcsoportokban szereplő átlagos dózisú ACE-gátlók, angiotenzinreceptor-blokkolók, béta-receptor-blokkolók, vagy CCB-k vérnyomáscsökkentő hatása. Az 50 mg HCTZ a kisebb adagnál nagyobb és szignifikáns mértékű szisztolés vérnyomáscsökkenést eredményezett (nappali átlag: $-12,0/-5,4$ Hgmm és ez ekvivalens volt a többi gyógyszer csoport hatásával, azonban a diasztolés vérnyomásra kifejtett hatása megegyezett a 25 mg-os HCTZ-vel. A változásokat az 5. ábra tartalmazza. Végül a kutatásból kiderült az is, hogy a HCTZ a vérnyomást jól csökkenti nappal, de kevésbé hat az éjszakai és reggeli órákban (24).

Az ABPM-tanulmányok tisztázták azt, hogy az $1,5$ mg indapamid SR egyenletes, erőteljes, 24 órás hatástartamú vérnyomáscsökkenést eredményez és ez egyenértékű bármely más hosszú hatástartamú antihipertenzív szerével. Hasonló hatás csak 50 mg HCTZ-vel érhető el.

Különbségek a kardiovaszkuláris eseményekben

A hipertónia okozta szubklinikus célszervkárosodásainak alapvetően két őrszeme van: a proteinuria és a balkamra-hipertrofia.

Az egy évig tartó, multicentrikus, randomizált, kettős vak elrendezésű NESTOR-tanulmányban 570 hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes, microalbuminuriás betegen vizsgálták a napi $1 \times 1,5$ mg indapamid SR és az 1×10 mg enalapril microalbuminuriára kifejtett hatását. A vizsgálat elsődleges végpontja a microalbuminuria változása volt a kiindulási állapothoz képest. Az indapamid 35%-kal, az enalapril 39%-kal csökkentette a vizelet albumin/kreatinin hányadost, a csökkenés mindkét esetben szignifikánsnak bizonyult és nem különbözött egymástól. A normoalbuminuria kialakulásának aránya sem tért el egymástól a két csoportban (indapamid: 40%, enalapril: 42%). A rendelői vérnyomás az indapamidcsoportban $-23,8/-13$ Hgmm, az enalaprilcsoportban pedig $-21/-12,1$ Hgmm lett (25).

A HCTZ albuminuriára kifejtett esetleges hatásáról a NESTOR-tanulmányhoz hasonló nagyságrendű vizsgálatot nem végeztek, csupán egy kis esetszámút (összesen 22 beteg). 11 hipertóniás microalbuminuriás beteg kapott 1×20 mg enalapril és tíz beteg 1×25 mg HCTZ-t. Az enalapril szignifikáns mértékben csökkentette a microalbuminuriát, a HCTZ hatástalannak bizonyult (26).

A 48 hétig tartó LIVE-tanulmány a NESTOR-hoz hasonló elrendezésű volt (multicentrikus, randomizált, kettős vak). Az 505 hipertóniás, balkamra-hipertrofiás beteg napi $1 \times 1,5$ mg indapamid SR-t és 1×10 mg enalapril kapott. Echokardiográfiával értékelték a két szer hatását a bal kamrai átmérőkre és a falvastagságra, mégpedig úgy, hogy a felvételeket független szakértők, egységes szempontok szerint vakon értékelték. A vizsgálat elsődleges végpontja a bal kamrai izomtömegindexnek (LVMI) a kiindulási értékhez képest a 48. hétre bekövetkező megváltozása volt. Az $1,5$ mg indapamid SR szignifikánsan nagyobb mértékben ($-7,3$ g/m²) csökkentette az LVMI-t, mint a 10 mg enalapril ($-4,0$ g/m²). A vérnyomáscsökkenés mértékében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (27).

Hasonlóan végezték el a HCTZ és az isradipin összehasonlítását, 159 beteg kapott napi $2 \times 2,5$ mg isradipint, amelyet 2×10 mg-ig lehetett titrálni, és 82 beteg 1×25 mg (titrálható volt 1×50 mg-ig) HCTZ-t. A vizsgálat 6 hónapig tartott és a HCTZ szignifikáns mértékben csökkentette a bal kamrai tömeget (-43 g), míg az isradipincsoportban ez a csökkenés (-11 g) nem érte el a szignifikancia szintjét (28).

Egy metaanalízisben elemezték az antihipertenzív kezelésre használt diuretikumok balkamra-hipertrofiát csökkentő hatását. A kutatásból kiemelés érdemel az, hogy az indapamid a 0,5-1 éven keresztül tartó vizs-

gálatok összesített eredménye szerint a HCTZ-kezeléshez képest 7,36%-kal nagyobb bal kamrai tömeg csökkenést eredményezett ($p < 0,01$). A vérnyomáscsökkenés az indapamid csoportban a HCTZ-kezeléshez képest nem szignifikáns mértékben volt nagyobb és ezért a bal kamrai tömeg csökkentését nem magyarázza a vérnyomáskülönbség (29).

Két korai, még placebokontrollos indapamid tanulmányban (PATS, és HYVET, mindkettőben teljesült az elsődleges végpont a szélütés kockázatának csökkenése) a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás szignifikáns csökkenését észlelték, ám a vérnyomáskülönbség a két vizsgálati karon elég nagy: 6,7/3,3, illetve 15/6,1 Hgmm volt (30, 31). A kardiovaszkuláris kimenetelt különféle metaanalízisek értékelték, ezekben az említett két tanulmány szerepelt és alkalmanként bevonták a két, szintén placebóval kontrollált és a két karon vérnyomáskülönbséggel záródó indapamid + perindopril kombinációs kezelést értékelő tanulmányt is, a PROGRESS-t és az ADVANCE-t (32, 33). A metaanalízisekben általában a vérnyomáskülönbségekre korrigálták a kardiovaszkuláris események kockázatát. Végül így négy, a 2010-es években végzett kutatás alapján a tiazidszerű diuretikumok erőteljesebben csökkentették a kardiovaszkuláris kockázatot, mint a tiazid típusúak. Szignifikáns kockázatcsökkenések: összmortalitás – indapamid; kardiovaszkuláris mortalitás – HCTZ; kardiovaszkuláris események – tiazidszerű diuretikumok, más összefüggésben a bendroflumetiazid és az indapamid; koszorúér-betegség – chlorthalidon, más elemzésben indapamid; cerebrovaszkuláris események – mindegyik diuretikum (34–37).

Eltérő megjelenések a hipertóniaajánlásokban

Pár évtizeddel ezelőtt a hipertóniás betegek az ún. lépcsőkezelést kapták. Vagy diuretikumot, vagy béta-blokkoló, és ha ez nem volt elég, akkor a két hatóanyag kombinációját. A harmadik lépcső a sok mellékhatással járó centrális szer, vagy direkt vazodilatátor volt. A kezelések értékelését sajnos nagymértékben megnehezítette az, hogy pl. az egyes diuretikumokat (HCTZ, chlorthalidon) nem különítették el, máskor meg követhetetlenül túl kicsi, vagy túl nagy dózisokat adtak. Emiatt gyorsan nehézkessé vált a tanulmányok és metaanalízisek értékelése (lásd korábban: kis dózisú és nagy dózisú tiazidok eltérő hatékonysága a klinikai végpontokra).

Azután érdekes eredménnyel lezárult az ALLHAT-tanulmány, amelynek kivitelezésével és különösen az eredményekből levonható, kezdeti elég harsányra sikeredett következtetésekkel általában nem lehet egyet érteni, de a chlorthalidonnal elért kardiovaszkuláris protekciónak mégiscsak figyelemre méltó (38). A tiazidszerű chlorthalidon dominanciája természetesen megjelent a JNC 7 ajánlásban, és így a figyelem egyrészt a tiazidszerű diuretikumokra irányult, másrészt sokak szerint

azonban indokolatlanul, túlzottan előtérbe került a diuretikus kezelés (39).

Időközben elvégezték az MRFIT-tanulmány ismételt értékelését is, amelyben mégiscsak szétválasztották a chlorthalidont, és a HCTZ-t szedő betegeket és kiszámolták a két diuretikum kardiovaszkuláris hatását külön-külön is (40). A minden kockázati tényezőt figyelembe vevő multifaktoros statisztikai elemzés szerint a diuretikummal kezelt kevesebb kardiovaszkuláris eseményt szenvedtek el, mint a gyógyszert nem szedő betegek. A két gyógyszer összehasonlításakor pedig kiderült, hogy a chlorthalidont szedőknek szignifikánsan kevesebb kardiovaszkuláris eseménye volt a HCTZ-hez képest ($HR = 0,79$ [95% CI: 0,68–0,92]; $p = 0,0016$). Bár minden elemzés és tanulmány magában rejti a hiba lehetőségét, de direkt összehasonlítás konzekvensen a tiazidszerű diuretikum előnyét mutatta.

Ilyen előzmények után került sor a brit hipertóniaajánlás elkészítésére (NICE 2011), amely kiterjedt hatáselemzést tartalmazott. Egyértelműen megállapították azt, hogy kis dózisú diuretikus kezelést kell alkalmazni és a régi tanulmányokban a betegek ennél mintegy négyszer nagyobb dózist kaptak. A kis dózisú (1×12,5–25 mg) HCTZ adásáról korlátozott bizonyítékok állnak csak rendelkezésre, ezért a korábban tiazid típusú diuretikummal kezelt betegek átállítását nem tartották szükségesnek, de újonnan csak tiazidszerű diuretikum bevezetését javasolták (37).

Gyakorlatilag a NICE-kutatás alapján az ESH 2013 ajánlásban felvetették azt, hogy szükség lehetne a tiazid és a tiazidszerű diuretikumok elkülönítésére, sőt utóbbiak előtérbe helyezésére, de a bizonyítékokat a szakértők még nem tartották elég erősnek ehhez a döntéshez.

A 2017-ben kiadott amerikai ajánlás felkavarta a kedélyeket a hipertónia határértékének csökkentésével. Emiatt a kezelés megkezdését érthetően legalább két hatóanyag kombinációjával javasolták. Az USA-ban megszokott diuretikumdominancia már nem maradt túl erős, de a chlorthalidon választása továbbra is előtérbe helyeződött (41).

Az ESH 2018 szerint továbbra sem történt a különféle tiazidcsoportokkal elegendő bizonyító erővel rendelkező összehasonlító vizsgálat, emiatt továbbra sem lehet előtérbe helyezni egyik, vagy másik szert, de a tiazidszerű diuretikumok a dózissra vetítve tartósabb és erősebb vérnyomáscsökkentő hatékonysággal rendelkeznek, és több randomizált, kontrollált vizsgálatban fejtettek ki kedvező kardiovaszkuláris hatást, mint a HCTZ. Tekintettel az összehasonlító vizsgálatok hiányára és arra a tényre, hogy HCTZ-t rengeteg kombinációs készítmény tartalmazza, nem tettek különbséget a HCTZ, indapamid és chlorthalidon között (1).

Az MHT 2018 azonban ennél tovább lépett, amikor azt a megállapítást tették a szakértők, hogy a diuretikumok alapvető fontosságú szerek, és közülük kiemelkedő az indapamid, ezért a diuretikumok közül preferálandónak tartják (42).

Végül a NICE 2019-be érdekes módon az került be, hogy a bizonyítékokat nem tartják elég erősnek ahhoz, hogy a hipertónia kezelését azonnal kettős kombinációval kezdjék. A sorrend általánosságban 55 éves kor alatt (és nem fekete bőrű hipertóniásoknak): 1. ACE-gátló, vagy olcsó ARB, 2. CCB, 3. tiazidszerű diuretikum (37). Az ISH 2018 ajánlás a kezelés megkezdésére egyértelműen kis dóziszú kettős kombinációt javasol, a diuretikum összetevő legyen mindig tiazidszerű, kivéve, ha nincs forgalomban, vagy éppen nem érhető el (43). Miközben a hipertónia kezelésére vonatkozó irányelvek többnyire egybehangzóak, bizonyos vonatkozásokban mégis találkozunk eltérő nézetekkel (lásd pl. a „legegyszerűbbet”, a hipertónia-határérték meghatározását). A tiazid típusú és tiazidszerű diuretikumok elkülönítése és állásfoglalás az egyik, vagy másik hatóanyag mellett változhat, de ez csak a mindenkor rendelkezésre álló bizonyítékok alapján lehetséges (44, 45).

Következtetések

Az orvosi munka során mindig a legjobb megoldásokat kell választani. A gyógyszeres vérnyomáscsökkentő kezelésnek sok szabálya van, a legfontosabbak: hatékonyság, tartósság, tolerálhatóság. Az evidenciák alapján súlyozva, a véleményem szerint ezen elvárásoknak a diuretikumok közül a tiazidszerűek inkább felelnek meg, mint a tiazid típusúak. A különbség csekély, de jól értékelhető, és ezért egyre inkább elfogadott.

Lehetséges érdeklési ütközések számbavétele

Nagy Viktor dr. a kéziratot az Egis Gyógyszergyár Zrt. felkérésére és anyagi támogatásával készítette el. A közzétett dolgozat megállapításai a legújabb tanulmányokon és metaanalíziseken alapulnak.

Irodalom

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39: 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- de Stevens G, Werner LH, Halamandaris A, et al. Dihydrobenzothiadiazine dioxides with potent diuretic effect. Experientia 1958; 14: 463. <https://doi.org/10.1007/BF02327380>
- Seedat YK, Reddy J. Clinical evaluation of SE 1520 in the treatment of hypertension. Curr Ther Res Clin Exp 1974; 16: 275–80.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney Int 2021; 99(3S): S1–S87. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003>
- Vardan S, Dunsky MH, Hill NE, et al. Effect of one year of thiazide therapy on plasma volume, renin, aldosterone, lipids and urinary metanephrines in systolic hypertension of elderly patients. Am J Cardiol 1987; 60: 388–390.
- Tarazi RC, Dustan HP, Frohlich ED. Long-term thiazide therapy in

essential hypertension. Evidence for persistent alteration in plasma volume and renin activity. Circulation 1970; 41: 709–717.

- Campbell DB, Phillips EM. Short term effects and urinary excretion of the new diuretic, indapamide, in normal subjects. Eur J Clin Pharmacol 1974; 7: 407–414.
- Mironneau J. Indapamide-induced inhibition of calcium movement in smooth muscles. Am J Med 1988; 84(1B): 10–14.
- Schaeffer P, Vigne P, Frelin C, et al. Identification and pharmacological properties of binding sites for the atypical thiazide diuretic, indapamide. Eur J Pharmacol 1990; 182: 503–508.
- Hughes AD. How do thiazide and thiazide-like diuretics lower blood pressure? J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2004; 5: 155–160. <https://doi.org/10.3317/jraas.2004.034>
- Welling PG. Pharmacokinetics of the thiazide diuretics. Biopharm Drug Dispos 1986; 7: 501–535. <https://doi.org/10.1002/bdd.2510070602>
- Schiavi P, Jochemsen R, Guez D. Pharmacokinetics of sustained and immediate release formulations of indapamide after single and repeated oral administration in healthy volunteers. Fundam Clin Pharmacol 2000; 14: 139–146.
- Acchiardo SR, Skoutakis VA. Clinical efficacy, safety, and pharmacokinetics of indapamide in renal impairment. Am Heart J 1983; 106: 237–244.
- Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. JAMA 1997; 277: 739–745.
- Musini VM, Nazer M, Bassett K, et al. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2014; (5): CD003824. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003824.pub2>
- Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO, et al.; European Study Investigators. A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study. J Hypertens 2001; 19: 343–350. <https://doi.org/10.1097/00004872-200102000-00023>
- Martins MC, Meyers AM, Whalley NA, et al. Indapamide (Natrilix): the agent of choice in the treatment of recurrent renal calculi associated with idiopathic hypercalciuria. Br J Urol 1996; 78: 176–180. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1996.00633>
- Madkour H, Gadallah M, Riveline B, et al. Indapamide is superior to thiazide in the preservation of renal function in patients with renal insufficiency and systemic hypertension. Am J Cardiol 1996; 77: 23B–25B. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(97\)89236-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(97)89236-3)
- Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. Hypertension 2015; 65: 1041–1046. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05021>
- Liang W, Ma H, Cao L, et al. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. J Cell Mol Med 2017; 21: 2634–2642. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13205>
- Lin JJ, Chang HC, Ku CT, et al. Hydrochlorothiazide hypertension treatment induced metabolic effects in type 2 diabetes: a meta-analysis of parallel-design RCTs. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2016; 20: 2926–2934.
- Mallion JM, Asmar R, Ambrosioni E, et al. Evaluation of trough/peak ratio of indapamide 1.5 mg sustained-release form assessed by ambulatory blood pressure monitoring. Arch Mal Coeur Vaiss. 1996; 89 Spec No 4: 27–38.
- Radevski IV, Valtchanova ZP, Candy GP, et al. Comparison of indapamide and low-dose hydrochlorothiazide monotherapy in black patients with mild to moderate hypertension. S Afr Med J 2002; 92: 532–536.
- Messlerli FH, Makani H, Benjo A, et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure

- monitoring: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 590-600. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.07.053>
25. Marre M, Puig JG, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004; 22: 1613-1622. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000133733.32125.09>
26. Hallab M, Gallois Y, Chatellier G, et al. Comparison of reduction in microalbuminuria by enalapril and hydrochlorothiazide in normotensive patients with insulin dependent diabetes. *BMJ*. 1993; 306: 175-182. <https://doi.org/10.1136/bmj.306.6871.175>
27. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18: 1465-1475. <https://doi.org/10.1097/00004872-200018100-00015>
28. Papademetriou V, Gottdiener JS, Narayan P, et al. Hydrochlorothiazide is superior to isradipine for reduction of left ventricular mass: results of a multicenter trial. The Isradipine Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1802-1808. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00311-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00311-2)
29. Roush GC, Abdelfattah R, Song S, et al. Hydrochlorothiazide vs chlorthalidone, indapamide, and potassium-sparing/hydrochlorothiazide diuretics for reducing left ventricular hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018; 20: 1507-1515. <https://doi.org/10.1111/jch.13386>
30. Liu L, Wang Z, Gong L, et al. for the Post-stroke Antihypertensive Treatment Study (PATS) Investigators. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens Res* 2009; 32: 1032-1040. <https://doi.org/10.1038/hr.2009.139>
31. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-1898. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801369>
32. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06178-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06178-5)
33. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-840. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61303-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61303-8)
34. Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B, et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2015; 65: 1033-1040. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05122>
35. Chen P, Chaugai S, Zhao F, et al. Cardioprotective Effect of Thiazide-Like Diuretics: A Meta-Analysis. *Am J Hypertens* 2015; 28: 1453-1463. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv050>
36. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs--overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015; 33: 195-211. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000447>
37. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136/resources/hypertension-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-66141722710213> (letöltve 2021. XII. 06.)
38. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997. <https://doi.org/10.1001/jama.288.23.2981>
39. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572. <https://doi.org/10.1001/jama.289.19.2560>
40. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, et al. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension* 2011; 57: 689-694. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.161505>
41. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: e127-e248. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006>
42. Farsang Cs, Járjai Z (szerk). A Magyar Hypertonia Társaság Szakmai Irányelve. A hipertóniabetegség ellátásának irányelvei. 11. módosított, javított és kiegészített kiadás. *Hypertonia és nephrologia* 2018; 22(Suppl. 5): S1-S3.
43. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020; 75: 1334-1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
44. Vályi P. Tiazid vagy tiazidszerű diuretikumot adjunk-e a magas vérnyomásban szenvedő emberek kezelésekor? A magyarországi helyzet sajátosságai. *Lege Artis Medicinae* 2019; 29: 443-454. <https://doi.org/10.33616/lam.29.043>
45. Benczúr B. Tények és tévhitek a tiazid és tiazidszerű diuretikumok kapcsán. *Hypertonia és Nephrologia* 2021; 25: 187-190. <https://doi.org/10.33668/hn.25.020>

PCSK9-gátlás a mindennapi gyakorlatban

Harangi Mariann, Nádró Bíborka, Paragh György

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

Levelezési cím:

Dr. Harangi Mariann Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Belgyógyászati Intézet, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. E-mail: mharangi@hotmail.com, harangi@belklinika.com

A PCSK9-gátlók, ezen belül a PCSK9 elleni monoklonális antitestek kifejlesztése jelentős előrelépést jelentett a lipidcsökkentő kezelésben, mivel a PCSK9-gátlók egyenletesen és erőteljesen csökkentik a low-density lipoprotein (LDL-C) szérumszintjét, lényegesen javítva a kardiovaszkuláris kimenetelt. Az inclisiran egy PCSK9 elleni kis interferáló RNS-molekula, amely további lehetőséget nyújt a hypercholesterinaemia kezelésére. A klinikai tapasztalatok a PCSK9-gátlók biztonságosságát és jó tolerálhatóságát támasztják alá. Emellett a PCSK9-gátlók diabéteszes és statinintoleráns betegek esetén is hatékonyak és biztonságosan alkalmazhatók. Az LDL-C-szintre gyakorolt kedvező hatásuk mellett a PCSK9-gátlók új terápiás stratégiát jelenthetnek a hyperlipoproteinaemia(a) kezelésében is. Bár a PCSK9-gátlók Magyarországon is elérhetőek 2015. óta, a valódi, mindennapi klinikai gyakorlat tapasztalatai korlátozottan, vagy egyáltalán nem ismertek. Ezért a közlemény célja a PCSK9-gátló monoklonális antitestek és az inclisiran lipidcsökkentő hatékonyságának értékelése a saját mindennapi gyakorlatunk alapján. Megvizsgáltuk az egyes készítmények hatékonyságában és tolerálhatóságában észlelhető esetleges különbségeket is.

Kulcsszavak: PCSK9-gátló, low-density lipoprotein koleszterin, monoklonális antitestek, hatékonyság, tolerálhatóság

PCSK9 inhibition in clinical practice

The development of PCSK9 inhibitors, including monoclonal antibodies directed against PCSK9, led to a significant enhancement of the lipid-lowering therapy, as PCSK9 inhibitors result in a consistent and robust reduction in low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) serum concentrations, substantially improving cardiovascular outcomes. Inclisiran is a small interfering RNA molecule directed against PCSK9 that provides further options in the management of hypercholesterolemia. The clinical experience with PCSK9 inhibitors suggests that they are safe and well-tolerated. Moreover, PCSK9 inhibitors have also proven to be effective and safe in patients with diabetes or statin intolerance. Furthermore, apart from their beneficial effect in LDL-C lowering, PCSK9 inhibitors represent also an emerging therapeutic strategy for the treatment of hyperlipoproteinemia (a). Although PCSK9 inhibitors are available in Hungary since 2015, data from real everyday clinical practice are very limited. Therefore, aim of this paper is to assess the effect of PCSK9 inhibitor monoclonal antibodies and inclisiran on lipid parameters in our real-world practice. We also focused on any potential differences in the effect and tolerability of these agents.

Keywords: PCSK9 inhibitor, low-density lipoprotein cholesterol, monoclonal antibodies, efficacy, tolerability

Bevezetés

Az érelmeszesedés, így a szív- és érrendszeri megbetegedések egyik legfontosabb kockázati tényezője az emelkedett szérumszintű low-density lipoprotein-koleszterin- (LDL-C) koncentráció. Ma már tankönyvi adat, hogy az LDL-C-szint gyógyszeres csökkentése akár statinok, akár ezetimib adásával szignifikánsan csökkenti a szív- és érrendszeri megbetegedések, valamint a kardiovaszkuláris halálozás kockázatát mind primer, mind

szekunder prevenció esetén (1). A proprotein-konvertáz szubtilizin/kexin-9 (PCSK9) -gátló monoklonális antitestek (alirocumab és evolocumab) megjelenése 2015-ben forradalmasította a lipidcsökkentést, hiszen évtizedekig vártunk egy újabb hatékony, biztonságos és a kardiovaszkuláris kockázatcsökkentésben is eredményes gyógyszercsoportra (2). E két PCSK9-gátló monoklonális antitest hazánkban is forgalomba került, azonban a jelentős terápiás költségek miatt a finanszírozás az

esetek többségében egyedi méltányossági ártámogatással oldható meg, amely kétségtelenül korlátozta a terápia gyorsütemű elterjedését. A kedvező nemzetközi tapasztalatok, a szaporodó klinikai vizsgálatok pozitív eredményei és a szakmai irányelvek fejlesztései azonban az utóbbi években hazánkban is elősegítették a szerek szélesebb körű hazai használatát, bár ennek tapasztalatairól eddig kevés adat látott napvilágot. Ezért döntöttünk a PCSK9-gátlással kapcsolatos saját mindennapi eredményeink és tapasztalataink megosztása mellett, hangsúlyozva azt a tényt, hogy az alacsony betegszám miatt ez inkább a PCSK9-gátló kezelésre való szakmai figyelemfelhívást célozza, és nem alkalmas tudományos igényű statisztikai elemzések és következtetések levonására.

A PCSK9-gátló monoklonális antitestek hatásmechanismusa, lipidcsökkentő hatékonysága, biztonságossága és kardiovaszkuláris kockázatcsökkentő hatása

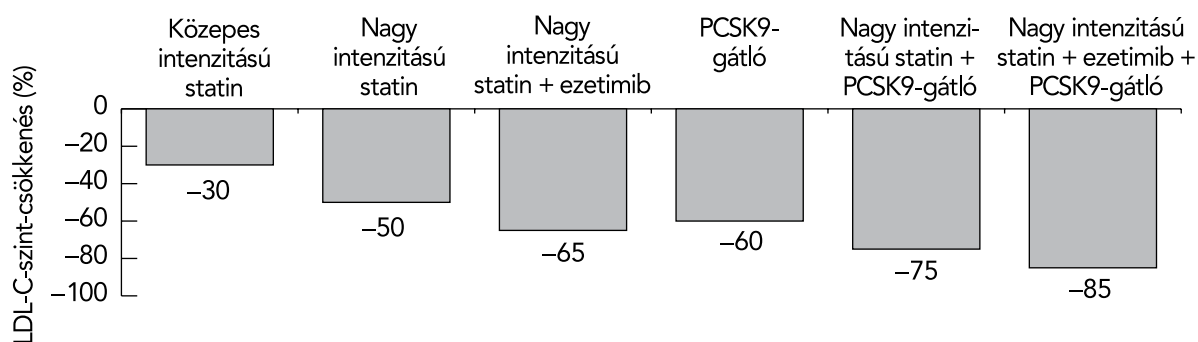
Az LDL-részecske receptorához, az LDL-receptorhoz (LDLR) kötődve endocitózissal bekerül a sejt belsejébe, ahol az endoszóma-lizoszómával fuzionál, és a LDL-részecske lebomlik. Ugyanakkor az LDLR-fehérje ép marad, és a sejtfelületre visszajutva további LDL-részecskéket köt meg. A PCSK9 kötődése az LDL/LDLR-komplexhez azonban az endocitózist és lizoszomális fúziót követően mind az LDL, mind az LDLR lebontását eredményezi, csökkentve ezzel a sejtfelületi receptorszámot, amely a keringő LDL-részecskék mennyiségének növekedéséhez vezet (3). A PCSK9-gátló alirocumab és evolocumab két teljesen humán monoklonális antitest, amely képes a szabad PCSK9-hez kötődni a keringésben, megakadályozva ezzel a PCSK9 LDL/LDLR-komplexhez való kötődését, amely megnövekedett sejtfelületi receptorszámot és kevesebb keringő LDL-részecskét eredményez. Hasonlóan egyéb monoklonális antitest terápiákhoz e szereket is szubkután injekció formájában juttatjuk be, kéthetente egy, esetleg havonta egy alkalommal adagolva. Az alirocumab IgG1-, míg az evolocumab IgG2-alsztályba tartozik,

de jelenlegi tudásunk alapján két monoklonális antitest között az ajánlott dózisokat alkalmazva a lipidparaméterekre kifejtett hatékonyságban, mellékhatásprofilban és biztonságosságban nincs érdemi különbség. Az alirocumab kéthetente 150 mg és az evolocumab kéthetente 140 mg dózisének hatására az LDL-C csökkenése 55-65%, amely függ a kiindulási LDL-C-értéktől és az alkalmazott statinkezeléstől (2) (1. ábra). Mindkét szer csökkenti emellett a non-HDL-koleszterin és az apolipoprotein-B szintjét, nagyjából 48-51%-kal, valamint a trigliceridszintet 8-15%-kal, függően a kiindulási trigliceridértéktől. A high-density lipoprotein-koleszterin (HDL-C) szintet 6-10%-kal emeli, míg a lipoprotein(a) szintet 20-30%-kal csökkenti. Bár az egyéb lipidszintekre gyakorolt kedvező hatás vélhetően hozzájárul a kardiovaszkuláris kockázatcsökkentéshez, abban a főszerepet a markáns LDL-C-szint csökkenésnek tulajdonítják (4, 5).

A két monoklonális antitest esetén mellékhatások csak ritkán és enyhe formában tapasztalhatók, főként a beadás helyén kialakuló bőrpír, bőrvizketés formájában, valamint ritkán megfázásszerű tünetek és múlt ízületi és izompanaszok fordultak elő. Az alirocumab és evolocumab ellen megjelenő antitestek ritkán észlelhetők, ezen belül a hatás csökkenését kiváltó neutralizáló antitestek megjelenése elenyészően ritka (2).

Minkét monoklonális antitest esetében befejeződött a kardiovaszkuláris kimenetelre gyakorolt hatást vizsgáló nagy betegszámú, randomizált, placebokontrollált tanulmány.

Az evolocumabbal végzett randomizált, kettős vak, placebokontrollált FOURIER-vizsgálat 27564 40–85 év közötti életkorú beteg bevonásával történt, akik a vizsgálat átlagosan 2,2 éves követési időszaka során 2 hetente 140 mg vagy havonta 420 mg evolocumab kezelésben részesültek (1. táblázat). A vizsgálatba klinikailag releváns ateroszklerotikus kardiovaszkuláris megbetegedésben (ASCVD) szenvedő betegeket voltak be, akiknél az éhgyomri LDL-C ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l) vagy a non-HDL-C ≥ 100 mg/dl ($\geq 2,59$ mmol/l) volt az optimális kezelés mellett. A betegek 69,3%-a nagy intenzitású statin, 30,4%-a közepes intenzitású statinkezelésben (30,4%) részesült. Az összetett vég-



1. ÁBRA. A gyógyszeres lipidcsökkentő kezelések hatékonysága (24)

1. TÁBLÁZAT. A FOURIER (4), az ODYSSEY-Outcomes (5) és az ORION-4 (8) vizsgálat jellemzői

	FOURIER	ODYSSEY-Outcomes	ORION-4
A vizsgálat és a résztvevők jellemzői			
A publikáció éve	2017	2018	2026
Elrendezés	Randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált	Randomizált, kettős vak, placebokontrollált	Randomizált, kettős vak, placebokontrollált
A gyógyszer adagolása	Evolocumab sc. 2 hetente 140 mg/havonta 420 mg	Alirocumab sc. illesztett dózisban 25-50 mg/dl-es LDL-C eléréséig	Inclisiran 284 mg sc. 0.,3., 6. hónapban, majd félévente
Követési idő	2,2 év	2,8 év	~ 4-5 év
A betegek száma	27 564	18 924	~15 000
Fő bevonási kritériumok	Életkor 40–85 év Klinikailag releváns ateroszklerotikus kardiovaszkuláris megbetegedés (ASCVD). További magas kockázati jellemzők Az éhgyomri LDL-C ≥ 70 mg/dl vagy a non-HDL-C ≥ 100 mg/dl az optimális kezelés mellett.	Életkor >40 év Akut koronáriszindróma (ACS) miatti hospitalizáció 1-12 hónappal a randomizáció előtt. Az éhgyomri LDL-C ≥ 70 mg/dl vagy a non-HDL-C ≥ 100 mg/dl az optimális kezelés mellett vagy az apoB ≥ 80 mg/dl.	Életkor >40 év év Korábbi AMI, stroke vagy avt-i revaszkularizáció/aortaaneurizma-műtét. Az éhgyomri LDL-C ≥ 70 mg/dl vagy a non-HDL-C ≥ 100 mg/dl az optimális kezelés mellett vagy az apoB ≥ 80 mg/dl.
Háttérterápia	Nagy intenzitású statin (69,3%). Közepes intenzitású statin (30,4%). Alacsony intenzitású statin /nincs adat (0,03%). Ezetimib (5,3%).	Nagy intenzitású atorvastatin/rosuvastatin (88,9%). Közepes vagy alacsony intenzitású atorosuva (8,5%), Egyéb statin (0,25%), Nincs statin (2,4%) Ezetimib (2,9%)	Statin/ezetimib
Végpontok és eredmények			
Primer végpont és HR	Az összetett végpont: kardiovaszkuláris halálozás, miokardiális infarktus, stroke, instabil angina vagy koronária-revaszkularizáció miatti hospitalizáció HR (95%CI) v. placebo: 0,85 (0,79–0,92)	Az összetett végpont: koszorúér-betegség okozta halálozás, nem fatális miokardiális infarktus, fatális vagy nem fatális stroke, instabil angina miatti hospitalizáció. HR (95%CI) v. placebo: 0,85 (0,78–0,93)	Az összetett végpont: koszorúér-betegség okozta halálozás, nem fatális miokardiális infarktus, fatális vagy nem fatális stroke, instabil angina miatti hospitalizáció. ? ?
Összhalálozás	Nem szignifikáns csökkenés	Szignifikáns csökkenés HR (95%CI) v. placebo: 0,85 (0,73–0,98)	?

pontok közé tartozott a kardiovaszkuláris halálozás, a miokardiális infarktus, a stroke, az instabil angina vagy koronária-revaszkularizáció miatti hospitalizáció. Az evolocumab szignifikánsan, 15%-kal csökkentette ezen végpontok kialakulási kockázatát (HR [95%CI] v. placebo: 0,85 [0,79–0,92]) (4).

Az alirocumab esetén az ODYSSEY-Outcomes-vizsgálatban 18 924 beteg bevonásával az átlagosan 2,8 éves követés során a betegek alirocumab kezelésben részesültek illesztett dózisban, a 25-50 mg/dl (0,65–1,29 mmol/l)-es LDL-C eléréséig. A vizsgálatba 40 év feletti, 1-12 hónappal a randomizáció előtt akut koronáriszindróma (ACS) miatt hospitalizált betegek kerültek bevonásra, akiknél az éhgyomri LDL-C ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l) vagy a non-HDL-C ≥ 100 mg/dl ($\geq 2,59$ mmol/l) volt az optimális kezelés mellett, vagy az apoB ≥ 80 mg/dl (0,8 g/l) volt. A betegek többsége, csaknem 90%-a nagy intenzitású atorvastatin-/rosuvastatinkezelésben részesült. Az összetett végpont a koszorúér-betegség okozta halálozás, a nem fatális miokardiális infarktus, a fatális vagy nem fatális stroke és az instabil angina miatti hospitalizáció volt, amelyet az alirocumab-kezelés szignifikáns mértékben, 15%-kal csökkentett (HR [95%CI] v. placebo: 0,85 [0,78–0,93]). Kiemelendő,

hogy nem statintípusú lipidcsökkentők tekintetében egyedülálló módon az alirocumab az összhalálozást is szignifikánsan, 15%-kal csökkentette (HR [95%CI] v. placebo: 0,85 [0,73–0,98]) (5).

Az inclisiran hatásmechanizmusa lipidcsökkentő hatékonysága és biztonságossága

Az inclisiran egy, a PCSK9-expressziót gátló hosszú hatású, rövid láncú small interfering RNS- (siRNS) molekula. Az inclisiran szelektíven a májsejtekbe kerül felvételre, ahol a PCSK9 fehérje mRNS-éhez specifikusan kötődve annak degradációjához vezet, megakadályozva ezzel a PCSK9-fehérje expresszióját. Ennek köszönhetően mind az intracelluláris, mind az extracelluláris PCSK9-molekulák száma csökken, jelentős és tartós LDL-C-szint csökkenését eredményezve (6, 7). 284 mg inclisiran szubkután injekció formájában (amely 300 mg inclisiran nátriumsóval ekvivalens) az 1., majd a 90. napon, majd hathavonta adagolva az 510. napon 52,3%-kal csökkentette az LDL-C szintjét az ORION-10, és 49,9%-kal az ORION-11-vizsgálatban. Az inclisiran 32,4%-kal csökkentette az összkoleszterin, 41,7%-kal

2. TÁBLÁZAT. A PCSK9-gátló kezelés szempontjából kiemelt fontosságú betegcsoportok

Betegcsoport	Indoklás	Hatékonyaság	A kezelés esetleges korlátjai
Familiáris hypercholesterinaemia	A kórkép születéstől fogva az átlagpopulációnál jelentősen nagyobb szérumszintű LDL-C koncentrációval jár, nagy kardiovaszkuláris kockázattal, ezért a célértékek elérése az átlagnál nehezebb.	7,1–89,7%-os LDL-C-csökkenés, a genetikai eltérés jellegétől függően.	A hatékonyság egyes ritka esetekben a genetikai okokból csökkent lehet.
Diabetes mellitus	A diabéteszes betegek többsége nagy, illetve igen nagy kardiovaszkuláris kockázattal, ennek megfelelő alacsony LDL-C-célértékekkel.	54,3-65%-os LDL-C-csökkenés.	Csak szekunder prevencióban kérhető egyedi méltányossági ártámogatás.
Statinintolerancia	Az alternatívaként felmerülő ezetimib, illetve egyéb orális lipidcsökkentő szerek hatékonysága többnyire nem elegendő a célérték eléréséhez.	45-52,8%-os LDL-C-csökkenés.	Csak szekunder prevencióban kérhető egyedi méltányossági ártámogatás.
Hyperlipoproteinaemia(a)	A konvencionális orális lipidcsökkentő szerek, beleértve a statinokat és az ezetimibet, nem csökkentik érdemben a Lp(a) szintjét.	20-30%-os Lp(a) csökkenés.	Jelentősen emelkedett Lp(a)-szint esetén a PCSK9-gátló adása sem elegendő.

az apolioprotein-B és 46,7%-kal a non-HDL-koleszterin szintjét. A trigliceridszint 13,3%-kal, a Lp(a)-szint 19,5%-kal csökkent, míg a HDL-C szintje 7,7%-kal nőtt az inclisirankezelés hatására az ORION-10-vizsgálatban (8).

A mellékhatások kialakulásának kockázata az inclisiran esetén is elenyészően kicsi, a lokális bőrreakciók mellett ritka esetekben hiperpigmentáció, izomfájdalom, fejfájás, köhögés, háti fájdalom, orrdugulás és csuklás megjelenéséről számoltak be (9).

A kardiovaszkuláris kockázatra gyakorolt hatását vizsgáló ORION-4-vizsgálat jelenleg folyamatban van, lezárása és az eredmények publikációja 2026-ra várható (8).

PCSK9-gátlás familiáris hypercholesterinaemiában

Az autoszomális domináns módon öröklődő veleszületett koleszterinanyagcsere-zavar, a familiáris hypercholesterinaemia (FH) születéstől kezdte jelentős összkoleszterin és LDL-C-szint emelkedéssel és korai ateroszklerotikus érszövődmények kialakulásával jár (10). Mivel az intenzív statin- és ezetimibkezelés gyakran nem elegendő az egyébként nagy kockázatú betegek LDL-C célértékének eléréséhez, a PCSK9-gátló kezelés szükségessége gyakran felmerül ebben a betegcsoportban. Vizsgálatok sora (RUTHERFORD, RUTHERFORD-2, HAUSER-RCT, ODYSSEY-FH I, ODYSSEY-FH II, HIGH FH, LONG-TERM) igazolták heterozigóta FH-s betegek esetén az alirocumab- és evolocumabkezelés hatékonyságát, amely a genetikai eltérések függvényében az átlagpopulációnál szélesebb skálán mozgó LDL-C-szint-csökkenést eredményez, de a betegek többségében 60%-ot meghaladó mértékű. A homozigóta FH esetén a TESLA A és B, a TAUSSIG és az ODYSSEY HoFH eredményei azt igazolták, hogy a receptor-null betegek nem reagálnak a kezelésre, míg a receptor defektív mutációval rendelkező betegek esetén változó mértékű (7,1-56%), de szignifikáns LDL-C-szint csökkenés következett be (11).

Az ORION-9-vizsgálatokban az inclisiran heterozigóta FH-s betegek esetén átlagosan 39,7%-kal csökkentette az LDL-C szintjét, de a genetikai háttértől függően az inclisiran esetén is jelentős egyéni különbségeket figyeltek meg. Egy PCSK9 funkciónyerő mutációval rendelkező beteg esetén a csökkenés 89,7%-os volt. A nagyobb betegszámra zajló ORION-5 homozigóta FH-s betegek bevonásával folyamatban van (12).

PCSK9-gátlás diabetes mellitusban

Bár a kezelés kockázata messze alulmúlja a terápia hasznát, a statinkezelés ismerten emeli az újonnan kialakuló diabetes mellitus prevalenciáját (13). Ezért fokozott figyelem irányult a PCSK9-gátló kezelés szénhidrát-anyagcserére gyakorolt hatásait illetően. A FOURIER-vizsgálat alapján az evolocumabkezelés nem emeli az újonnan kialakuló diabétesz kockázatát nem diabéteszes és prediabéteszes betegeknél, és nem befolyásolta az éhomi vércukor és hemoglobin-A_{1c}-szinteket. Ugyanakkor mind nem diabéteszes, mind diabéteszes betegek esetén kardiovaszkuláris kockázatcsökkentést eredményezett (4). Sőt, a 4 éves kiterjesztett OSLER-1-vizsgálat során a standardterápia mellé adott evolocumab mellett az újonnan kialakuló diabétesz előfordulási aránya alacsonyabb volt, mint a standardterápiában részesülő csoportban (2,8 vs. 4%) (14). Az ODYSSEY LONG TERM-vizsgálat post-hoc analízise igazolta, hogy az alirocumab nem befolyásolja az éhomi vércukor és hemoglobin-A_{1c} szintjét 2-es típusú diabétes mellitusos betegeknél (15). 38 randomizált vizsgálat adatait feldolgozó metaanalízis igazolta a PCSK9-gátlók LDL-C-csökkentő és kardiovaszkuláris kockázatra kifejtett hatékonyságát diabéteszes és nem diabéteszes betegekben egyaránt az újonnan kialakuló diabétesz-kockázat növekedése nélkül (16). Ugyanakkor egy nemrég publikált valóvilág-vizsgálat felhívta a figyelmet arra, hogy a PCSK9-gátló kezelés növeli az enyhe, reverzibilis hyperglykaemiás epizódok kialakulásának kockázatát, főként diabéteszes betegek esetén, ugyanakkor

nem okoz diabéteszt, és a glikémiás biztonsági profílja jóval kedvezőbb, mint a statinoké (17).

PCSK9-gátlás statinintoleráns betegekben

Bár a statinok alapvető szerepe a szív- és érrendszeri megbetegedések prevenciójában kétségbevonhatatlan, az esetek egy kis hányadában a statinkezelés okozta mellékhatások kialakulása a statinkezelést kizárja az alkalmazható lipidcsökkentő szerek közül. A teljes statinintolerancia prevalenciája az egyes vizsgálatokban jelentős eltéréseket mutat, összességében a kezelt betegek kb. 5-6%-át teszi ki (18). Tekintve a statinnal kezelendő betegek millióit, gyakorlati szempontból mégis jelentős problémáról beszélünk (19). Az ODYSSEY ALTERNATIVE egy randomizált, kettős vak, aktív-kontrollos, párhuzamos betegcsoporton végzett vizsgálat volt, amely az alirocumab és az ezetimib hatását vetette össze 314 statinintoleráns beteg bevonásával, egy statin újraindítási karral kiegészítve. Az alirocumab szignifikánsan kevesebb muszkuloszkeletális mellékhatást okozott, mint az atorvastatin, és jelentősen hatékonyabb volt, mint az ezetimib (az átlagos LDL-C-csökkenés 45,0% vs. 14,6% volt) (20). A randomizált, placebokontrollált, 3. fázis DESCARTES-vizsgálatban 901 hyperlipidaemiás beteg esetén a legalább ötszörös kreatinin-kináz 1,2%-ban, az izomfájdalom mindössze 4%-ban fordult elő az 52 hetes evolocumab-kezelés során, amely nem különbözött a placebocsoportban tapasztaltaktól (21). Egy 35 randomizált kontrollált vizsgálat eredményeit összefoglaló metaanalízis 45 539 beteg adatait elemezve alátámasztotta a fenti eredményeket (22). Az izomzatot érintő mellékhatással rendelkező statinintoleráns betegekben végzett GAUSS-3-vizsgálatban az evolocumab az ezetimibnél szignifikánsan nagyobb LDL-C-csökkenést ért el (52,8% vs. 16,7%). Az aktív ágon a kezelés felfüggesztésére myopathiás panaszok miatt az evolocumabágon az esetek 0,7%-ában, míg az ezetimibágon 6,8%-ában volt szükség (23). Mindezek alapján a PCSK9-gátlás reális alternatívája a statinkezelésnek ezetimibkezelés mellé statinintolerancia esetén, amelyet az aktuális ESC/EAS nemzetközi dyslipidaemia kezelési irányelv támogat (24).

PCSK9-gátlók magas lipoprotein(a)-szint esetén

A lipoprotein(a) [Lp(a)] egy szerkezetileg az LDL-részecskéhez hasonlító, foszfolipidekben igen gazdag lipoprotein-részecske, amelyhez egy diszulfid-híddal egy speciális apolipoprotein(a) [Apo(a)] fehérjelánc kapcsolódik (25). Emelkedett szintje független kardiovaszkuláris kockázati tényezőnek tekinthető (FH ekvivalens) (26), ezért az ESC/EAS dyslipidaemia kezelési

irányelve javasolja a Lp(a)-szint meghatározását, legalább egy alkalommal az élet folyamán. Lp(a) mérése emellett megfontolandó fokozott családi kardiovaszkuláris kockázat esetén, a kockázat reklassifikáció céljából (24).

Tíz, 3. fázis ODYSSEY-vizsgálat post-hoc elemzése alapján az alirocumabkezelés 4983 betegen a Lp(a)-szintet 25,6%-kal csökkentette, míg a placebocsoportban 2,5%-os csökkenést észleltek. A követés során 12%-os relatív major kardiovaszkuláris esemény kockázatcsökkentést észleltek 25%-os Lp(a)-csökkenés esetén, amely ≥ 50 mg/dl kiindulási Lp(a)-szint esetén szignifikánsnak bizonyult (27). A 7690 beteg adatainak elemzésével elvégzett 15 2. és 3. fázis vizsgálat metaanalízise alapján az evolocumab héthetente adagolva 22-38%-kal csökkentette a Lp(a) szintjét 12 hét alatt (28). Az ORION-10-vizsgálatban az inclisiran 510 napos kezelést követően 25,6%-os Lp(a)-szint-csökkenést eredményezett (29). Ugyanakkor a jelentősen emelkedett Lp(a)-szintet a PCSK9-gátlók az esetek egy jelentős hányadában nem képesek a kívánatos tartományba csökkenteni, ezért várható további, kifejezetten a Lp(a)-csökkentésre kifejlesztett gyógyszerek bevezetése, azonban addig is a PCSK9-gátlók hozzájárulhatnak a Lp(a) szint csökkentéséhez (30).

Valóvilág-vizsgálatok PCSK9-gátlókkal

A PCSK9-gátló alkalmazásának elterjedésével világszerte egyre több tapasztalat gyűlik össze a gyakorlati tapasztalatokról. A nemrégiben közzétett cseh vizsgálat alapján 314 beteg kétéves követése során a randomizált vizsgálatokhoz hasonló hatékonyságról számoltak be. 156 beteg evolocumab-, 113 alirocumabkezelésben részesült. Az LDL-C-szint 62,46%-kal, az összkoleszterinszint 43,91%-kal, a trigliceridszint 30,25%-kal, a Lp(a) szintje 29,85%-kal csökkent. A vizsgálat alátámasztotta a biztonságosságot és a jó tolerálhatóságot is, mindössze 15 beteg számolt be enyhe mellékhatás kialakulásáról (31). Egy osztrák tanulmányban 237 beteg 3 éves követése alapján egy évvel a kezelés indítását követően a célértékelérés nagyobb volt a diabéteszes, mint a nem diabéteszes betegek esetén (<1,4 mmol/l: 58,8% vs. 30,1%; <1,8 mmol/l 70,6 vs. 49,6%). Ezen belül a nem megfelelően kontrollált diabéteszes betegek esetén volt a legnagyobb mértékű az LDL-C-csökkenés mértéke (32). Egy amerikai, 447 beteg bevonásával monoklonális antitesttípusú PCSK9-gátlókkal végzett farmakovigilancia vizsgálat szintén alátámasztja az LDL-C csökkentő hatékonyságot, amelyet kétéves követés során 58%-osnak találtak, de felhívják a figyelmet arra, hogy a két év elteltével a betegek mindössze 14%-a maradt a statin + ezetimib terápián, ami kedvezőtlen a hosszú távú kardiovaszkuláris kimenetel szempontjából. Ugyanakkor igen kedvezőnek, 68%-osnak találták a PCSK9-perzisztenciát (33).

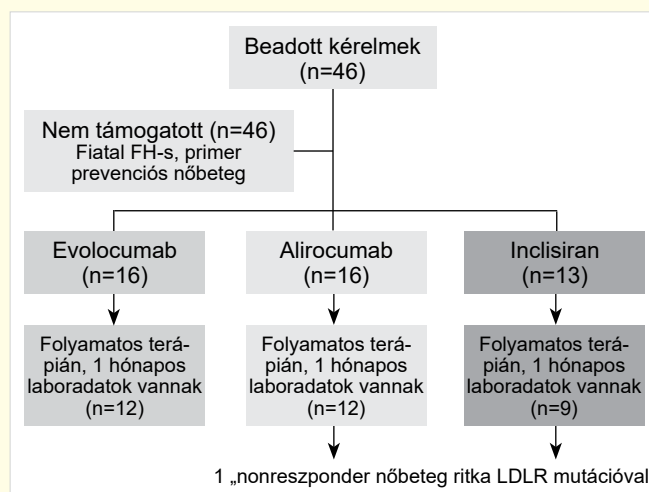
A PCSK9-gátlás hazai sajátosságai

Az ESC/EAS 2019-es dyslipidaemia irányelve és az azzal egybecsengő hazai Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ajánlása alapján szekunder prevencióban a nagyon nagy kockázatú betegek esetén, ha az LDL-C-célérték nem érhető el a maximális tolerálható dózisu statin és ezetimib kombinációjával, PCSK9-gátló kezeléssel történő kombináció javasolt (IA). Nagyon nagy kockázatú FH-s betegek esetén (ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegségek és egy további major kockázati tényező) ha az LDL-C-célérték nem érhető el a maximális tolerálható dózisu statin és ezetimib kombinációjával, PCSK9-gátló kezeléssel történő kombináció megfontolandó (IC). Primer prevencióban a nem FH-s, nagyon nagy kockázatú betegek esetén, ha az LDL-C-célérték nem érhető el a maximális tolerálható dózisu statin és ezetimib kombinációjával, megfontolható PCSK9-gátló kezeléssel történő kombináció (IIbC). Ha a statinkezelést a beteg semmilyen dózisban nem tolerálja (még az újraindításkor sem), az ezetimibkezelés mellé alkalmazott PCSK9-gátló kezelés megfontolható (IIbC). Mindezek alapján a PCSK9-gátlók alkalmazása elsősorban szekunder prevencióban jön szóba, ezért a finanszírozás is ennek megfelelően történik.

Eltérően a legtöbb európai ország gyakorlatától jelenleg hazánkban a PCSK9-gátló kezelés a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) által biztosított egyedi méltányossági ártámogatással adható, ennek hiányában a beteg számára teljes áron írható. Mindezt többletadminisztrációs terhet ró a kezelőorvosra, ráadásul az engedélyeztetési eljárást, amely jelenleg már online formában történik, három hónap elteltével, majd évente (az inclisiran esetén évente) ismételtet kell. Ugyanakkor a finanszírozó megfelelő szakmai érvek és az azokat igazoló dokumentumok esetén megadja az anyagi támogatást, így az utóbbi néhány évben betegek száza jutottak hozzá ehhez a korszerű kezelési lehetőséghez. A finanszírozó szakmai vagy egyéb szempontból nem tesz különbséget a három készítmény között, a támogatási feltételek azonosak. A hazai PCSK9-gátló kezeléssel kapcsolatban naprakész adatok nem állnak rendelkezésre, de az európai, illetve kelet-európai lipidcsökkentő kezelési gyakorlatot és célérték-elérést felmérő Da VINCI-vizsgálat eredményei alapján más európai országokhoz hasonlóan messze elmarad az elvárásoktól (34, 35).

Saját tapasztalataink PCSK9-gátló terápiákkal

Klinikánkon évtizedek óta működik speciális lipid-szakambulancia, ahol nagy számban fordulnak meg primer és szekunder hyperlipidaemiás betegek, ezen belül jelentős számú statinintoleráns, familiáris hypercholesterinaemiás és kardiovaszkuláris eseményen átesett betegeket gondozunk. Bár kezdettől fogva érdeklődtünk

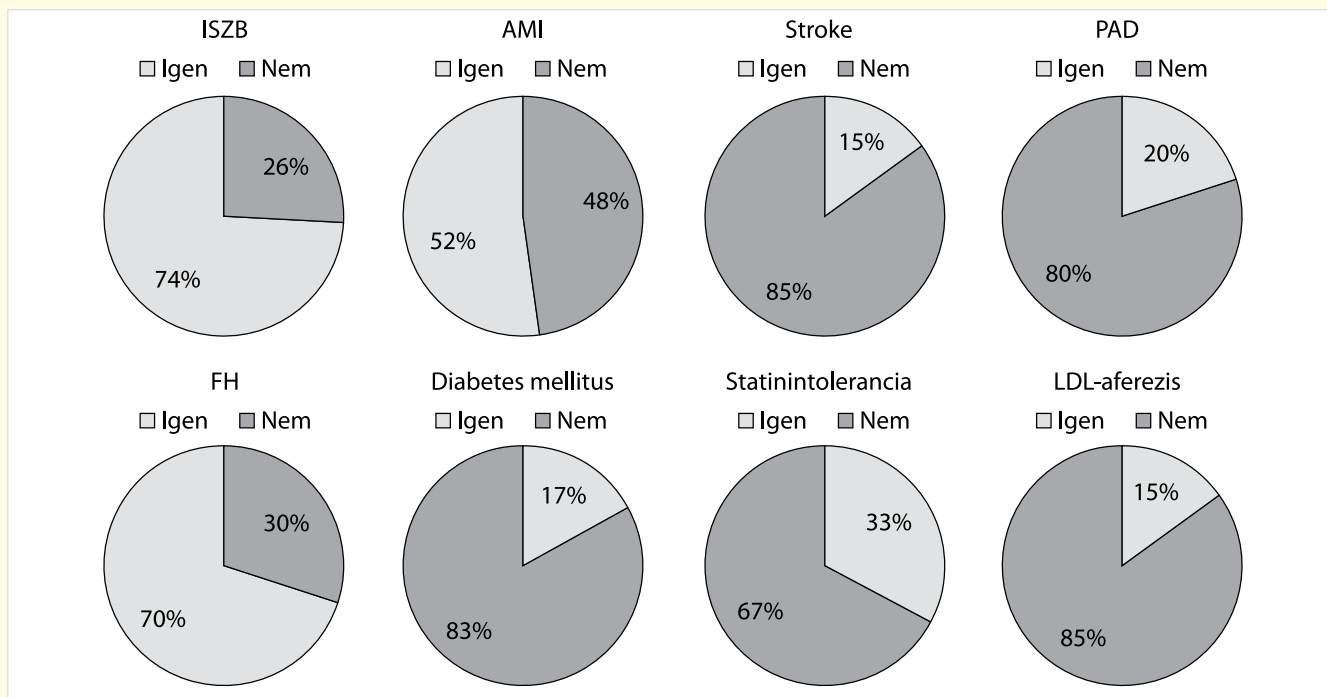


2. ÁBRA. A klinikánkon benyújtott és elfogadott egyedi méltányossági ártámogatási kérelmek száma és típusa a különböző PCSK9-gátló készítmények szerint

a PCSK9-gátló monoklonális antitestek alkalmazása iránt, a finanszírozási problémák miatt 2018-tól kezdtük azokat alkalmazni növekvő számban, a NEAK által biztosított egyedi méltányossági ártámogatás birtokában. A COVID-19-pandémia okozta korlátozások miatt a 2021-es évben jelentősen visszaesett a szakambulancia betegforgalma, így a PCSK9-gátló terápiát indító betegek száma sem nőtt érdemben. Az utóbbi hónapokban azonban örömdetesesen nőtt a megjelenő betegek száma, így számos esetben tudtuk elindítani valamelyik PCSK9-gátló kezelést.

A vizsgált időszakban (2018–2022) a szakambulanciánkról 46 esetben nyújtottunk be a NEAK Ártámogatási Főosztályának egyedi méltányossági ártámogatási kérelmet (13 férfi, 23 nő, átlagéletkor 63,47±9,29), amelyből mindössze egyetlen primer prevenció fiatal FH-s nőbeteg esetén kaptunk elutasító választ. Ez az arány jól tükrözi a döntéshozók pozitív hozzáállását, támogató szándékát. A két monoklonális antitestet, az alirocumabot és az evolocumabot nagyjából hasonló arányban alkalmaztuk, az évekkel később (2021-ben) megjelent inclisirant valamivel kisebb arányban indítottuk el. Néhány beteg nem jelentkezett, „elveszett” a terápiaindítást követően, illetve az újonnan bevont betegeknél laborkontroll még nem történt (2. ábra). A PCSK9-gátló kezelésben részesülő betegek többsége iszkémiás szívbeteget, illetve miokardiális infarktuson átesett, kisebb hányada stroke-on átesett, vagy perifériás artériás érbetegségben szenved. Jelentős hányaduk familiáris hypercholesterinaemiás. A diabéteszes betegek aránya (döntően a szakrendelés jellege miatt) a megszokottnál valamivel kisebb. Ugyanakkor statinintoleráns betegek is részesültek PCSK9-gátló terápiában, valamint 7 beteg az addig alkalmazott szelektív LDL-aferezis kezelés alternatívájaként kapta meg az ártámogatást (3. ábra).

A kezelés indítását követően 1 hónappal laboratóriumi vizsgálatot végeztünk a terápia hatékonyságának ellenőrzése céljából, amely az egyedi méltányossági ártá-



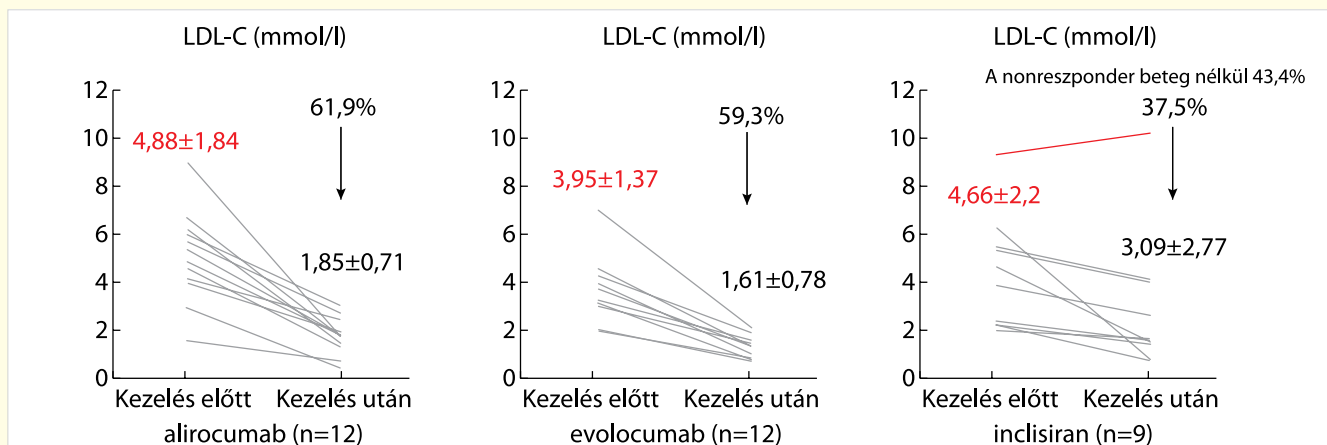
3. ÁBRA. A PCSK9-gátló terápiában részesülő betegek (n=46) jellemzői

mogatás hosszabbításához egyébként is szükséges volt. A kezelés megkezdése előtti, valamint az 1 hónapos kezelést követően elvégzett laboratóriumi vizsgálatok alapján (33 betegnek van jelenleg laboreredménye) értékeltük az egyes szerek LDL-C-szintre kifejtett hatékonyságát (4. ábra). Eredményeink megfelelnek a randomizált, placebokontrollált vizsgálatok és klinikai megfigyelések által rögzített irodalmi adatoknak. A kéthetente 1×150 mg alirocumab átlagosan 61,9%-kal, a kéthetente 1×140 mg evolocumab átlagosan 59,3%-kal, míg az 1×284 mg inclisiran átlagosan 43,4%-kal csökkentette a kiindulási LDL-C-értékeket. A teljes betegpopuláció lipidadatainak változását tekintve nyilvánvaló, hogy a jelentős LDL-C-csökkenés mellett az irodalmi adatokkal egybehangzó összkoleszterin, triglicerid- és Lp(a)-szint-csökkenés érhető el PCSK9-gátlók alkalmazásával (5. ábra). A kis betegszám miatt a háromféle

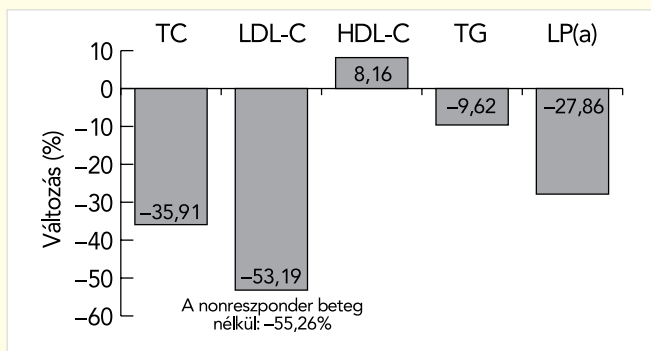
PCSK9-gátlóval kezelt csoport azonban nem illesztett, a kiindulási LDL-C-szintben és a klinikai jellemzőkben kisebb-nagyobb eltérést mutatnak. A betegszám korlátozza az alcsoportok elemzését is.

Tapasztalataink alapján mindhárom szer jól tolerálható, egy-egy múló, a beadás helyén észlelt enyhe bőrreakciótól eltekintve mellékhatást nem észleltünk. A májfunkciót jellemző glutamát-piruvát alanin-aminotranszferáz (GPT), a myopathiára/myositisre utaló kreatinin-kináz (CK) szint és a vesefunkcióra vonatkozó glomeruláris filtrációs ráta (GFR) érdemben nem változott az egy hónapos kezelés hatására (6. ábra), amely ugyancsak az irodalmi adatoknak megfelelő megfigyelés.

A hatékonyság és biztonságosság mellett kiemelendő, hogy mindhárom szer igen kedvelt a betegek által, sem a számukra minden bizonnyal szokatlan beadási gyakoriság, sem a készítmények szubkután adagolási



4. ÁBRA. LDL-C-szint csökkenése az 1 hónapos PCSK9-gátló kezelés előtt és után a különböző PCSK9-gátlókkal



5. ÁBRA. A lipidparaméterek átlagos %-os változása 1 hónap PCSK9-gátló (evolocumab, alirocumab és inclisiran) kezelés hatására (n=33)

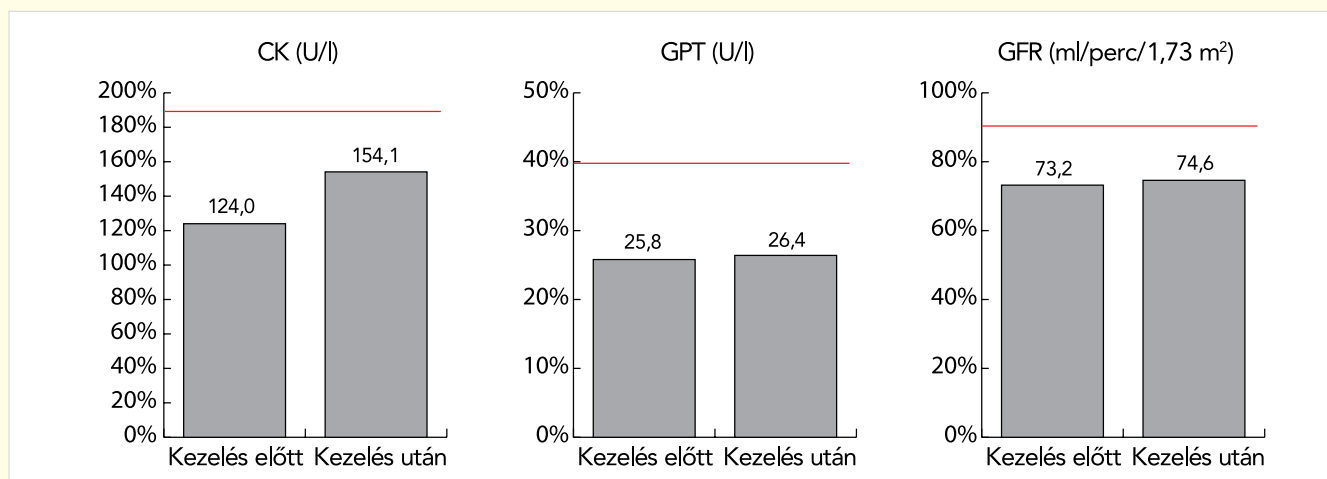
módja nem jelentett problémát, még az idősebb betegek számára sem. A betegek elégedetten nyugtázták a laboratóriumi paraméterek javulását, az eredményesebb célértékelést. A hosszú távú kardiovaszkuláris hatékonyság a kis betegszám és a korlátozott követési idő miatt természetesen nem megítélhető, ilyen irányú felmérést azonban a jövőben szeretnénk elvégezni.

Saját tapasztalataink megerősítést jelenthetnek a kollégák számára, alátámasztva e korszerű lipidcsökkentő szerek hatékonyságát és biztonságos alkalmazhatóságát azokban az esetekben, amikor a nagy intenzitású kombinált orális lipidcsökkentő terápia hatékonysága ebben a válogatott betegpopulációban nem megfelelő.

Melyik PCSK9-gátló terápiát válasszuk?

A kérdés minden alkalommal felmerül, amikor egy beteg esetén a PCSK9-gátló kezelés szükségessége mellett döntünk. Fontos hangsúlyozni, hogy az ügyben jelenleg szakmai irányelv, mértékadó vélemény vagy javaslat nem áll rendelkezésre, és a jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján sem egyszerű a választás. A döntés alapja lehet az LDL-C-csökkentésben elért ha-

tékonyág, amelynek tekintetében az alirocumab és az evolocumab az átlagosan kb. 60%-os csökkentéssel előnyt élvezhet az átlagosan 50%-os LDL-C-csökkentést elérő inclisirannal szemben. Emellett a kardiovaszkuláris végpontokra gyakorolt kedvező hatás tekintetében jelenleg az alirocumab és az evolocumab esetén áll rendelkezésünkre sikeres vizsgálat (4, 5), míg az inclisiran esetében ennek lezárása 2026-ban várható, így ebben a tekintetben a finanszírozó a kardiovaszkuláris kockázatsökkentő hatást illetően a korábbi vizsgálatok tapasztalataira, a hatékony LDL-C-szint-csökkentéssel elért korábbi eredményekre támaszkodik (8). Amennyiben a kényelmi szempontok számítanak, vagy gond merül fel a beteg-együttműködési készséggel kapcsolatban, a hosszú távon félévente adagolandó inclisiran jelenthet ideálisabb megoldást. Ha a beteg akut koronáriaszindrómán esett át, az ODYSSEY-OUTCOMES-vizsgálattal igazolt összességben csökkentő hatás az alirocumab irányába terelheti a kezelőorvost, mivel ebben a betegcsoportban az alirocumab igazolt előnnyel rendelkezik a másik két készítménnyel szemben (5). A nemrég megjelent HEYMANS-vizsgálat igen meggyőzően igazolta az evolocumab plakkregressziós hatékonyságát, amely az igazolt lágy plakkokkal bíró betegek esetén megnyugtató megoldást jelenthet (36). A szintén nemrég publikált PACMAN-AMI-vizsgálat pedig akut miokardiális infarktus miatt elvégzett perkután koronária-intervención átesett betegek esetén igazolta az 52 hetes alirocumabkezelés plakkregressziót eredményező hatását (37). Ahhoz, hogy szakmai alapokon és érveken nyugvó válasz születhessen a fenti kérdésre, további vizsgálatok, nagy betegszámon elvégzett elemzések és minél több klinikai tapasztalat szükséges. Jelenlegi tudásunk alapján mindhárom készítmény hatékony és biztonságos, így bármelyik alkalmazása előnyt jelenthet a célértéket el nem érő betegek számára, így fontosabb abban állást foglalni, hogy a beteg kapjon PCSK9-gátlót, mint abban, hogy végül melyik készítményt preferáljuk.



6. ÁBRA. Az átlagos kreatinin-kináz (CK), a glutamát-piruvat alanin-aminotranszferáz (GPT) és a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) szintek az 1 hónap PCSK9-gátló kezelés előtt és után (n=33). A vízszintes piros vonal a normáltartomány felső határát jelzi

Hogyan alkalmazhatjuk eredményesebben a PCSK9-gátlókat?

Mindenekelőtt elsődleges feladat minden szakmailag indokolt esetben a maximális tolerálható dózisz intenzív statin- és ezetimibkezelés mellé PCSK9-gátló terápia indítása, a szakmai irányelvek útmutatása alapján. Természetesen elengedhetetlen a szoros követés a hatékonyság és az esetleges mellékhatások ellenőrzése céljából. Ezért a rendszeres lipidszint-ellenőrzés nemcsak a monoklonális antitestek, hanem az inclisiranterápia esetén is indokolt, függetlenül az adagolás gyakoriságától. Ennek során kiemelten fontos folyamatos statin- és ezetimibkezelés szükségességének hangsúlyozása a beteg és a kezelésben résztvevő orvoskollégák számára, valamint a folyamatos statin + ezetimib szedés ellenőrzése. Minden lehetséges fórumon a kollégák, az egészségügyi dolgozók, a gyógyszerészek és a laikus közvélemény informálása, oktatása a PCSK9-gátló kezeléssel kapcsolatban. Bár készítmények bármely szakorvos által felírhatóak, kérdéses esetben, tapasztalat vagy idő hiányában a betegek lipidcentrumba irányíthatóak, ahol a lipidológus kollégák segítséget nyújthatnak abban, hogy a beteg minél előbb PCSK9-gátló kezelésben részesülhessen.

Következtetések

A PCSK9-gátló monoklonális antitestek és a kis interferáló RNS inclisiran hatékony és biztonságos lehetőség azon betegek számára, akik a maximális tolerálható dózisz statin és ezetimib kombinált kezelés mellett nem érik el a számukra javasolt LDL-C-célértéket. A valóvilág-vizsgálatok igazolták a kiemelkedő lipidcsökkentő hatékonyságot, amelyet saját beteganyagban szerzett tapasztalataink is alátámasztanak. A valóvilág-vizsgálatok ugyanakkor felhívják a figyelmet arra, hogy a betegek egy jelentős hányada a PCSK9-gátló kezelés mellett elhagyja a statin- és ezetimibterápiát, amely az elvárthoz képest csekélyebb LDL-C-csökkenéshez, ezáltal kisebb mértékű kardiovaszkuláris kockázatsökkenéshez vezet, ezért a további folyamatos statin- és ezetimibszedés ellenőrzésére fokozott figyelmet érdemes fordítani. A statin- és ezetimibkezelés mellé alkalmazott PCSK9-gátló kezelés tehát hatékony és biztonságos módja a jelentős LDL-C-csökkenésnek, amellyel betegink kardiovaszkuláris kockázata jelentősen csökkenthető.

Irodalom

- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753): 1670–81.
- Roth EM, Davidson MH. PCSK9 Inhibitors: Mechanism of Action, Efficacy, and Safety. *Rev Cardiovasc Med* 2018; 19(S1): S31–S46.
- Dixon DL, Trankle C, Buckley L, Parod E, Carbone S, Van Tassel BW, et al. A review of PCSK9 inhibition and its effects beyond LDL receptors. *J Clin Lipidol* 2016; 10(5): 1073–80.
- Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(12): 9411.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379(22): 2097–107.
- Henny NC, Banach M, Penson PE. RNA Silencing in the Management of Dyslipidemia. *Curr Atheroscler Rep* 2021; 23(11): 69.
- Reiber I, Bajnok L, Benczúr B. Új irány a hypercholesterinaemia kezelésében 1. Új irány a hypercholesterinaemia kezelésében – az inclisiran. *Metabolizmus* 2021; 142–6.
- Brandts J, Ray KK. Clinical implications and outcomes of the ORION Phase III trials. *Future Cardiol* 2021; 17(5): 7691–77.
- Landmesser U, Haghikia A, Leiter LA, Wright RS, Kallend D, Wijngaard P, et al. Effect of inclisiran, the small-interfering RNA against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, on platelets, immune cells, and immunological biomarkers: a pre-specified analysis from ORION-1. *Cardiovasc Res* 2021; 117(1): 284–91.
- Rocha VZ, Santos RD. Past, Present, and Future of Familial Hypercholesterolemia Management. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2021; 17(4): 28–35.
- Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. Monoclonal Antibodies in the Management of Familial Hypercholesterolemia: Focus on PCSK9 and ANGPTL3 Inhibitors. *Curr Atheroscler Rep* 2021; 23(12): 79.
- Tomlinson B, Patil NG, Fok M, Lam CWK. Role of PCSK9 Inhibitors in Patients with Familial Hypercholesterolemia. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021; 36(2): 279–91.
- Carmena R, Betteridge DJ. Diabetogenic Action of Statins: Mechanisms. *Curr Atheroscler Rep* 2019; 21(6): 23.
- Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, Langslet G, Wiviott SD, Kassahun H, et al. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia: Results Up to 4 Years From the Open-Label OSLER-1 Extension Study. *JAMA Cardiol* 2017; 2(6): 598–607.
- Márk L, Reiber I, Bajnok L, György P. A SAMSON nyomán: statintolerancia, nocebo hatás, adherencia. *Cardiologia Hungarica* 2021; 51: 125–30.
- Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015; 9(6): 758–69.
- Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014; 370(19): 1809–19.
- Karatasakis A, Daneek BA, Karacsonyi J, Rangan BV, Roesle MK, Knickelbine T, et al. Effect of PCSK9 Inhibitors on Clinical Outcomes in Patients With Hypercholesterolemia: A Meta-Analysis of 35 Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(12).
- Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, et al. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315(15): 1580–90.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019.
- Cybulska B, Klosiewicz-Latoszek L, Penson PE, Banach M. What do we know about the role of lipoprotein(a) in atherogenesis 57 years after its discovery? *Prog Cardiovasc Dis* 2020; 63(3): 219–27.
- Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009; 302(4): 412–23.
- Ray KK, Vallejo-Vaz AJ, Ginsberg HN, Davidson MH, Louie MJ, Bujas-Bobanovic M, et al. Lipoprotein(a) reductions from PCSK9 inhibition and major adverse cardiovascular events: Pooled analysis of alirocumab phase 3 trials. *Atherosclerosis* 2019; 288: 194–202.
- Toth PP, Jones SR, Monsalvo ML, Elliott-Davey M, López JAG, Banach M. Effect of Evolocumab on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol, Apolipoprotein B, and Lipoprotein(a): A Pooled Analysis of Phase 2 and Phase 3 Studies. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(5): e014129.
- Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2020; 382(16): 1507–19.
- Korneva VA, Kuznetsova TY, Julius U. Modern Approaches to Lower Lipoprotein(a) Concentrations and Consequences for Cardiovascular Diseases. *Biomedicines* 2021; 9(9).
- Altschmiedová T, Todorovová V, Šnejdlková M, Šatný M, Češka R. PCSK9 Inhibitors in Real-world Practice: Analysis of Data from 314 Patients and 2 Years of Experience in a Center of Preventive Cardiology. *Curr Atheroscler Rep* 2022; 24(5): 357–63.
- Fischer LT, Hochfellner DA, Knoll L, Pöttl T, Mader JK, Aberer F. Real-world data on metabolic effects of PCSK9 inhibitors in a tertiary care center in patients with and without diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1): 89.
- Donald DR, Reynolds VW, Hall N, DeClercq J, Choi L. Exploring rates of PCSK9 inhibitor persistence and reasons for treatment non-persistence in an integrated specialty pharmacy model. *J Clin Lipidol* 2022.
- Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovas P, Bray S, Kiru G, et al. EU-Wide Cross-sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021; 28(11): 1279–89.
- Vrablik M, Seifert B, Parkhomenko A, Banach M, Jóźwiak JJ, Kiss RG, et al. Lipid-lowering therapy use in primary and secondary care in Central and Eastern Europe: DA VINCI observational study. *Atherosclerosis* 2021; 334: 66–75.
- Ray KK, Dhalwani N, Sibartie M, Bridges I, Ebenbichler C, Perrone-Filardi P, et al. Low density lipoprotein cholesterol levels exceed the recommended European threshold for PCSK9i initiation: lessons from the HEYMANS study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022.
- Räber L, Ueki Y, Otsuka T, Losdat S, Häner JD, Lonborg J, et al. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 327(18): 1771–81.

Akut miokardiális eseményen átesett betegek lipidcsökkentő kezelése

Az ateroszklerózis kialakulásában és progressziójában a kulcsszerepet az LDL-koleszterin játssza. Mindegy, hogy a szintjét mivel csökkentjük, lényeg, hogy minél alacsonyabba vigyük le, a kezelést minél korábban kezdjük el és minél tovább folytassuk. Fontos tudni azt is, hogy minél nagyobb a kardiovaszkuláris kockázat, annál nagyobb a koleszterinszint csökkentésével elérhető nyereség. Ezekkel a legfőbb megállapításokkal kezdte előadását *Márk László professzor*, a gyulai Békés Megyei Központi Kórház Pándy Kálmán Tagkórház főorvosa a Magyar Kardiológusok Társaságának idei kongresszusán, az Egis Gyógyszergyár Zrt. szimpóziumán megtartott előadásában.

Paradigmaváltás a lipidszint-csökkentésben

Mendeli randomizációs vizsgálatok, prospektív epidemiológiai vizsgálatok és randomizált vizsgálatok alapján, 2 millió beteg és 20 millió betegév 150 000 kardiovaszkuláris eseményének elemzésekor egyértelműen kiderült, hogy minél alacsonyabb az LDL-koleszterin szintje, annál kisebb a kardiovaszkuláris események száma, és az is elmondható – ellentétben pl. a hipertóniával –, hogy nincs túlságosan alacsony koleszterinszint. Ennek igazolására *Márk professzor* a Fourier-vizsgálatot ismertette, amelyben 27 000 kardiovaszkuláris eseményen átesett betegből 2669-nél sikerült 0,5 mmol/l alá vinni az LDL-koleszterin szintjét; az elemzés azt mutatta, hogy az ez alatti tartományokban még mindig volt nyereség az 1,3 mmol/l-es vagy a 0,5 mmol/l feletti LDL-koleszterin-szinthez képest is. Ezen tudásunk birtokában paradigmaváltás következett be a lipidcsökkentésben: a nagy intenzitású statinterápiával szemben ma inkább a nagy intenzitású LDL-koleszterin-szint-csökkentés fontosságáról beszélünk, hiszen a statinok mellett szükség esetén ma már egyéb szerek is rendelkezésünkre állnak a kezelésben.

Minél nagyobb a kockázat, annál nagyobb a nyereség

Az egyik alaptétel tehát, hogy minél nagyobb a kardiovaszkuláris kockázat, annál nagyobb a lipidszint-csökkentéssel elérhető nyereség a kardiovaszkuláris események számának csökkentésében.

Az 1. ábrán látható függőleges tengelyen a 10 000 beteg 5 éves kezelésével elkerülhető kardiovaszkuláris események száma, a vízszintes tengelyen az elért LDL-koleszterin-szint-csökkentés, jobbra pedig az 5 éves kockázat látható. Az ábrából kiderül, hogy a nagy kockázatú betegek 5 éves kezelésével majdnem tízszer akkora nyereséget lehet elérni az LDL-koleszterin-szint 2 mmol/l-es csökkentésével, mint a kis kockázatú betegeknél 1 mmol/l-es csökkentéssel. Ez jól bizonyítja azt, hogy minél nagyobb a kockázat, annál nagyobb a nyereség.

Hol lehetne nagyobb egy kockázat, mint egy már kialakult szívinfarktus esetén? A Svéd Infarktus Regiszterben több mint 40 000 beteg 3,8 éves követésével megnézték,

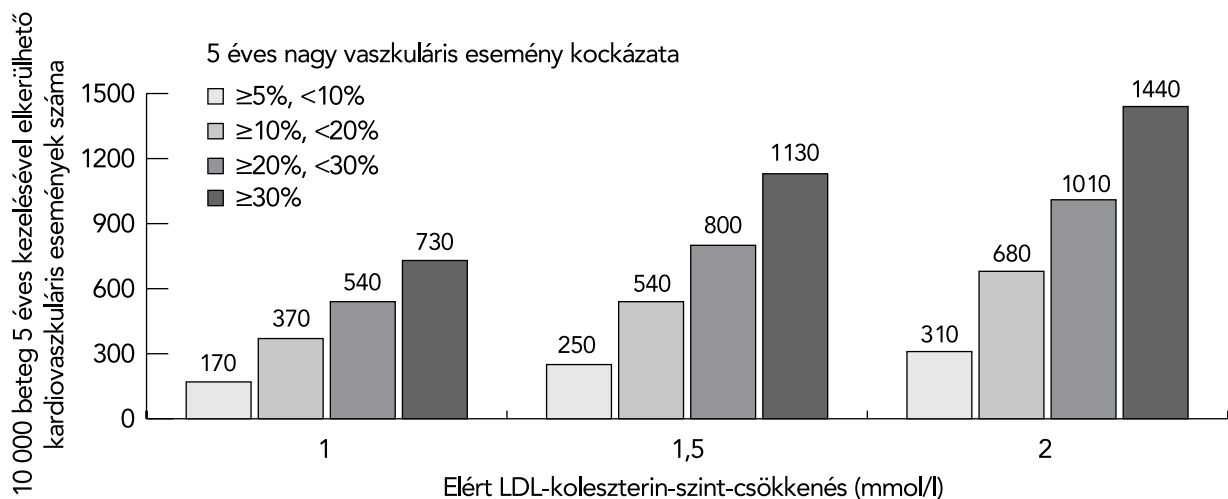
hogy milyen mértékű koleszterinszint-csökkenést értek el a betegeknél, és hogy a különböző mértékű LDL-koleszterin-szint-csökkenéssel milyen mértékű mérséklődést lehetett elérni a MACE, az össz mortalitás és az akut miokardiális infarktus vonatkozásában: a kapcsolat az alacsonyabb lipidszintek és az alacsonyabb esetszámok között egyértelműnek bizonyult.

Statinszkeptizmus és cáfolatok

Márk professzor megemlítette egy nemrégiben megjelent, ír szerzők által jegyzett cikket, amelyben a kutatók egy statin-metaanalízis alapján azt vetették fel, hogy a statinoknak nincs olyan kedvező hatása, mint azt korábban gondoltuk. Ők ugyanis az általában használt relatív rizikócsökkenés helyett az abszolút rizikócsökkenést vizsgálták, és a statinterápiák során mért relatív és abszolút rizikócsökkenéseket hasonlították össze. Komparátor vizsgálatokban szokásos módon a gyógyszer és placebo hatását vetjük össze, és így mérjük a relatív kockázatot. Ugyanezen a populáción meg lehet mérni az abszolút kockázatot is, amely azonban természetesen mindig egy kisebb szám lesz.

Azon túlmenően, hogy ezek a szerzők kétségbe vonták a vizsgálatok korrektségét, az ismert statinszakértő *Rory Collinst* is idézték, aki a *Lancet* egyik, 2016-os számában leírta, hogy 10 000 beteg 5 éves kezelésével 5 myopathiát, 50-100 új keletű diabéteszt és 5-10 vérzéses stroke-ot idézünk elő. Az, hogy a szerzők nem az igazságot, hanem a szenzációt keresték mutatja, hogy *Collinstól* már nem idézik, miszerint, ha 2 mmol/l-rel csökkentjük az LDL-koleszterin szintjét, 10 000 beteg 5 éves kezelésével szekunder prevencióban (tehát a betegeknél már volt éreseménye) 1000 újabb éreseményt, primer prevencióban (ha még nem volt éresemény) 500 első eseményt tudunk megelőzni (2. ábra).

Az ír szerzők statinszkeptikus megállapításai hamarosan megjelentek a magyar sajtóban is, amire a Magyar Kardiológusok Társasága egy állásfoglalással reagált. Ebben arra hívták fel a betegek figyelmét, hogy tartsák be az orvosi utasításokat és továbbra is szedjék koleszterinszint-csökkentő gyógyszereiket, mert a célértékek



1. ÁBRA. Minél nagyobb a kardiovaszkuláris kockázat, annál nagyobb a lipidszint-csökkentéssel elérhető nyereség. Collins R et al. Lancet 2016; 388: 2532–2561. (5. ábra adatai alapján)

elérésével csökkenthető a szívinfartus és a halálozás esélye, hosszabb és minőségibb életekkel élhetnek meg. Szerencsére a statinszeptikus cikkek közlő médiumok közzétették ezt az állásfoglalást is.

Az LDL-koleszterin-szintre vonatkozó célértékek és elérésük

Az ESC/EAS 2019. évi lipidirányelveinek célértékei a különböző kockázati kategóriákban a következőképpen alakulnak: kis kardiovaszkuláris kockázat esetén <3,0 mmol/l-es, közepes kockázatnál <2,6 mmol/l-es LDL-koleszterin-szintet kell elérni. Nagy kockázat esetén a célérték <1,8 mmol/l + legalább 50%-os csökkenés a kiindulási értékben, igen nagy kockázat esetén pedig a célérték már <1,4 mmol/l + legalább 50%-os csökkenés a kiindulási értékben. A legnagyobb kockázati csoportban, ahol két éven belül recidív eseménye is volt már a betegnek, az LDL-koleszterinszint célértéke <1,0 mmol/l alatti.

Hogy posztinfartusos betegekben elérjük az 1,4 mmol/l-es értéket + a legalább 50%-os szintcsökkenést, az első választandó gyógyszer a statin. Az 50% LDL-koleszterin-csökkenés elérésében két gyógyszer három adagja teljesít: a 80 mg atorvastatin, valamint a 20 mg és a 40 mg rosuvastatin. Ha a betegek kapnak ezetimibet is, kisebb statinadagokkal is el lehet érni a célértékeket. Sajnos az LDL-koleszterin-célértékek elérésének esélye nem túl jó, amit a 1. táblázat adatai szemléltetnek.

Vajon miért ilyen rosszak a célérték-elérések akut koronáriaszindróma után? – tette fel a kérdést Márk professzor. Rossz a statinjavaslat a beteg hazabocsátásakor? Nem megfelelő a szakorvosi vagy családorvosi utógondozás? Rossz a beteg-együttműködés? A Nemzeti Szívinfartus Regiszter adatai szerint a betegek hazabocsátásakor a statinkezelés javaslata 90% felett van, de ritkábban kaptak javaslatot a nők, valamint a 40 év alatti és 70 év feletti betegek. Megjegyzendő, hogy a 90% feletti érték az invazív centrumokból való elbocsátásra vo-

natkozik, a PCI-lehetőség nélküli kórházak esetében ez az érték csak 80%.

Hogy mi történik a beteggel a kórházi elbocsátás után, arra vonatkozóan Márk László professzor retrospektív Békés megyei vizsgálatok adatait mutatta be: 2015–16-ban a fél éves statinterápiákat követően a célérték elérése 48,7%, egy év múlva 37,3%, 2017–18-ban pedig ez a két érték 52,7% és 48% volt, amely a betegek statinkezelésre vonatkozó rossz adherenciájával magyarázható. Feltűnő tehát hogy az egyéves adatok rosszabbak, mint a fél évesek, Svédországban ez pont fordítva van: ott az idő haladtaival egyre inkább javulnak az értékek. Még rosszabbak az adatok arra vonatkozóan, hogy az infarktuson átesett betegek hány százaléka jelent meg egyáltalán kontrollvizsgálaton: 2015-ben az akut koronáriaszindrómán átesett betegek 73%-ának, 2017-ben már csak 54%-ának volt lipideredménye egy éven belül.

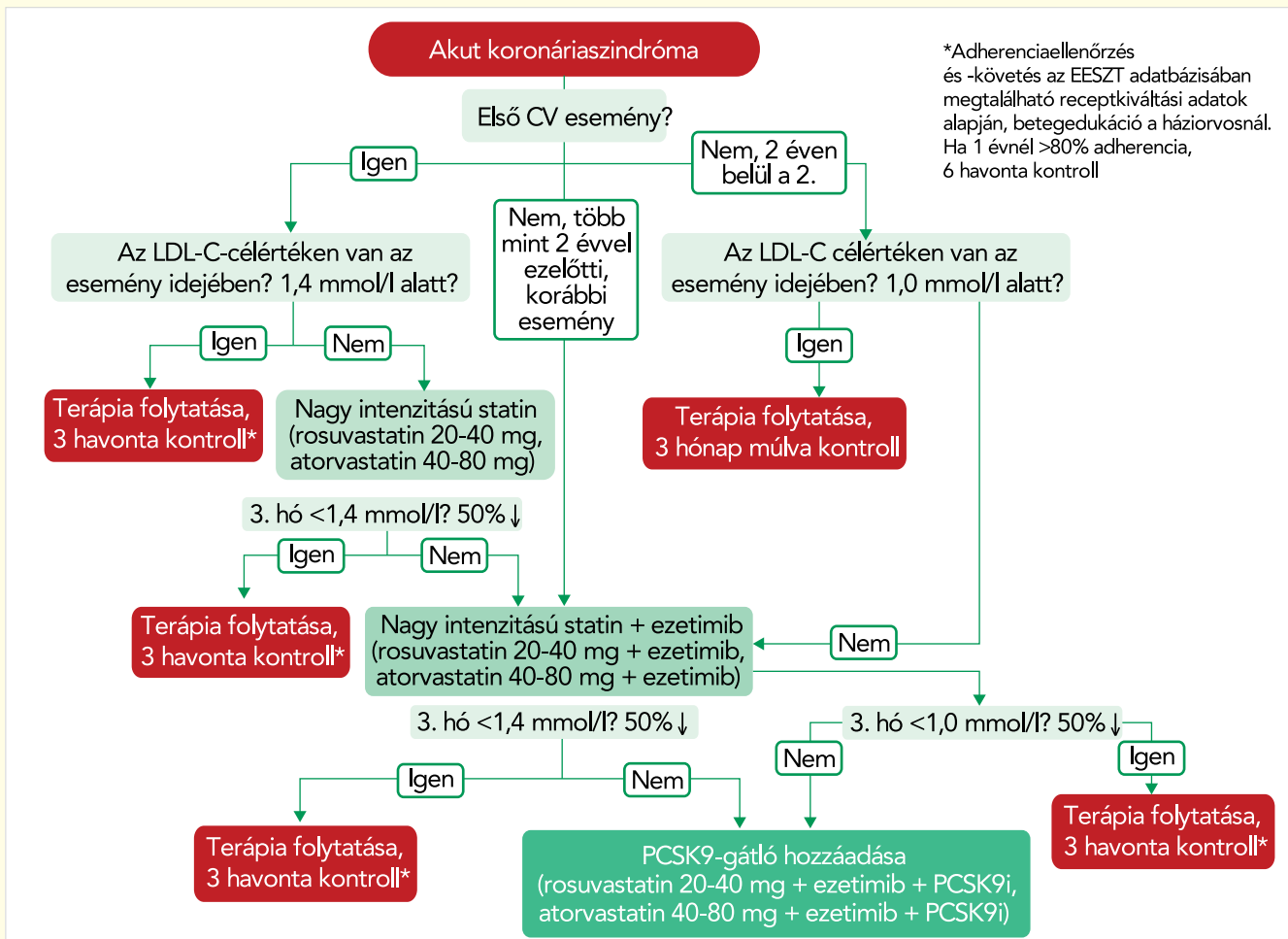
Az eredmények javításának lehetőségei

Hogyan lehetne hatékonyabbá tenni a szívinfartuson átesett betegek gondozását? Kelet-magyarországi megyék kardiológusainak összefogásával született meg olyan

1. TÁBLÁZAT. Az LDL-C-célértékek elérésének valószínűsége a különböző tablettás koleszterincsökkentési stratégiákkal

Kockázat	LDL-C cél (mmol/l)	Statin monoterápia		Intenzív statin + ezetimib
		Mérsékelt	Intenzív	
Igen nagy + recidív esemény	<1,0	10%	14%	16%
Igen nagy	<1,4	25%	50%	66%
Nagy	<1,8	50%	66%	75%
Mérsékelt	<2,6	66%	75%	99%

Az ESC/EAS 2019. évi lipid ajánlása, az LDL-célérték elérésének lehetőségei szívinfartuson átesett igen nagy kockázatú betegekben. Márk L, Reiber I, Bajnok L. Card Hung. 2020; 50: 298–302. (302. o. 5.táblázat)



2. ÁBRA. Ajánlás az akut koronáriszindróma utáni lipidcsökkentő terápia optimalizálására. Márk L., Harangi M. Metabolizmus 2022; 20: 59–64. (62. o. 3. ábra)

ajánlás amely célul tűzte ki az eredmények javítását (2. ábra). Az ajánlás kulcselemeit Márk professzor a következőkben foglalta össze: a betegre szabott teendőket pontosan meg kell fogalmazni; a családorvosokat fokozottabban be kell vonni; rögzíteni és tudatosítani kell a kontrollvizsgálatok időpontját; pontos dátum megadásával és laborbeutaló adásával kell meghatározni a laboratóriumi kontrollok időpontját; szükség van a betegek részletesebb felvilágosítására, oktatására.

A jelenlegi hazai jogszabályok szerint ezetimib akkor írható fel a betegnek, ha a 3 hónapos maximálisan tolerálható dózisú nagy hatékonyságú statinkezelést követően sem éri el a meghatározott LDL-C célértéket. Ha viszont már volt koronáriaeseménye, ezetimib rögtön rendelhető a statin mellé sőt, ha a kockázat extrém nagy, tehát 2 éven

belül már volt recidív esemény, a statin és ezetimib mellé PCSK9-gátló is adható – egyelőre még külön engedélyezéssel.

Következtetések

Végezetül Márk professzor az alábbiakban foglalta össze előadásának legfőbb üzeneteit: a lipidcsökkentés a primer és szekunder kardiovaszkuláris prevenció alapvető eleme; mivel az ateroszklerózis kialakulásában és progressziójában a kulcselem az LDL-koleszterin, fontos a csökkentése minél alacsonyabbra, minél korábban és minél tovább; fix kombinációk alkalmazása mellett lényegesen jobb a betegek adherenciája, aminek javítása örökös feladatunk.

Vágvölgyi Ágnes

Új irányvonalak a hyperurikaemiás és köszvényes betegek ellátásában

A Debreceni Kardiológiai Napok Egis szimpóziuma a hyperurikaemiás és köszvényes betegek ellátásának új szempontjait állította középpontba. *Dr. Szekanecz Zoltán*, a Debreceni Egyetem Reumatológiai Klinikájának professzora a reumatológiai aktualitásokat ismertette, *dr. Kovács Eszter* pedig a háziorvos szemével tekintette át a hyperurikaemiás és a köszvényes betegek ellátásáról szóló új konszenzusedokumentumot. Mindazt pedig, amit ma a húgysav és a kardiovaszkuláris betegségek kapcsolatáról tudunk, *dr. Kerekes György*, a DEKK Belgyógyászati Intézetének munkatársa foglalta össze.

A hyperurikaemia és a köszvény epidemiológiája

Míg a köszvény az iparosodott világ felnőtt lakosságának 1-2%-át érinti, a hyperurikaemia gyakorisága 20-22%. A köszvény a leggyakoribb gyulladásozó ízületi betegség a férfiaknál, a férfi:nő arány 4:1-9:1 a különböző mérésekben. A köszvény gyakorisága az életkorral növekszik, 75 év felett a férfiak már több mint 7%-ánál, és a nők majdnem 3%-ánál fordul elő – sorolta az epidemiológia adatokat *Szekanecz professzor*.

A később köszvényessé váló betegekben először aszimptomatikus hyperurikaemia figyelhető meg, vagyis a húgysavszint tartósan magas, de nincsenek kristálydepozícióra, vesekárosodásra, húgysav-vesekövességre utaló jelek. Előbb-utóbb azonban megindul a mononátrium-urát (MSU) -kristályok kicsapódása és lerakódása, de jó ideig ez a folyamat is tünetmentes lehet. Ezt követően azonban már előáll a tünetes köszvény klinikai képe.

A hyperurikaemia tehát nem egyenlő a köszvényt. Specifikus összefüggés 480 µmol/l húgysavszint felett mutatható ki: ez az az érték, amely fölött nagy a köszvény kialakulásának kockázata. A köszvényt ma autoinflammációs betegségnek tekintjük, ami nem jelent autoimmunitást, mert nincsenek autoantitestek. A köszvényben kialakuló gyulladás két szignálból álló folyamat:

- az első szignál a természetes immunválasz aktiválódása,
- majd a húgysavkristály, mint második szignál aktiválja az ún. inflammaszómat, a folyamat végén pedig IL-1 termelődik.

Diagnosztikus ajánlások

Az EULAR 2019-es diagnosztikus ajánlásai közt szerepel, hogy minden felnőttkori akut ízületi gyulladásnál gondolni kell köszvény lehetőségére, és gyanú esetén ajánlott elvégezni a szinoviális folyadékából vagy

tophusaspirátumból a kristályok kimutatását. Ha a szinoviális folyadékot nem lehet vizsgálni, akkor a diagnózist alátámaszthatja a láb monoartikuláris (különösen az első MTP-ízület) gyulladása, súlyos fájdalom rapid kezdettel, férfiném, társuló kardiovaszkuláris betegség és hyperurikaemia – sorolta *Szekanecz professzor*, majd hozzátette, hogy önmagában a hyperurikaemia nem elegendő a köszvény diagnózisához.

Ha kristályokat nem sikerül kimutatni és a diagnózis bizonytalan, képalkotó vizsgálatokkal kell kísérletet tenni a kristálydepozitumok kimutatására, leginkább ultrahang-scan segítségével.

Mindig keresni kell a rizikófaktorokat: csökkent húgysavkiválasztást okozó krónikus vesebetegséget, diuretikumhasználatot, túlzott alkoholfogyasztást, túlzott fruktózfogyasztást nem diétás üdítőkkel, hús és tenger gyümölcsei túlzott fogyasztását. Malignitások, hemolízis, citotoxikus szerek alkalmazása is állhat a háttérben.

A hyperurikaemia/köszvény társbetegségei

Ma már kimutatott a kapcsolat a hyperurikaemia és egyéb betegségek, állapotok között. A hyperurikaemia a hipertónia, a metabolikus szindróma, az ateroszklerózis, a koronáriabetegség, a szívelégtelenség, a 2-es típusú cukorbetegség, a perifériás artériás érbetegség, a cerebrovaszkuláris betegségek és a krónikus vesebetegség független rizikófaktorai – tudtuk meg *Kovács Esztertől*. A magas húgysavszint vesekárosító hatása összetett: akut és idült urátneuropathiát és vesekövességet is okozhat.

Hyperurikaemia és kardiovaszkuláris (CV) kockázat

Az NHANES-vizsgálat bizonyította, hogy a szérumsavszint emelkedésével párhuzamosan nő a CV- és az összességében, és az emelkedés köszvény esetén jóval markánsabb. CV-kockázat fokozódása szempontjából

ból a szérumhúgysavszint küszöbértéke alacsonyabb: 310-330 $\mu\text{mol/l}$, és a húgysavszint és a CV-betegségek közti összefüggés nőkben kifejezettebb – ismertette a PAMELA- és az NHANES 2000-vizsgálat eredményeit *Kovács Eszter doktornő*.

A hyperurikaemia szinte valamennyi kardiometabolikus alapbetegséggel kapcsolatba hozható. Az egyes megbetegedésekre vonatkozó kapcsolati jellemzőket *Kerekes György doktor* ismertette:

- A húgysavszint és a hipertónia kapcsolata egyéb tényezőktől független. Minden 60 $\mu\text{mol/l}$ -es húgysavszint-emelkedés 13%-os növekedést jelent a hipertónia incidenciájában. A patogenezisben szerepe van a húgysav prooxidáns, endothel-diszfunkciót, simaizomsejt-proliferációt okozó hatásának, de jelentős tényező a RAAS-tengely aktiválása is. A húgysav szerepét bizonyítja, hogy korán elkezdett allopurinolterápia a hipertónia kialakulását gátolhatja, illetve primer korai hipertóniában antihipertenzív hatású.
- Ami a 2-es típusú cukorbetegséget illeti, minden 60 $\mu\text{mol/l}$ -es húgysavszint-emelkedés 6-17%-kal megnöveli a T2DM incidenciáját, és minden 100 $\mu\text{mol/l}$ emelkedés 28%-os CV és 9%-os ösztörtalitás-emelkedést okoz T2DM-ben. Hyperurikaemiában reaktív oxigéngyökök növelik a glükoneogenezist, az izomerek endothel-diszfunkciója pedig inzulinrezisztenciához vezet. Érdekes, hogy az emelkedett húgysavszint serdülő fiúkban előrejelzi metabolikus szindróma kialakulását, leányokban viszont nem. Jól mutatja a húgysavnak a cukoranyagcserére kifejtett hatását, hogy hyperurikaemiában allopurinolkezelés 3 hónap alatt normalizálta a HOMA-értéket.
- Számos vizsgálatot végeztek a hyperurikaemia és az ateroszklerotikus betegségek kapcsolatára vonatkozóan is: A Rotterdam-vizsgálat eredményei szerint a magas szérumhúgysavszint összefüggésbe hozható volt a szívinfarktus és a stroke kockázatával: korra és nemre illesztve az AMI-ra vonatkozó HR-érték 1,87-nek, míg a stroke tekintetében 1,57-nek mutatkozott. Minden 100 $\mu\text{mol/l}$ emelkedés 27%-kal emeli az ismételt stroke valószínűségét, de csak a nőkben független prediktor.
- Retrospektív vizsgálatok már korábban felvetették a kapcsolatot a hyperurikaemia és a pitvarfibrilláció között, ami nőkben kifejezettebb. A húgysavszint a fülcsotrombózis független prediktorának is tekinthető.
- A szívelégtelenségben szenvedők 50%-ában mérhető hyperurikaemia, amely súlyosabb állapottal társul. Minden 60 $\mu\text{mol/l}$ -es emelkedés 12%-kal növeli a szívelégtelenség relatív kockázatát. Nagy dózisú allopurinol adásakor az alacsony dózissal végzett terápiához képest a mortalitás jelentősen csökken (RR = 2,04 vs. 0,59).

Összességében elmondható, hogy a húgysavszint a kardiovaszkuláris rizikó markere, segít a kockázat-

becslésben, ebben a tekintetben a női nem különös figyelmet érdemel. A köszvény jelenléte tovább emeli a CV-kockázatot. A hyperurikaemia azonban nemcsak marker, hanem részt vesz a CV-betegségek progressziójában, így kezelése indokolt a megfelelő célértékre. Alapelv, hogy a preferált allopurinolterápiát korán, tartósan, a tolerálható legnagyobb dózisban kell alkalmazni – foglalta össze a témát *Kerekes doktor*.

A hyperurikaemia és a köszvény terápiájára vonatkozó új ajánlások

Célértékre való kezelés; komorbiditások kezelése; életmód és környezeti tényezők befolyásolása; specifikus rizikótényezők felmérése; az állapot súlyosságának és klinikai fázisának felmérése – ezekben foglalta össze a kezelés alapelveit *Szekanecz professzor*.

Mint ahogyan a hipertónia, a diabetes mellitus, sőt már a rheumatoid arthritis kezelésében is treat to target megközelítést alkalmazunk, hyperurikaemia/köszvény esetén is van célérték, ami 360 $\mu\text{mol/l}$, tophusok jelenléte esetén 300 $\mu\text{mol/l}$. A célérték megállapítása a húgysav oldódási küszöbén alapul, ami 37 °C-on ugyan 384 $\mu\text{mol/l}$, de az extermítások (ujjak, fülek) 35 °C-os hőmérsékletén 360 $\mu\text{mol/l}$.

Dr. Kovács Eszter a diétás ajánlások közül kiemelte, hogy emeli a húgysavszintet a sör, a tömény italok, a tenger gyümölcsei, a fruktóztartalmú (nem diétás) üdítők, az A-vitamin. Előnyös viszont vörösbor kismértékű fogyasztása, tejtermékek, kávé (nem a koffein), C-vitamin, béta-karotin, cseresznye, meggy, eper. Nem károsak a purintartalmú zöldségek, fehér hús, hal, nagy fehérjebevitel, tea, diétás üdítők. Az életmódi javaslatok közül kiemelendő a fogyás, a dohányzás abbahagyása, a sport, a megfelelő hidratáltság.

Amennyiben életmódi és diétás kezeléssel, a húgysavszintet emelő gyógyszerek lecserélésével (pl. hipertóniában diuretikumok helyett losartan és dihidropiridin-típusú kalciumcsatorna-gátlók) nem sikerül elérni a célértéket, xantinoxidáz-gátló kezelést kell mérlegelni, amelyek közül elsődlegesen allopurinol javasolt 100-200-300 mg napi adagban, a már említett célértékek elérése érdekében. Az allopurinol jól tolerálható, csökkenti a CV-kockázatot és mortalitást. A kezelés elindítása után 3 hónappal, majd évente kontroll javasolt. A szintén xantinoxidáz-gátló febuxostat kedvezőtlen CV-hatások miatt magas CV-rizikó esetén nem ajánlott, viszont alkalmas lehet krónikus vesebetegség esetén, mert a májon keresztül választódik ki.

Szekanecz professzor ismertette az EULAR 2016-os, a köszvényes roham oldására tett ajánlását is: az ajánlott kezelés függ a súlyosságtól, az érintett ízületek számától. A leggyakrabban alkalmazott szerek az NSAID-ok, de adható colchicin és szteroid, súlyos esetekben ezek kombinációja.

Vágvölgyi Ágnes

Rizikófelmérés és terápiás döntések: fókuszban a hyperurikaemia

Az OECD 2017-es adatai szerint a nők 55%-a, a férfiak 45%-a szív- és érrendszeri betegségben hal meg. Az Európai Kardiológus Társaság 2021. évi prevenciósi irányelve bemutatja a leggyakoribb módosítható ateroszklerotikus kardiovaszkuláris rizikófaktorokat és kezelésüket, de a hyperurikaemia csak a hipertóniánál szerepel. Az MKT Kongresszus Egis Zrt. szimpóziumának előadói azonban rávilágítottak arra, hogy az emelkedett húgysavszint általánosságban képes növelni a kardiovaszkuláris kockázatot, ezért szükség van az állapot szűrésére és kezelésére.

A hyperurikaemia mint kardiovaszkuláris rizikófaktor

A 2021. évi prevenciósi irányelveket *dr. Járai Zoltán professzor* mutatta be előadásában. A leggyakoribb kardiovaszkuláris (KV) kockázati tényezők között felsorolásra kerül a magas koleszterinszint, a magas vérnyomás, a túlsúly, a diabétesz és a dohányzás. A hyperurikaemia viszont csak a magas vérnyomással kapcsolatban szerepel, mint rizikófaktor, pedig a húgysav igazoltan rendelkezik proinflammatorikus, prooxidatív és vazokonstriktor hatással, amely hatások révén növeli a KV-kockázatot.

A korábbi statisztikai, tehát a populáció húgysavszintjének átlagából eredő hyperurikaemia definíció helyett, ma fiziko-kémiai definíciót alkalmazunk, amely a monosodium-urát kicsapódásának szaturációs koncentrációja. Ez a 360 $\mu\text{mol/l}$ lehet a normálérték felső határa, populációtól, nemtől és életkortól függetlenül. A hyperurikaemia igen gyakori: még a régebbi, magasabb határértéket tekintve is 10% és 25% közt van a hyperurikaemiások aránya.

Tanulmányok szerint 60 $\mu\text{mol/l}$ húgysavszint-emelkedés 13-15%-kal növeli a hipertónia rizikóját (fiatalokban ez a hatás még kifejezettebb), és 6-11%-kal növeli a 2-es típusú cukorbetegség kockázatát. Ez utóbbi összefüggés fiatal nőkben a legerősebb. Ugyanakkora húgysavszint-emelkedés 19%-kal növeli a szívelégtelenség, 4%-kal az összességű mortalitás és 28%-kal a halálozás és a KV-eseményekből álló kompozit végpont rizikóját. A koronáriabetegség esélyhányadosa a legmagasabb harmadban lévő húgysavszinttel élőkben 12%-kal, a stroke rizikója 22%-kal magasabb a nem hyperurikaemiások egyénekéhez képest.

A Konszenzuszdokumentum ajánlásai

Emelkedett KV-kockázat esetén javasolt a szérumsavszint meghatározása és rendszeres ellenőr-

zése. Hyperurikaemiában keresni kell a háttérben álló okokat és a KV-társbetegségeket. Elsődlegesen életmódváltás, diétás kezelés, társbetegségek esetén a gyógyszeres kezelés módosítása, húgysavcsökkentő hatással is rendelkező szerek, pl. losartan, fenofibrát, SGLT2-gátlók adása javasolt. Ha nem sikerül elérni a célértéket, xantinoxidáz-gátló (XOI)-kezelés mérlegelése szükséges. A kezelés elkezdése mellett szól KV-betegség vagy krónikus vesebetegség jelenléte, vagy (ezek hiányában is) $>480 \mu\text{mol/l}$ szérumsavszint. Elsőként választandó XOI az allopurinol, amelyet 100 mg/nap dózisban kell elindítani, és szükség esetén egy-három havonta 50-100 mg/nap adaggal emelni a vesefunkciótól függően megengedett dózissig. Ha nem hatásos, vagy intolerancia áll fenn, febuxostat javasolt. IIa-ajánlás szerint KV-betegség esetén megfontolandó a $<300 \mu\text{mol/l}$ -es célérték.

A hyperurikaemia szűrésének jelentősége az alapellátásban

Mint azt *dr. Békássy Szabolcs*, országos háziorvosi kollegiális vezető előadásában elmondta, a COVID-19-pandémia idején a kardiometabolikus rizikófaktorok szűrése a háziorvosi gyakorlatban háttérbe szorult. Mivel egyre szélesebb az irodalma annak, hogy az emelkedett húgysavszint is kedvezőtlen a kardiovaszkuláris megbetegedések mortalitása szempontjából, fontos, hogy a hyperurikaemiások betegeket kiszűrésre kerüljenek, és a vizsgálati eredmények értékelését követően megtörténjenek a szükséges beavatkozások is. Az alapellátásban azonban a laborvizsgálatokhoz való hozzáférhetőség rendkívül szűkös, részben a helyi laborok TVK-ja, részben a háziorvosi hatáskör korlátai miatt.

A járvány a laborvizsgálati kérések számát mintegy 20%-kal vetette vissza. A járványt megelőző évben, 2019-ben pl. több mint 4,5 millió koleszterinszint-mérés történt, amely a járvány idején 3,3 millióra csökkent.

Meglepő módon a húgysavszint-mérések száma meghaladja a koleszterinvizsgálatok számát, ugyanis 2019-ben 4,8 millió, 2020-ban 3,6 millió, 2021-ben pedig 3,4 millió húgysavszint-meghatározást végeztek Magyarországon. A probléma tehát nem abból fakad, hogy a háziorvosok ne kérnének elég húgysavszint-meghatározást, inkább arról van szó, hogy az eredmény értékelését követően nem kerül felírásra gyógyszer.

Az egészségpolitika feladata, hogy az alapellátást felvértesse olyan eszközökkel, amelyek a prevenció szolgáltatásában állnak. Jogszabály határozza meg, hogy a praxisközösségben prevenciók rendelést kell biztosítani, ehhez azonban szükség lenne segítő szakemberek, többek között prevenciók nővérek, dietetikusok bevonására, az indikátorrendszer felülvizsgálatára, a háziorvosi praxisok hatáskörének bővítésére. Sajnos a jelenlegi indikátorrendszer még kevésbé áll a kardio-metabolikus rizikófelmérés szolgáltatásában, és nem tud pozitív hatást kifejteni a mindennapi háziorvosi tevékenységre.

Célértékre történő kezelés köszvényben és hyperurikaemiában

A KV-betegségek rossz prognosztikai tényezői között szerepelnek a gyulladásos ízületi betegségek, így a köszvény is – hívta fel a figyelmet a betegség jelentőségére *dr. Kumánovics Gábor*, a PTE Reumatológiai és Immunológiai Klinikájának docense. A köszvény első fázisa a tünetmentes hyperurikaemia, amikor a húgysav még nem csapódott ki, nem okozott gyulladást sem az ízületekben, sem a vesében, és vesekő sem képződött. Ízületi ultrahangvizsgálat azonban már tünetmentes betegekben is kimutat kristályokat. 360 $\mu\text{mol/l}$ húgysavszint alatt 0,1% az esély köszvény kialakulására, de hyperurikaemia esetén ez az érték 0,5%-ra, nagyon magas értékeknél 5% fölé emelkedik.

Vannak betegségek, amelyek mortalitásrizikóját akár másfélszeresére emeli a magas húgysavszint. *Kumánovics tanár úr* arra is felhívta a figyelmet, hogy noha a köszvény esetén inkább férfi betegekre gondolunk, a betegség nőknél is gyakori, és köszvényes nőkben jelentősebb a mortalitásra gyakorolt hatás. A kardiológiai betegségek közül a hyperurikaemia a hipertónia és az ateroszklerotikus betegségek mellett növeli a pitvarfibrilláció valószínűségét, a tartós köszvényes gyulladásos folyamat pedig a trombembóliás események rizikóját is. Kapcsolat mutatható ezen kívül a hyperurikaemia és a makuladegeneráció között is.

A Konszenzusdokumentum ajánlásai szerint az első lépés a húgysavszint mérése, minimum kétszer egymás után, legalább két hét különbséggel; az értékelésnél a fiziko-kémiai definíciót kell figyelembe venni; keresni kell a háttérbetegségeket, valamint a kardiovaszkuláris

és nefrológiai társbetegségeket. Hangsúlyosak az életmódbeli változtatások, amelyek nemcsak diétát, hanem a fizikai aktivitás fokozását is jelentik. Lehet változtatni a meglévő gyógyszeres kezelésen is, mint ahogyan az *Járai professzor* előadásában már elhangzott.

Az EULAR terápiás ajánlásai

Az akut köszvényes arthritis hirtelen, általában a hajnali órákban keletkezik, főként az első lábujjon, de ritkábban polyarthritis formát is ölthet. A roham akár magától is megszűnhet, de egyre rövidebb tünetmentes szakaszokat követően újra és újra visszatér, végül a beteg egy folyamatos gyulladásos állapotba kerül. A gyulladásos komponens mellett (>3 mg/l CRP már KV-rizikót jelent!) természetesen, maga a hyperurikaemia is folyamatosan fennáll, mint kardiovaszkuláris rizikó.

Az EULAR (Európai Reumatológiai Egyesületek Szövetsége) köszvényre vonatkozó terápiás ajánlása kiemeli, hogy az akut köszvényes rohamot azonnal kezelni kell, emellett a húgysavszintcsökkentő terápiát szintén már a diagnózis felállításakor el kell kezdeni. Ennek ellentmondanak az amerikai ajánlások, amelyek szerint a kezelést csak hármaskor megkezdendő, azaz a betegség, nagyon magas húgysavszintek, tophusok, illetve gyakori recidívák esetén kell megkezdni. Az ajánlást arra alapozzák, hogy vizsgálatok szerint 24 beteget kell kezelnünk ahhoz, hogy évente egy köszvényes rohamot meg tudjunk előzni. Az európai és hazai ajánlások azonban nem ezt a szemléletet követik, mivel a kezelésnek nemcsak az a célja, hogy a rohamot megelőzzük, hanem a KV-rizikót is csökkentjük.

Összefoglalásképpen *Kumánovics tanár úr* elmondta: a betegek tájékoztatása után velük közösen kell kialakítani a terápiás célokat; el kell látni őket életmódi tanácsokkal; a gyógyszeres terápiát igazítani kell a vesefunkciókhoz; a célértéket pedig <360 $\mu\text{mol/l}$ -ben kell meghatározni, de tophusos betegekben, illetve magas KV-rizikó esetén érdemes megcélózni a <300 $\mu\text{mol/l}$ értéket.

Akut köszvényes rohamok esetén azonnal el kell indítani gyulladáscsökkentő kezelést, ami lehet colchicin, nem szteroid gyulladásgátló és szteroid, a vesefunkciótól és gasztrointesztinális problémáktól függően. A húgysavcsökkentő terápiát mindenképpen célszerű elkezdni fiatal betegekben, magas húgysavszinteknél és azoknál, akiknek társbetegségeik vannak. A hyperurikaemia és a köszvény tehát gondozást és kezelést igényel, mert az állapot hosszú távon kihat a betegek életére, életminőségére – zárta előadását *Kumánovics tanár úr*.

Vágvölgyi Ágnes

A szelénhiánytól az oxidatív stresszen át a kardiovaszkuláris betegségekig

A szelén- és koenzim Q₁₀-szupplementációt értékelő KiSel-10-vizsgálat eredményei már azok első közlésekor meglepetést okoztak, ráadásul a négy évig tartó étrend-kiegészítés jelentette kardiovaszkuláris előny 12 év után is jelentős. A szelén és a koenzim Q₁₀ oxidatív stresszre, a gyulladás és az öregedés folyamataira gyakorolt hatását megvizsgálva egyre közelebb kerülünk annak megértéséhez, hogy minek köszönhetőek a megdöbbentő klinikai eredmények.

A szelén minden élő sejt működéséhez nélkülözhetetlen nyomelem. A 25 ismert szelenoprotein között vannak erős antioxidánsok, illetve fontos szerepük van az energiatermelésben. Az enzimek optimális működése napi minimum 110 µg szelén bevitelével biztosítható – mivel Európában a talaj szeléntartalma kifejezetten alacsony, a lakosság napi bevitelének felét sem éri el (30-50 µg/nap). Bizonyos állapotok ráadásul tovább növelhetik a szervezet szelén iránti igényét, mint az időskor, a laktáció, alkoholabúzus, nagyobb betegség vagy műtét. A szuboptimális szelénbevitel, a fokozott vaszkuláris oxidatív stressz és az iszkémiás szívbetegség kapcsolata már jó ideje kutatott téma. *Alehagen és munkatársai* egy kisebb (n=668), idősokkal lefolytatott obszervációs vizsgálatban azt találták, hogy a populáció legalacsonyabb szelénbevitellel bíró negyedénél a kardiovaszkuláris (CV) halálozás kockázata 56%-kal magasabb, mint a populáció másik háromnegyedében.

A koenzim Q₁₀ (ubiquinon, Q₁₀) ugyancsak fontos antioxidáns, az elektronszállító láncban, a sejt energiatermelésében kulcsszerepet tölt be. Az aktív formához (ubiquinol) való redukciójához szelén szükséges, míg egyes szeléntartalmú enzimek előállításához a Q₁₀ nélkülözhetetlen. Legmagasabb koncentrációban a nagy energiaigényű szervekben (szív, máj, vese) van jelen, azonban az életkorral endogén képződése csökken, 80 éves korra a myocardiumban a mennyisége kb. felére esik vissza.

Azon kérdés megválaszolására, hogy vajon a szelénhiányos populációban a szelén és a Q₁₀ szupplementációja gyakorol-e bármiféle pozitív hatást a kardiális funkcióra, illetve a CV-mortalitásra, *Alehagen és munkatársai* a svédországi Kinda tartományban 2003-ban elindították a prospektív, randomizált, placebokontrollált KiSel-10-vizsgálatot. 443 idős (70 év fölötti) önkéntest soroltak be véletlenszerűen 1:1 arányban a vizsgálati karokra. A két csoport kiegyensúlyozott volt nemek, életkor, CV-kockázati tényezők, társbetegségek, NYHA-stádiumok és gyógyszerelés szempontjából. Az aktív kar alanyai napi 200 mg Q₁₀-et és 200 µg szelént kaptak 48 hónapon keresztül, a medián követési idő 5,2 év volt.

A vizsgálat legfőbb eredményét 2012 óta jól ismerjük: az aktív karon az elsődleges végpontként meghatározott CV-halálozás 55%-kal alacsonyabb volt (28 esemény/222 fő a place-

bokaron: 12,6%-os mortalitás, illetve 13 esemény/221 fő az aktív karon: 5,9%-os mortalitás; p=0,015). Külön említést érdemel viszont, hogy a túlélési görbék szétválása folytatódott, 10 év követési idő után 49%-kal (20,8% vs. 38,6% volt, HR: 0,51), és még 12 év elteltével is 41%-kal (28,1% vs. 38,7%, HR: 0,59) volt alacsonyabb a CV-halálozás kockázata az évekkorábban szupplementációban részesült karon.

A szívelégtelenség markerének számító NT-proBNP átlagos szintjében 48 hónap elteltével szignifikáns különbséget találtak (214 ng/l vs. 302 ng/l, p=0,014), mivel annak átlagértéke a placebocsoportban megnőtt, míg az aktív karon változatlan maradt. Szignifikáns javulást tapasztaltak a pumpafunkcióban is: az echokardiográfiával értékelt funkciós pontszám az intervenciós időszak végén a kiegészítésben részesülő karon magasabb volt (p=0,03).

Annak pontosabb megértése érdekében, hogy miért ilyen eredményes a szervezet antioxidánsokkal való „feltöltése”, a kutatók a KiSel-10 alcsoportelemzése során megvizsgálták a szupplementáció hatását bizonyos gyulladásos, oxidatív stresszt és öregedést jelző markerekre is. A gyulladásos markerek közül az endothel által expresszált P-szelektin és a CRP szintje az intervenciós időszak végén szignifikánsan alacsonyabb volt az aktív karon. Ugyanez mondható el az oxidatív stresszt jelző copeptinről (a vazopresszin C-terminális része) és az MRproADM-ről (az adrenomedullin prekursor proteinje) is. Megemelkedett viszont az aktívan kezelteknél az IGF-1 szintje, amely egyébként az életkorral, illetve gyulladás esetén csökken. A metabolomikai vizsgálatból az derült ki, hogy az intervenció hatással volt számos antioxidáns hatású, az aminosav- és a zsírsavanyagcserében, illetve az ureaciklusban résztvevő metabolitra, valamint a vizsgált 144-ből 90 mikro-RNS expressziójára is.

A kromoszómák végén elhelyezkedő telomerek megbízhatóan jelzik az öregedést: hosszuk fokozatosan csökken a sejt szaporodásával, de az oxidatív stressz, a krónikus gyulladás is növeli rövidülésük ütemét. A vizsgálatban szignifikáns különbséget (az aktív karon hosszabb telomereket) találtak, tehát úgy tűnik, a szelénbevitel jótékonyan hat a gyulladás és más, életkorral kapcsolatos tényezők által kiváltott telomerrövidülés mérséklésére is.

Koller Zsófia

Jó hír vagy álhír? A KiSel-10-vizsgálat üzenete

Bár az idős svéd lakosság körében végzett KiSel-10-vizsgálatban a koenzim Q₁₀ és a szelén együttes adása markáns kockázatcsökkenést eredményezett a kardiovaszkuláris mortalitásban, a prevenció irányelveibe ezek alkalmazása egyelőre nem került be, és feltehetően a széles szakmai nyilvánosság sem ismeri a szupplementáció potenciális előnyeit. A vizsgálat vezető kutatójával, a Linköpingi Egyetem kardiológus professzorával, *Urban Alehagennel* közel-múltbeli budapesti előadását követően készítettünk interjút.

Ön vezette a KiSel-10-vizsgálatot, amelyben rámutattak, hogy a szelénnel és koenzim Q₁₀-zel végzett étrend-kiegészítés körülbelül 50%-kal csökkentette a kardiovaszkuláris kockázatot. Az eredményeket tíz évvel ezelőtt, 2012-ben publikálták. Hogyan reagált rá a szakmai közvélemény?

Az eredmények számunkra, a munkacsoport számára is igazán megdöbbentőek voltak, így arra számítottunk, hogy azok nagy feltűnést keltenek majd. A reakció viszont éppen ennek ellenkezője volt: néma csönd. Minket igencsak meglepett, sőt, provokált ez a hallgatás. Ez volt az egyik legmotiválóbb hajtóerő kutatócsoportunk számára, hogy további bizonyítékokat szerezzünk, miszerint az első eredmények valóban helytállóak voltak.

Mit gondol, mennyire elfogadott ma a koenzim Q₁₀ és a szelén használata a különböző betegségek megelőzésében és kezelésében?

Ez országonként eltérő lehet, de Skandináviában, úgy vélem, az orvosok többségének annyi ismerete van a szelénről és a koenzim Q₁₀-ról, mint nekem volt a kutatásunkat megelőzően. Ekkor teljesen biztos voltam abban, hogy a szelén és a koenzim Q₁₀ hatása csak egy blöff, és a betegeknek is azt mondtam, hogy ez a helyzet. Időközben aztán át kellett értékelnem a véleményemet. Ma meg vagyok győződve róla, hogy igenis van hatásuk! A legtöbb orvos azonban, aki nem frissítette az ismereteit, még mindig azt mondja a betegeknek: nincs bizonyíték arra, hogy bármilyen kiegészítésnek lenne következménye – pedig ez tévedés.

Hol látja a szelén és a koenzim Q₁₀ szerepét a kardiális funkció fenntartásában, illetve javításában?

Úgy gondoljuk – mivel a bizonyítékok egyértelműen ebbe az irányba mutatnak –, hogy a szupplementáció kifejezetten előnyös a szívelégtelenségben szenvedők számára. Amennyiben valakinél alacsony a szelén és a koenzim Q₁₀ szintje, a gyulladáshoz vezető folyamatok akcelerálódnak, az oxidatív stressz fokozódik, ez a két tényező pedig felgyorsítja a szívelégtelenség progresszióját. A másik szempont az, hogy a szelén és a koenzim Q₁₀ a sejten belül energiát szállít két fő szereplője. Arra pedig ugyancsak bizonyítékunk van, hogy a szívelégtelen betegek szívében minden sejt energiahiányos állapotban van. Tehát meg vagyunk győződve arról, hogy a szívelégtelenségben szenvedők a szelén és a koenzim Q₁₀ alkalmazásával csak nyerhetnek.

A vizsgálatukba idős populáció került beválogatásra. Mit gondol, milyen életkortól javasolható a kardiovaszkuláris prevenció a szóban forgó vegyületekkel?

Gyakran felteszik nekem ezt a kérdést. Számomra ez a dilemma inkább filozófiai természetű: mikor kezdjük el a félrebillent egyensúlyt kiigazítani, hogy újra egyensúlyba kerüljünk? Erre így biztosan nem tudok konkrét választ adni. A benyomásom az, hogy természetesen a lehető leghamarabb el kell kezdenünk az egyensúly helyreállítását. Ugyanakkor csak egy tanulmányból származó tudományos bizonyítékunk van erre, ez pedig a mi saját vizsgálatunk, amelyben, ahogy említette, a szupplementációt idős populációnak adtuk.

A KiSel-10-vizsgálat több alcsoportelemzését is bemutatták. Mik voltak ezekben a legfontosabb megállapítások?

A legfontosabb számunkra az volt, hogy némi magyarázatot találtunk az eredeti publikációnk legmeglepőbb eredményeire, miszerint csökkenthetjük a szív- és érrendszeri halálozást, javíthatjuk a szív működését és csökkenthetjük az NT-proBNP szintézisét. Azt találtuk, hogy képesek voltunk csökkenteni a gyulladáshoz vezető oxidatív stresszt, befolyásolni tudtuk az endothel-diszfunkciót, a mikro-RNS-expressziót, és számos egyéb dolgot, például a sejttöredést, amelyhez egyébként az alacsony szelén- és koenzim Q₁₀-szintből adódó folyamatok felgyorsulása vezet. Tehát – legalábbis részben – magyarázatot kaptunk arra, minek köszönhetjük a megdöbbentő klinikai eredményeket.

A mai előadásának címe a következő volt:

A szelén és a koenzim Q₁₀ szerepe a kardiovaszkuláris egészségben: jó hír vagy álhír? Mi a konklúzió ezzel kapcsolatban?

Igyekeztem olyan kifejezést használni, amely kellően modern napjainkban. Ahogy említettem is korábban, én is azon doktorok közé tartoztam, akik arról tájékoztatták a betegeiket, hogy mindez álhír. Nem is sejtettem akkor, mennyire nem volt igazam. A címmel most arra akartam rámutatni, hogy tényleges bizonyítékkal rendelkezünk, szilárd talajon állunk, amikor azt állítjuk, képesek vagyunk pozitív irányba befolyásolni a kardiovaszkuláris rendszer egészségét azoknál, akiknél a szelén szintje alacsony – ez pedig Európában mindenkire igaz.

Koller Zsófia

Európában a Jardiance® (empagliflozin) az első és jelenleg egyetlen engedélyezett készítmény a tünetes krónikus szívelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek kezelésére, az ejekciós frakciótól függetlenül

- Az áttörést hozó engedélyezés kiterjeszti a Jardiance® jelenlegi indikációs körét, amely ezentúl kiterjed a megtartott ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben (HFpEF) szenvedő felnőtt betegekre is, akik egy olyan, nem megfelelő ellátásban részesülő betegpopulációt képviselnek Európában, akik számára korábban nem volt elérhető engedélyezett kezelés.
- Az európai forgalomba hozatali engedély előzménye az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (Food and Drug Administration, FDA) által 2022. február 24-én kiadott engedély volt.

Az Európai Bizottság (EC) forgalomba hozatali engedélyt adott a Jardiance®-nak (empagliflozin) a tünetes krónikus szívelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek kezelésére – jelentették be a Boehringer Ingelheim és az Eli Lilly and Company vállalatok (1). A ma megszerzett, mérföldkő jelentőségű engedélynek köszönhetően a Jardiance lett az első és jelenleg egyedüli engedélyezett készítmény a tünetes krónikus szívelégtelenségben szenvedő összes felnőtt beteg számára, amely a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) teljes spektrumában adható, mind a csökkent (HFpEF), mind a megtartott ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben (HFpEF) szenvedő betegeknél.

A szívelégtelenség több mint 15 millió európai embert érinthet, és évente közel 2 millió kórházi felvételt eredményez (2). Ezen betegek körülbelül fele HFpEF-fel él (3), amelyet a legnagyobb kielégítetlen igényként aposztrofáltak a kardiovaszkuláris gyógyászat terén a betegség prevalenciája, kedvezőtlen kimenetelei és a kezelési lehetőségek eddigi hiánya miatt (4, 5).

„Bevételek szerint több mint 60 millió ember él szívelégtelenséggel világszerte. Ez az összetett kór állapot igen gyakran elsősorban hatást gyakorol az életminőségre: fizikailag, érzelmi és anyagilag is sújtja a már nem munkaképes embereket” – nyilatkozta Neil Johnson, a Global Heart Hub ügyvezető igazgatója. „A tény, hogy olyan új kezelési lehetőségek születtek egy ezidáig nem megfelelő ellátásban részesülő betegpopuláció számára, amelyek javíthatják a kimeneteleket és csökkenthetik a kórházi felvételek számát, egy nagyszerű hír a betegek számára. Az új és a fejlesztés alatt álló készítmények életminőségre gyakorolt hatását nem lehet eléggé hangsúlyozni sem a beteg, sem a gondozó szempontjából, mivel azok reményt és vigaszt nyújtanak abban a tekintetben, hogy a szívelégtelenség kezelhető. Ennek pedig mérhetetlenül kedvező hatása van az általános mentális egészségre és jóllétre azáltal, hogy csökkenti a szorongást, stresszt és aggodást.”

Az engedély kiadása az áttörést jelentő EMPEROR-Preserved® III. fázisú vizsgálat eredményein alapul, amelyben a naponta egyszer 10 mg-os empagliflozindózis placebóval összehasonlított hatását tanulmányozták, mindkét készítményt a standard kezelés mellett alkalmazva, 5988 40% feletti LVEF-fel rendelkező, szívelégtelenségben szenvedő felnőtt betegnél (6). A vizsgálatban az empagliflozin 21%-os relatív kockázatcsökkentést (3,3%-os abszolút kockázatcsökkentés, HR=0,79, 95%-os CI: 0,69–0,90) mutatott a kardiovaszkuláris halálozás vagy a szívelégtelenség miatti kórházi ke-

zelés összetett elsődleges végpontja tekintetében. Az észlelt előny független volt az ejekciós frakciótól vagy a diabétesz fennállásától (6). Az empagliflozin alkalmazását korábban már engedélyezték a szimptomatikus krónikus HFpEF-ben szenvedő felnőtt páciensek kezelésére.

„A ma megkapott európai engedély több millió, szívelégtelenséggel élő európai ember számára írja át a standard kezelés fogalmát” – fogalmazott dr. Waheed Jamal, vezérigazgató-helyettes, a Boehringer Ingelheim kardiometabolikus orvosi üzletágának igazgatója. „Történelmet írunk az első és egyedülként engedéllyel rendelkező olyan készítmény birtokosaként, amelynek az alkalmazása szignifikáns klinikai előnyökkel járt a szívelégtelenségben szenvedő felnőtt betegeknél, változatos bal kamrai ejekciós frakció mellett. Ez az engedély újfent megerősíti a tényt, hogy az empagliflozin megváltoztathatja a krónikus szívelégtelenséggel élő felnőtt betegek életét, és ebben a Boehringer Ingelheim, valamint a Lilly vállalatok ezen a szakterületen felépített vezető szerepű örökségére alapoz.”

„El vagyunk ragadtatva az EC döntésétől, amelyben nem sokkal az amerikai FDA-tól kapott engedély megadását követően engedélyezték az empagliflozin alkalmazását a tünetes krónikus szívelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek részére adandó első és egyetlen készítményként” – mondta dr. Jeff Emmick, PhD, a Lilly vállalat termékfejlesztésért felelős igazgatóhelyettese. „Ez egy lényeges előrelépés azon erőfeszítéseink terén, amelyek során a különböző kardio-renális-metabolikus betegségekkel élő emberek számára igyekszünk újabb kezelési lehetőségeket kifejleszteni. Továbbra is kutatjuk az empagliflozin hatását, hogy hogyan javítja a kimeneteleket ezekben a kór állapotokban, és nagy várakozással tekintünk az EMPA-KIDNEY-vizsgálat közelgő eredményei elé, ebben a vizsgálatban ugyanis az empagliflozinnak a krónikus vesebetegség kezelésében megfigyelhető hatását kutatják.”

Az EMPEROR-Preserved-vizsgálat az EMPOWER klinikai vizsgálati program részét képezi. Jelenleg ez a legátfogóbb és legszélesebb körű vizsgálati program az SGLT2-inhibitorok vonatkozásában, amelyben a szív-, vese- és anyagcseré-betegségek széles spektrumába tartozó betegségekkel élő pácienseknél tanulmányozzák az empagliflozin hatását.

Irodalom

1. Jardiance | European Medicines Agency (europa.eu) Health Policy Partnership.
2. Heart failure policy and practice in Europe. Available at: <https://www.healthpolicypartnership.com/app/uploads/Heart-failure-policy-and-practice-in-Europe.pdf> Accessed: February 2022.
3. Andersen MJ, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction: current understandings and challenges. *Curr Cardiol Rep* 2014 Jul;16(7):501.
4. Butler J, Fonarow G, Zile M, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: Current State and Future Directions. *JACC Heart Fail* 2014 Apr;2(2):97–112.
5. Shah SJ, Borlaug B, Kitzman D, et al. Research priorities for heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2020;141:1001–26.
6. Anker S, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021;10,1056/NEJMoa2107038.



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, háziorvostan, 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: 2022. július 25.

A 2021-BEN PUBLIKÁLT ÚJ ESC-IRÁNYELV KRÓNIKUS SZÍVELÉGTELENSÉG DIAGNÓZISÁRA ÉS KEZELÉSÉRE VONATKOZÓ AJÁNLÁSAI – MAJOROS ZSUZSANNA

1. Mely gyógyszercsoport nem tartozik a csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség elsővonalbeli kezeléséhez?

A: Béta-blokkolók.

B: ACE-inhibitorok/ARNI vegyületek.

C: Mineralokortikoidreceptor-antagonisták.

D: SGLT-2 gátlók.

E: Diuretikumok.

2. Melyik állítás hamis?

A: Az SGLT-2 gátlók a csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFrEF) kezelésében elsővonalbeli (minden beteg számára javasolt) gyógyszerek.

B: Az SGLT-2 gátlók alkalmazása HFrEF-ben csak a diabéteszes betegek körében javasolt.

C: Az SGLT-2 gátlók HFrEF-ben jól tolerálható gyógyszerek, mert kevésbé okoznak hipotóniát.

D: Az SGLT-2 gátlók glükózuriát okoznak.

3. Mikor javasolt primer prevenció ICD beültetése?

A: Tünetes (NYHA II–III. funkcionális stádium) szívelégtelenségben.

B: Legalább három hónapos optimalizált gyógyszeres kezelést követően.

C: 35% alatti bal kamrai ejekciós frakció esetében.

D: Ha a várható túlélés jó funkcionális állapot mellett az egy évet meghaladja.

E: Mindegyik esetben.

F: Egyik esetben sem.

Az SGLT-2 INHIBITOROK ALKALMAZÁSA SZÍVELÉGTELENSÉGBEN SZENVEDŐ VAGY NAGY KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓVAL RENDELKEZŐ BETEGEKNÉL – MERKEL ÉPERKE DÓRA

4. Az SGLT-2 gátlók közül melyik hatóanyagra van evidencia a megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelen betegek (HFpEF) kezelésére?

A: Dapagliflozin.

B: Empagliflozin.

C: Canagliflozin.

5. Melyik állítás hamis?

A: A szívelégtelenség kezelésére, akár a többi evidence-based gyógyszerénél, az SGLT-2 gátlók bevezetésénél is szükséges a dózis feltitrálása.

B: Összmortalitást szignifikánsan csökkentő hatást, a csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelen betegeknek (HFrEF) csak dapagliflozin esetében sikerült bizonyítani.

C: Az SGLT-2 gátlókkal végzett randomizált kontrollált vizsgálatok egybehangzóan igazolták a szívelégtelenség miatti hospitalizáció rizikójának csökkenését.

**A VÉRNYOMÁSCSÖKKENTÉS ÚJ FEJEZETE:
A TIAZIDTÍPUSÚ ÉS A TIAZIDSZERŰ DIURETIKUMOK
ELKÜLÖNÍTÉSE – NAGY VIKTOR**

6. Mi az előnye az indapamid SR készítménynek az indapamid IR készítménnyel szemben?

- A:** Nincs előnye.
- B:** Kisebb vérnyomás-variabilitás és kevesebb mellékhatás.
- C:** Gyorsabban érheti el a maximális plazmakoncentrációt.
- D:** A hatóanyag felezési ideje 18 órára csökken.

7. Mivel egyezik meg 1,5 mg indapamid retard vérnyomáscsökkentő hatása?

- A:** 6,25 mg hydrochlorothiaziddal.
- B:** 12,5 mg hydrochlorothiaziddal.
- C:** 25 mg hydrochlorothiaziddal.
- D:** 100 mg hydrochlorothiaziddal.

8. A randomizált, kontrollált gyógyszer tanulmányok eredményei szerint melyik igaz az indapamidra?

- A:** Csökkenti a proteinuriát.
- B:** Csökkenti a bal kamrai hipertrófiát.
- C:** Csökkenti a szélütés kockázatát.
- D:** Mindhárom válasz igaz.

**A SZÍVAMYLOIDOSIS DIAGNOSZTIKÁJÁNAK ÉS
TERÁPIÁJÁNAK AKTUALITÁSAI – TAKÁCS HEDVIG**

9. Az alábbiak közül mely esetben mondható ki az ATTR cardiomyopathia diagnózisa közel 100%-os biztonsággal?

- A:** Szcintigráfias vizsgálattal grade 1 halmozás a szívben, negatív hematológiai vizsgálatok.
- B:** Szcintigráfias vizsgálattal grade 2 halmozás a szívben, sem a szérumból, sem a vizeletből nem mutatható ki immunglobulin könnyűlánc.

C: Szcintigráfias vizsgálattal grade 2 halmozás, jellemző kép szív MR-rel.

D: Szcintigráfias vizsgálattal grade 1 halmozás a szívben, extracardialis biopszia AL-amyloidosisra negatív.

10. Milyen speciális terápiás megfontolásokat kell figyelembe venni szívamyloidosisos beteg esetén?

- A:** Euvolaemiára való törekvés, a kacsdiuretikumok és az MRA megfontolt alkalmazása az elsőként választandó.
- B:** Nincs speciális megfontolás, a legfrissebb szívelégtelenség-irányelvek szerinti gyógyszeres terápia adható.
- C:** Pitvarfibrilláció esetén frekvenciakontrollra béta-blokkolót és digoxint is alkalmazhatunk.
- D:** Diagnosztizált esetekben primer profilaktikus ICD-beültetés szükséges.

**ADHERENCIA A PSZICHOSZOCIÁLIS TÉNYEZŐK
TÜKRÉBEN: TÁMOGATÁSI LEHETŐSÉGEK
A SZÍVELÉGTÉLENSÉGTŐL A SZÍVTRANSZPLANTÁCIÓIG –
ASSABINY ALEXANDRA**

11. Melyek a WHO Multidimenzionális Adherencia Modell komponensei?

- A:** Szocioökonómiai faktorok.
- B:** Az ellátórendszerrel függő faktorok.
- C:** Betegfüggő faktorok.
- D:** Mindegyik.

12. Hány százalékra tehető a gyógyszeres kezeléssel való együttműködés hiánya a szívelégtelen populációban?

- A:** <1%.
- B:** Kb. 10%.
- C:** 50-66%.
- D:** 100%.



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 szaktekinetelyekkel,
- videotudósítások belföldi és külföldi kongresszusokról,
- szakmai hírek, aktuális események

www.kardiologiaonline.hu