

Cardiologia Hungarica

Alapította/Founded by: *Ghyyczy Kálmán dr.*
Főszerkesztő/Editor-in-Chief: *Kiss Róbert Gábor prof. dr. PhD, FESC, FACC* (Észak-Pesti Centrumkórház, Honvédkórház, Budapest)
Főszerkesztő-helyettes/Associate Editor: *Papp Zoltán prof. dr. PhD, DSc* (DE Klinikai Központ, Debrecen),
Andrássy Péter dr. PhD, med. habil. (Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Centrum, Szeged)
Szerkesztőségi titkár/Editor secretary: *Kupó Péter dr. PhD* (Pécsi Tudományegyetem, Szívgyógyászati Klinika, Elektrofiziológiai munkacsoport, Pécs)
Szerkesztőség címe/Address: Promenade Medical Communications, 1037 Budapest, Montevideo u. 7. cardhung.editor@promenade.hu

Szerkesztőbizottság/Editorial board

Ablonczy László dr. (Gottsegen György, Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Budapest)
Andrássy Péter dr. PhD (Bajcsy-Zsilinszky Endre Kórház, Budapest)
Apor Astrid dr. (SE, VSZÉK, Budapest)
Aradi Dániel dr. PhD (SE, VSZÉK, Budapest)
Ágoston Gergely dr. PhD (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Angiológiai Részleg, Szeged)
Barta Judit dr. PhD (DE Klinikai Központ, Debrecen)
Babik Barna prof. dr. PhD (SZTE, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet, Szeged)
Becker Dávid prof. dr. PhD, FESC (SE, VSZÉK, Budapest)
Benczúr Béla dr. (Tolna Megyei Balassa János Okt. kórház, Szekszárd)
Bencsik Péter dr. PhD (SZTE, Farmakológiai és Farmakoterápiás Int., Szeged)
Clemens Marcell dr. PhD (DE Klinikai Központ, Debrecen)
Csanádi Zoltán prof. dr. PhD, DSc, FESC, FACC (DE Klinikai Központ, Debrecen)
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)
Forster Tamás prof. dr. DSc, FESC, FACC, FAHA (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Szeged)
Gellér László prof. dr. PhD, FESC, FEHRA (SE, VSZÉK, Budapest)
Habon Tamás dr. PhD, FESC, FHFA (PTE, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógy. Klinika, Pécs),
Jambrik Zoltán dr. PhD (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Invazív Kardiológiai Részleg, Szeged)
Kancz Sándor dr. (Gottsegen György, Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Budapest)
Kerkovits András dr. (Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház, Budapest)
Kohári Mária dr. PhD (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Szeged)
Komócsi András prof. dr. PhD, DSc (PTE ÁOK, Szívgyógyászati Klinika, Pécs)
Kőszegi Zsolt dr. PhD, FESC (DE Klinikai Központ, Debrecen)
Lupkovich 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. (SE, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest)
Nagy Lajos prof. dr. PhD (Markusovszky Oktatókórház, Szombathely)
Nyolczas Noémi dr. PhD, FESC (Gottsegen György, Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Budapest)
Pálínkás Attila dr. PhD (Csongrád Megyei Ellátó Központ, Hódmezővásárhely)
Pap Róbert dr. PhD (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Elektrofiziológiai Részleg, Szeged)
Radovits Tamás dr. PhD, FESC (SE, VSZÉK, Budapest)
Ruzsa Zoltán dr. PhD, FESC (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Invazív Kardiológiai Részleg, Szeged)
Sághy László dr. PhD (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Elektrofiziológiai Részleg, Szeged)
Szili-Török Tamás, dr. PhD. med. habil. (SZTE Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Centrum)
Szűcsboros Tamás dr. (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Invazív Kardiológiai Részleg, Szeged)
Tomcsányi János prof. dr. PhD (Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest)
Tóth Kálmán prof. dr. PhD, DSc, FACC, FESC (PTE, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs)
Varga Albert prof. dr. PhD, FESC (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Szeged)
Vágó Hajnalka dr. PhD, FESC (SE, VSZÉK, Budapest)
Varró András prof. dr. PhD, DSc (SZTE, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Szeged)
Vértés András dr., FESC (Szt. István Kórház, Budapest)
Zima Endre prof. dr. PhD, FESC, FEHRA, FACCA (SE, VSZÉK, Budapest)

Nemzetközi Tanácsadó Testület/ International Advisory Board

Anastazija Stojšić-Milosavljević prof. dr. PhD (Újvidék, Szerbia), *Benedek Teodóra prof. dr. PhD* (Marosvásárhely, Románia), *Benedek Imre MD* (Marosvásárhely, Románia), *Kutyifa Valentina dr. PhD, FHRS, FESC, FACC* (University of Rochester, USA), *Eugenio Picano MD, PhD* (Pisa, Olaszország), *George J. Klein MD, FRCPC, FCAHNS* (London, 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, FESC*
Alelnökök/Vice Presidents: *Habon Tamás dr. PhD, FESC, FHFA* (belügyi), *Papp Zoltán prof. dr. PhD, DSc.* (külsügyi)
Titkár/Secretary (Budapest): *Vágó Hajnalka dr. PhD, FESC*
Titkár/Secretary (Vidék/country): *Ruzsa Zoltán dr. PhD, FESC*
Jegyző/Notary: *Zima Endre dr. PhD, FESC, FEHRA, FACCA*
Ellenőr/Controller: *Nyolczas Noémi dr. PhD, FESC*
MKT Ifjúsági Bizottság elnöke/President of Youth Committee: *Takács Hedvig dr.*
Határn Túli Magyar Kardiológusok Szekciójá/ Section of Cross-border Hungarian Cardiologists: *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, FACC
A KIEMELT MUNKACSOPORTOK VEZETŐI/LEADERS OF PRIORITY WORKING GROUPS
Aritmia és Pacemaker Munkacsoport/Arrhythmia and Pacemaker Working Group: *Földesi Csaba dr.*
Intervenció Kardiológia Munkacsoport/Interventional Cardiology Working Group: *Aradi Dániel dr.*
Kardiovaszkuláris Képző Munkacsoport/Cardiovascular Imaging Working Group: *Vágó Hajnalka dr., FESC*
Kardiovaszkuláris Prevenziós és Rehabilitációs Munkacsoport/ Working Group on Cardiovascular Prevention and Rehabilitation:
Vértés András dr., FESC
Szívelégtelenség és Szívizombetegségek Munkacsoport/Working Group on Heart Failure and Myocardial Disease: *Borbély Attila dr.*
Transzlációs Kardiovaszkuláris Kutatások Munkacsoport/ Translational Cardiovascular Research Working Group:
Baczkó István prof. dr.

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 főtítkára (ex officio), prof. dr. Kiss Róbert Gábor, a CH főszerkesztője (ex officio), prof. Maurovich Horvat Pál, prof. 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: recepicio@promenade.hu
Salesmanager: *Jenován Zsuzsanna,*
jenovan.zsuzsanna@promenade.hu, +36-70 600-0821
Tördelőszerkesztő/Layout editor: *Kónya Erika,* konya.erika@promenade.hu
Nyomás/Press: Pharma Press Nyomdaipari Kft.
Felelős vezető/Publisher: *Fabók Dávid*
Megjelenés: kéthavonta, 3000 példányban.
Terjesztés/Published: 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: 16 800 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.
©2023 Rosegger Kft. Minden jog fenntartva. All rights reserved.
HU ISSN 0133-5596

Bevezető	414	Merre tart a hazai experimentális kardiológia? Baczkó István, Papp Zoltán	
Current opinion	419	The year in cardiovascular medicine 2022: the top 10 papers in acute cardiac care and ischaemic heart disease Susanna Price, Juan Carlos Kaski, Rasha Al-Lamee, William E Boden, Kurt Huber, Jason N Katz, Konstantin Krychtiuk	
Összefoglaló közlemény	419	Proaritmias gyógyszer mellékhatások vizsgálata transzgenikus hosszú QT-szindrómás nyúlmodellek segítségével Evaluation of proarrhythmic drug adverse effects using transgenic rabbit models of long QT syndrome Hornyik Tibor, Husti Zoltán, Baczkó István	
Eredeti közlemény	436	Fokozott aritmiaérzékenységgel társuló kamrai szívizom-remodelling vizsgálata sportszív nagyállatmodellben Ventricular myocardial remodeling associated with increased arrhythmia sensitivity in a large animal athlete's heart model Pintér Jenő Antal, Polyák Alexandra, Varró András, Farkas S Attila, Baczkó István, Topal Leila	
	446	TRPM4-ioncsatornák vizsgálatának farmakológiai lehetőségei Pharmacological possibilities of testing TRPM4 ion channels Dienes Csaba Bálint, Kovács Zsigmond Máté, Óvári József, Szentandrassy Norbert	
	451	Piroptózis, PANOptózis és ferroptózis a szív iszkémia/reperfúziós károsodásában Pyroptosis, PANOptosis and ferroptosis in cardiac ischaemia/reperfusion injury Pipicz Márton, Demjén Virág, Csonka Csaba, Csont Tamás	
	459	Mátrix-metalloproteináz-2-gátlás kardioprotektív szerepe a miokardiális iszkémia/reperfúziós károsodásban: preklinikai és klinikai adatok The cardioprotective role of matrix metalloproteinase-2 inhibition in myocardial ischemia/reperfusion injury: preclinical and clinical data Kiss Krisztina, Bencsik Péter	
Összefoglaló közlemények	468	Triptofán-származékok, mint lehetséges biomarkerek és terápiás célpontok egyes kardiovaszkuláris megbetegedésekben Tryptophan metabolites as potential biomarkers and therapeutic targets in certain cardiovascular diseases Nógrádi-Halmi Dóra, Erdélyi-Furka Barbara, Gáspár Renáta, Csont Tamás	
	476	A kardiális miozinaktivátorok klinikai alkalmazhatósága a preklinikai vizsgálatok tükrében Clinical applications of cardiac myosin activators in the light of preclinical studies Ráduly Arnold Péter, Sárkány Fruzsina, Kovács Máté Balázs, Juhász Béla, Horváth Balázs, Szentandrassy Norbert, Nánási Péter Pál, Édes István, Csanádi Zoltán, Tóth Attila, Papp Zoltán, Priksz Dániel, Borbély Attila	
	484	A rendszeres testedzés hatására kialakuló kardiális változások dinamikája Dynamics of exercise training and detraining induced cardiac adaptations Oláh Attila, Sayour Alex Ali, Ruppert Mihály, Barta Bálint András, Bottlik Olívia, Merkely Béla, Kovács Attila, Radovits Tamás	
Bemutatók egy EKG-t	490	Mintha egy pillanatra meghalnék... "It's like dying for a moment..." Wilisicz Ticián, Körömi Zsolt	
	491	A kardiovaszkuláris esemény utáni betegek irányelvek szerinti lipidcsökkentő kezelésének lehetőségei Magyarországon 2023-ban: a fixkombináció prioritása Possibilities of guideline directed lipid-lowering treatment in patients after a cardiovascular event in Hungary in 2023–2024 – the priority of the fix dose combination Márk László, Nagy Mária, Papp Viola	
Összefoglaló közlemények	497	Az ST-elevációval járó szívinfarktusos betegek ellátásának és prognózisának hosszú távú vizsgálata a Nemzeti Szívinfarktus Regiszter adatbázisában Examination of the long-term care and prognosis of patients with ST-elevation myocardial infarction in the Hungarian Myocardial Infarction Registry Jánosi András, Ferenci Tamás, Piróth Zsolt, Andréka Péter	
	502	Az új jelszó a csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség bázisterápiájában: ASAP! The new slogan in the baseline pharmacological therapy of heart failure with reduced ejection fraction: ASAP! Kovács Árpád	
	507	Biomarkerek jelentősége a szívelégtelenség diagnózisa és gondozása szempontjából az ESC ajánlásainak frissítésével Relevance of biomarkers for diagnosis and care of heart failure by updating ESC recommendations Tomcsányi János	
In memoriam			513
Beszámolók			514
Akkreditált továbbképző tanfolyam			530

Merre tart a hazai experimentális kardiológia?

Kedves Olvasó!

A magyarországi kísérletes kardiovaszkuláris kutatás sok évtizede szerves részét képezi a kardiológiai szakmának. A kutatómunkát modell-rendszerek felhasználásával támogató erőfeszítések hazánk számos tudományos műhelyében nyomon követhetők. Az MKT éves balatonfüredi kongresszusán az experimentális szekció előadásait jelentős érdeklődés övezi. A konkrét kutatási kérdések döntő többségükben a klinikai gyakorlathoz kapcsolódnak, a kardiológiai betegellátás javításának céljával fogalmazódnak meg, mai szóhasználattal élve translációs jelleget öltenek. Ezzel összhangban változott meg az MKT kísérletes kardiológiai tevékenységét koordináló Experimentális Munkacsoport neve Transzlációs Kardiovaszkuláris Kutatások Munkacsoportra.

A *Cardiologia Hungarica* jelen számában az olvasó bepillantást nyerhet azokba a kérdéskörökbe, amelyek hazánkban a kísérletes kardiológusokat jelenleg foglalkoztatják. Az egyes laboratóriumokban zajló kutatások sokszor eltérő módszerekkel és konkrét kérdésfeltevésekkel jellemezhetőek, de többnyire egymást kiegészítve, egymást támogatva valósulnak meg. *Hornyik Tibor és munkatársai* olyan, genetikailag módosított állatmodelleken végzett kutatási eredményeket foglalnak össze, amelyek számos szempontból világosabbá teszik a hosszú QT-szindróma kapcsán felmerülő fokozott ritmuszavar-hajlamot. Összefoglaló közleményük középpontjában a kamrai szívizomsejtek repolarizációját biztosító ionáramok, és az úgynevezett repolarizációs tartalék áll, amelyek kóros változásai gyógyszerbiztonsági szempontból is jelentőséggel bírnak. Ugyancsak a szegedi celluláris elektrofiziológusok munkáját dicséri *Pintér Jenő és munkatársainak* eredeti közleménye, amelyben jelentős translációs értékkel bíró nagyállat modellt használva, az intenzív sporttevékenység hatására létrejövő, aritmogén strukturális és funkcionális szívizom-átépülés létrejöttét vizsgálják. Izgalmas kísérleteik azért is figyelemre méltóak, mert nagy valószínűséggel hasonló elektrofiziológiai változások történhetnek a humán állóképességi élsportolók szívizomzatában is. A szívizomsejtek elektrofiziológiai tulajdonságainak vizsgálata nagy múltra tekint vissza a debreceni kísérletes kardiológiai műhelyben is. *Dienes Csaba és munkatársai* közleménye az utóbbi időben egyre nagyobb érdeklődéssel övezett TRPM4 ioncsatornáról nyújt áttekintést. A TRPM4 ioncsatornák megnyílását többek között az intracelluláris Ca^{2+} -ionkoncentráció növekedése idézi elő, a megnyílás hatására membrán depolarizáció jön létre. A TRPM4 nem szelektív kation csatorna szerepet játszhat az iszkémiás-reperfúziós szöveti károsodásban, veleszületett vezetési zavarokban, *Brugada-szindrómában*, de a szív hipertrofiás átalakulásában is. *Pipicz Márton és munkatársai* közleményükben a szív iszkémiás/reperfúziós károsodásában sejthalálhoz vezető kórfolyamatok összetett jellegére hívják fel a figyelmet. Leírásukban a jobban ismert apoptotikus és nekrotikus folyamatokon kívül olyan sejthalál formákat is bemutatnak, mint a piroptózis, a PANoptózis és a ferroptózis. A szív iszkémiás/reperfúziós károsodása

kapcsán korábban több fehérjebontó enzim kórosan fokozott aktivitását is felvetették. Az is felmerült, hogy ezen enzimek gátlása segíthet az iszkémiás szívbetegség gyógyításában. *Kiss Krisztina és munkatársai* a mátrix-metalloproteinázok gátló szereivel kapcsolatosan nyert eddigi tapasztalatokról nyújt összefoglalást. *Nógrádi-Halmi Dóra és munkatársai* érdeklődésének középpontjában szintén az iszkémiás szívbetegség áll. Megközelítésük azokra a kóros útra terelődő anyagcsere-folyamatokra koncentrálnak, amelyek a triptofán aminosav lebontása útján, úgynevezett kinurenin származékokat eredményeznek. Nem zárható ki, hogy a kinureninekre a jövőben, mint biomarkerekre, illetve egyes kardiovaszkuláris kórképekben terápiás célpontokként is tekinthetünk. A szívizom diszfunkciójának közvetlen javítása *Ráduly Arnold Péter és munkatársainak* kutatási területe. Preklinikai jellegű vizsgálataik visszafogott optimizmusra intenek a miozin-aktivátorokként megismert mecarnit mecarbil és danicarnit molekulák esetleges klinikai bevezetése kapcsán, mert megítélésük szerint a vegyületcsoport diasztolés funkciót korlátozó tulajdonságokkal is bír. A szívizom funkciója a rendszeres intenzív fizikai aktivitással is fokozható. *Oláh Attila és munkatársai* a rendszeres edzés által kiváltott kardiális adaptáció kialakulását és a sportolás felfüggesztését követő adaptív lépések visszafejlődését tárgyalják. Megállapításuk szerint az edzés kapcsán kialakuló szívizomfunkció-javulás megelőzi a morfológiai és elektromos változásokat. Az eredmények azt sugallják, hogy a szívfunkciót és a szisztémás keringést érintő változások eltérő kinetikával, de egymással összefüggésben változnak.

A röviden vázolt témák hűen illusztrálják a hazai kísérletes kardiológia gyakorlat orientált, vagyis translációs szemléletű aktivitását. Bízunk benne, hogy a közlemények számos – a gyakorlat számára is hasznosítható információval – fogják gazdagítani az olvasót. Köszönjük az egyetemi centrumokban működő kutatóműhelyeknek, a szerzőknek, a bírálóknak, és a kiadónak, hogy ez az experimentális karakterű lapszám megszülethetett.



Dr. Baczkó István
egyetemi tanár,
az MKT Transzlációs
Kardiovaszkuláris
Kutatások Munkacsoport
vezetője



Dr. Papp Zoltán
egyetemi tanár,
az MKT Transzlációs
Kardiovaszkuláris
Kutatások Munkacsoport
vezetőségi tagja,
az MKT külügyi alelnöke

The year in cardiovascular medicine 2022: the top 10 papers in acute cardiac care and ischaemic heart disease

Susanna Price^{1*#}, Juan Carlos Kaski^{2#}, Rasha Al-Lamee³, William E Boden⁴, Kurt Huber⁵, Jason N Katz⁶, Konstantin Krychtiuk^{7,8}

¹Royal Brompton & Harefield Hospitals, Guys' and St Thomas' NHS Foundation Trust and National Heart & Lung Institute, Imperial College, Sydney St, London SW3 6NP, UK; ²Molecular and Clinical Science Research Institute, St George's, University of London, London, UK; ³National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK; ⁴VA Boston Healthcare System, Boston University School of Medicine and Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ⁵Department of Cardiology and Intensive Care Medicine, Clinic Ottakring and Sigmund Freud University, Medical School, Vienna, Austria; ⁶Cardiac Intensive Care Unit, Duke University, Durham, NC, USA; ⁷Duke Clinical Research Institute, Durham, NC, USA; and ⁸Department of Internal Medicine II – Division of Cardiology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

*Corresponding author:

E-mail: s.price@rbht.nhs.uk

#The first two authors are joint first authors.

The papers discussed herein provide data that may influence future research and the management of ischaemic heart disease patients and those requiring acute cardiac care (see *Graphical Abstract*).

Redefining critical illness and new approaches to blinding and randomization of patients

The COVID-19 pandemic profoundly changed approaches to critical illness research. A paper (1) from global leaders in critical care suggests moving the research focus from the traditional syndrome-based framework towards understanding and addressing the underlying biology/pathophysiology of critical illness and embracing the concept of precision-medicine. Learning from oncology/cardiovascular medicine, the author's further highlight both that different insults can generate shared biological abnormalities and different patients may respond differently to injury. Moreover, the authors proposed the integration of biological char-

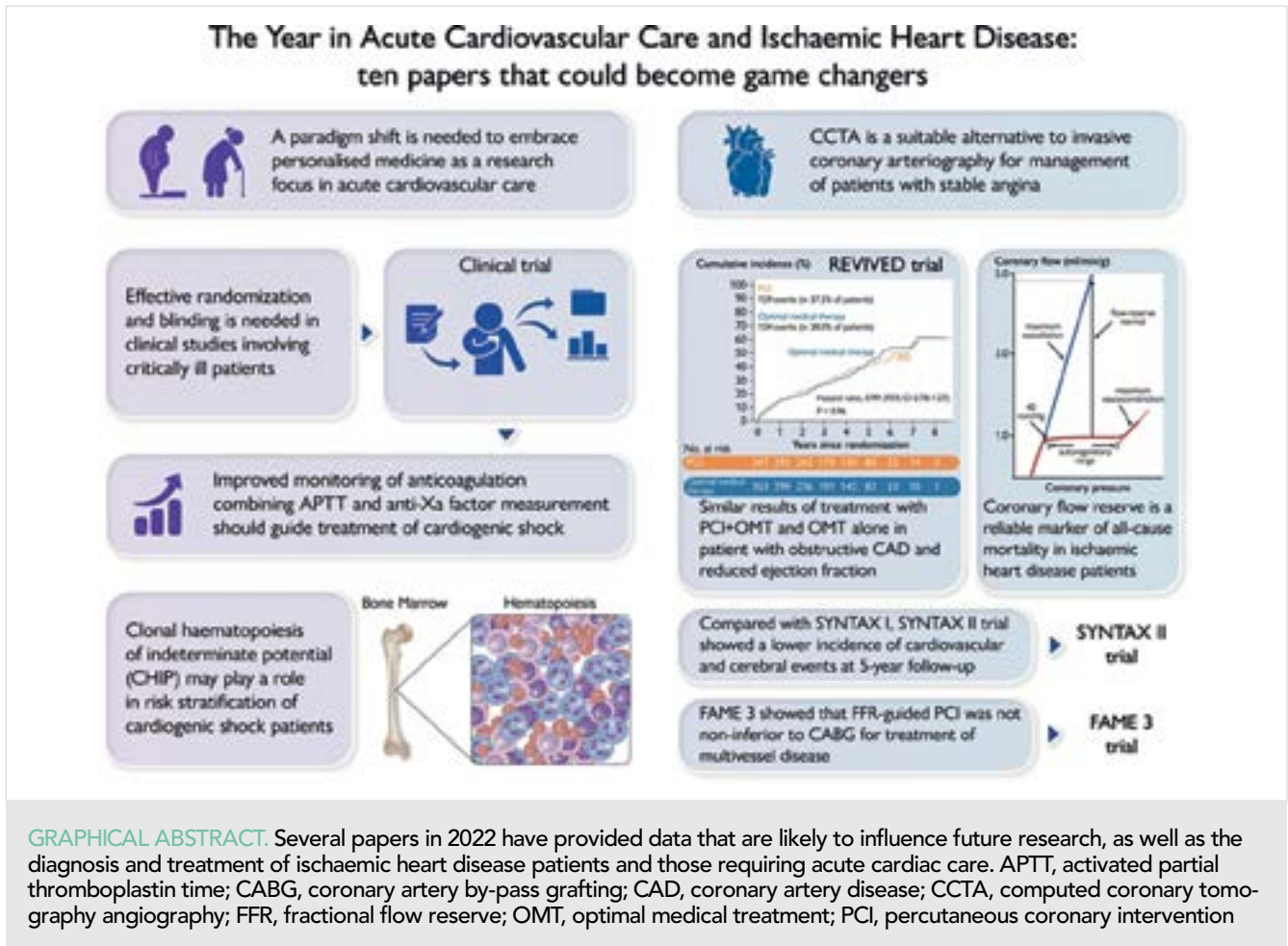
acteristics (clinical, biomarkers, physiology, imaging, genomic, transcriptomic, proteomic, and metabolomics profiling) and the use of unsupervised machine learning for subtype discovery and supervised machine learning to identify additional potential biomarkers. Finally, the definition of a physiological state of interest and associated predictive biomarkers would constitute a 'treatable trait' which, after demonstration of efficacy in clinical trials, would be integrated into clinical pathways for the critically ill. These new concepts challenge the fundamentals upon which all previous research in the field has been based and forms the basis for a paradigm shift for the specialty.

Another challenging issue in critical care clinical research is double-blind randomization. The BOX trial (2) (Blood-Pressure Targets in Comatose Survivors of Cardiac Arrest trial) provided a mechanism whereby future studies using measured physiological variables can be effectively randomized and blinded, which may represent a game-changer in the field. Using a 2-by-2 factorial design, the BOX trial investigators evaluated the effects of targeting a mean arterial blood pressure

© The Author(s) 2023. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com

Reproduced from: European Heart Journal, Volume 44, Issue 6, 7 February 2023, Pages 445–447, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac811>

Published: 02 January 2023



of 63 vs. 77 mmHg in 789 comatose adults resuscitated after out-of-hospital cardiac arrest. Irrespective of the study results, i.e. no difference in death from any cause or hospital discharge with a cerebral performance category of 3/4 within 90 days, between the two groups, the practical importance of this study relates to the ingenious mechanism by which the treating teams were blinded to the blood pressure targets. Here, the blood pressure monitoring devices were randomly offset to display $\pm 10\%$ of the target (70 mmHg). Where equipoise exists, effective blinding is a key to avoid bias.

Anticoagulation strategies in acute mechanical circulatory support

Increasingly, patients with cardiogenic shock (CS) are managed with acute mechanical circulatory support (MCS), with high risk of lethal bleeding/thrombosis. In a state-of-the-art review, *Vandenbriele et al.* (3) provide an in-depth discussion on anticoagulation strategies in acute MCS, including acute myocardial infarction-induced-CS requiring additional dual antiplatelet therapy and disadvantages of relying solely on activated par-

tial thromboplastin time (APTT). The authors provide a practical algorithm of optimal anticoagulation monitoring and treatment guidance, based on combined measurements of APTT and anti-Xa, and discuss management of bleeding complications.

The role of clonal haematopoiesis of indeterminate potential as a risk factor in cardiogenic shock

CS remains one of the most lethal manifestations of cardiovascular disease. Studies showing a high prevalence of clonal haematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) in CS patients and an association with impaired clinical outcomes suggest a potential role for this marker in CS risk stratification. CHIP describes a relatively common phenomenon in elderly individuals where mutations in haematopoietic stem cells lead to selective clonal expansion (allele frequency ≥ 0.02). Further to its role as a risk factor for haematologic malignancies and for atherosclerosis, two studies described a potential role for CHIP in CS (4, 5). In CULPRIT-SHOCK (Culprit Lesion Only PCI versus Multivessel PCI in Cardiogenic Shock trial)

(446 CS patients), CHIP variants were described in 29% of cases, who were older, sicker, and had marked inflammatory activation (4). Importantly, CHIP was associated with worse clinical outcomes. A second study, involving 686 patients with heart failure (HF) ($n = 345$) or CS ($n = 341$), demonstrated a higher CHIP prevalence in CS patients, which was associated with reduced survival (5). Additional research is needed to explore whether these findings offer novel targets for treatment.

Advances in diagnosis and management of chronic coronary syndromes

Increasingly, non-invasive computed coronary tomography angiography (CCTA) has either rivaled or supplanted invasive coronary angiography (ICA) to identify flow-limiting coronary stenoses. Recently, the DISCHARGE Trial (The Diagnostic Imaging Strategies for Patients with Stable Chest Pain and Intermediate Risk of Coronary Artery Disease trial) compared CCTA with ICA as an initial diagnostic imaging strategy in 3561 patients with stable angina and an intermediate pre-test probability of obstructive coronary artery disease (CAD) (6). No significant difference between CCTA and ICA was found in the composite primary endpoint of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, or nonfatal stroke during a median 3.5-year follow-up, while the frequency of major procedure-related complications was lower with an initial CCTA strategy. Thus, the DISCHARGE trial results confirm that CCTA is a suitable alternative to ICA for management of stable angina CAD patients.

Invasive vs. conservative management of patients with obstructive CAD and left ventricular dysfunction

Revascularization strategies, added to optimal medical therapy (OMT), have been proposed to reverse left

ventricular (LV) remodeling and improve clinical outcomes. Two main trials have addressed this population using either coronary artery bypass graft (CABG) surgery or percutaneous coronary intervention (PCI), namely Surgical Treatment for Ischaemic Heart Failure (STICH) and, this year, Revascularization for Ischaemic Ventricular Dysfunction (REVIVED) (7). Both trials included patients with LV ejection fraction (EF) $<35\%$ and obstructive CAD. In REVIVED, extensive CAD and myocardial viability in at least four segments were required in all subjects to maximize the benefit of PCI on outcomes. The primary outcome in REVIVED was a composite of all-cause mortality or hospitalization for HF and required that revascularization be centred on functional recovery. Both trials employed high rates of OMT with $\geq 90\%$ adherence. The overall primary event rate in REVIVED was 38% with an annualized 11.1% incidence of death or HF, similar to the 11.6%/year rate in STICH. CABG + OMT did not reduce overall mortality compared to OMT alone at 5 years in STICH but did so at 10 years. In REVIVED, there were no differences between PCI + OMT and OMT alone in either the primary composite outcome or secondary outcomes. Despite a high prevalence of multi-vessel CAD subtending viable myocardium and successful stenting of all stenoses in 71% of subjects, PCI did not result in a significant reduction of cardiac events. The median follow-up in REVIVED is only 41 months, and whether an extended follow-up may show a late mortality benefit (as in STICH) must await future analysis.

Assessment of prognosis in ischaemic heart disease and beyond – role of coronary flow reserve

Despite being a non-specific marker of abnormalities in blood flow regulation, coronary flow reserve (CFR) has emerged as a prognostic marker of cardiovascular risk. Indeed, a meta-analysis involving 79 studies (59 740 patients) by *Kelshiker et al.* (8) showed that a reduced

Reproduced from: European Heart Journal, Volume 44, Issue 6, 7 February 2023, Pages 445–447, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac811>

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.

CFR (≤ 2) was associated with increased risk of death or major adverse coronary events. The study included a wide range of patient groups; 19% ($n = 10\,848$) had no obstructive or flow-limiting CAD and no history of cardiomyopathy, heart transplantation, or aortic stenosis. Despite its limitations, i.e. high study heterogeneity and different methodologies used for CFR measurement, the results are important, namely that CFR is a marker of all-cause mortality and adverse cardiovascular outcomes. For the field to move forward, however, CFR or equivalent measurements should be tested in large prospective clinical trials. CFR alone or added to other established risk markers may be important for patient risk stratification and personalized therapeutic interventions.

Invasive coronary physiology to guide myocardial revascularization

The SYNTAX II study (SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery II trial) investigators hypothesized that improved patient selection (SYNTAX score II) and use of current best practice PCI would improve clinical outcomes in patients with three-vessel disease when compared to the SYNTAX I trial. This open-label, single-arm trial using SYNTAX score II in 454 patients with potential equipoise between PCI and CABG, 5-year follow-up data (98% of patients) showed significantly lower major cardiovascular and cerebral events compared with the SYNTAX I results (9) including a lower rate of all cause death (mainly cardiac death), with lower rates of MI, revascularization, and stent thrombosis. Importantly, there was no difference in outcomes when the SYNTAX II cohort was compared to the SYNTAX I pre-specified equipoise-selected CABG cohort. While the results are important, it must be emphasized that this was a non-randomized study, with a historical control group. Another important study, the randomized controlled Fractional Flow Reserve vs. Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) 3 trial assessed whether FFR-guided PCI treatment in patients with three-vessel disease would be non-inferior to CABG for the primary composite endpoint of death, MI, stroke, or repeat revascularization at 1 year (10). One thousand five hundred patients were randomized at 48 sites to FFR-guided PCI vs. CABG. Main findings were that FFR-guided PCI was not non-inferior to CABG. This was a surprising result for many, particularly in view of the SYNTAX II trial findings. Could the discrepancy between the two trials be explained by the fact that most patients in FAME 3 had intermediate or high SYNTAX scores and intravascular imaging for which PCI was only used in 12% of patients in FAME 3 vs. 84% in SYNTAX II? Differences in operators' skills, operative techniques, and the effectiveness of medical treatment have been also suggested. Or was it that the SYNTAX II trial unfairly compared modern

PCI practice with outdated CABG practice, or none of the above? Time will tell if FAME 3 can influence the guidelines and change practice.

Data availability

No new data were generated or analysed in support of this research.

Conflict of interest

S.P., W.E.B., and J.N.K. have no conflict of interest to declare. K.H. has received speaker fees from Bayer, Bristol Myers Squibb/Pfizer, Boehringer-Ingelheim, Daiichi Sankyo, Sanofi, and Aventis. R.A.-L. received speaker honoraria from Philips Volcano, Menarini Farmaceutica SRL and Servier and has participated as advisory board member for Janssen Pharmaceuticals. J.C.K. received speaker fees from Menarini Farmaceutica SRL. K.K. has received honoraria for lectures from Amgen, Novartis, and Sanofi.

©The Author(s) 2023. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com

This article is published and distributed under the terms of the Oxford University Press, Standard Journals Publication Model (https://academic.oup.com/journals/pages/open_access/funder_policies/chorus/standard_publication_model)

References

1. Maslove DM, Tang B, Shankar-Hari M, et al. Redefining critical illness *Nat Med* 2022; 28: 1141–1148.
2. Kjaergaard J, Moller JE, Schmidt H, et al. Blood-pressure targets in comatose survivors of cardiac arrest *N Engl J Med* 2022; 387: 1456–1466.
3. Vandenbrielle C, Arachchilage DJ, Frederiks P, et al. Anticoagulation for percutaneous ventricular assist device-supported cardiogenic shock: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79: 1949–1962.
4. Bohme M, Desch S, Rosolowski M, et al. Impact of clonal hematopoiesis in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80: 1545–1556.
5. Scolari FL, Abelson S, Brahmabhatt DH, et al. Clonal haematopoiesis is associated with higher mortality in patients with cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2022; 24: 1573–1582.
6. The DISCHARGE Trial Group. CT or invasive coronary angiography in stable chest pain. *N Engl J Med* 2022; 86: 1591–1602.
7. Perera D, Clayton T, O'Kane PD, et al. Percutaneous revascularization for ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2022; 387: 1351–1360.
8. Kelshiker MA, Seligman H, Howard JP, Coronary flow reserve and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2022; 43: 1582–1593.
9. Banning AP, Serruys P, De Maria GL, et al. Five-year outcomes after state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three-vessel disease: final results of the SYNTAX II study. *Eur Heart J* 2022; 43: 1307–1316.
10. Fearon WF, Zimmerman FM, De Bruyne B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI as compared with coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2022; 386: 128–371.

Proaritmiás gyógyszer mellékhatások vizsgálata transzgenikus hosszú QT-szindrómás nyúlmodellek segítségével

Hornyik Tibor, Husti Zoltán, Baczkó István

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,
Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Szeged

Levelezési cím:

Dr. Baczkó István, 6720 Szeged, Dóm tér 12. E-mail: baczko.istvan@med.u-szeged.hu



A társszerző
video-összefoglalója



CH Live kerekasztal

A gyógyszer okozta ritmuszavar a különböző vegyületek súlyos és potenciálisan halálos mellékhatása. A proaritmiás mellékhatást gyakran az adott gyógyszernek a szívizom-repolarizáló ionáramait gátló hatásaival hozzák összefüggésbe, ami az EKG-n a QT-intervallum meghosszabbodásához vezet. A gyógyszerfejlesztésben alkalmazott kifinomult szűrési módszerek ellenére a proaritmia megbízható előrejelzése továbbra is jelentős kihívást jelent. Bár a gyógyszerek által kiváltott QT-idő megnyúlással összefüggő proaritmiás hatás iránt fokozottan érzékenyítenek a betegek repolarizációs tartalékát csökkentő kórfolyamatok, a legtöbb gyógyszerbiztonsági szűrésre használt modellrendszer normális, egészséges sejteket, szöveteket és állatokat használ fel. A közelmúltban több, csökkent repolarizációs tartálékkal rendelkező transzgenikus hosszú QT-szindrómás (LQTS) nyúlmodellt hoztak létre. Összefoglaló közleményünkben e modellek lehetséges felhasználását tárgyaljuk a gyógyszerindukált aritmiák előrejelzésére, összefüggésben a különböző modellekben tapasztalt repolarizáló szívizom ionáram-károsodással. Emellett áttekintjük a rendelkezésre álló transzgenikus LQTS-nyúlmodellek elektrofiziológiai jellemzőit, a modelleken végzett farmakológiai elvi bizonyító vizsgálatokat, kiemelve a transzgenikus nyúl LQTS-modellek előnyeit és hátrányait a gyógyszerindukálta ritmuszavar kutatásában.

Kulcsszavak: gyógyszerindukálta ritmuszavar, biztonsági szűrés, hosszú QT-szindróma, transzgenikus nyúl, szív repolarizációs tartalék

Evaluation of proarrhythmic drug adverse effects using transgenic rabbit models of long QT syndrome

Drug-induced proarrhythmia poses as a severe and potentially fatal adverse effect of various compounds. Proarrhythmic adverse effects are often attributed to the drug's capacity to inhibit repolarizing cardiac ion currents leading to a prolongation of the QT interval on the ECG. In spite of the sophisticated screening methods in drug development, the reliable prediction of proarrhythmia remains challenging. Although drug-induced long-QT-related proarrhythmia is often facilitated by pathological settings that reduce the patient's repolarization reserve, most model systems used for drug safety screening focus on normal, healthy cells, tissues and animals. Recently, several transgenic long QT syndrome (LQTS) rabbit models with impaired repolarization reserve have been generated. In this review, we discuss the potential use of these models for drug-induced arrhythmia prediction, in relation to the different repolarizing cardiac ionic current impairment in the different models. In addition, we overview the electrophysiological characteristics of the available transgenic LQTS rabbit models, and the pharmacological proof-of-principle studies that have been carried out with these models, highlighting the advantages and disadvantages of transgenic rabbit LQTS models for proarrhythmia research.

Keywords: drug-induced arrhythmia, safety screening, long QT syndrome, transgenic rabbit, cardiac repolarization reserve

Évtizedek óta ismert, hogy a proaritmiát, a gyógyszeres kezeléssel összefüggésbe hozható szívritmuszavarokat leggyakrabban az „antiaritmiás” szívgyógyszerek okozzák (1, 2). Az antiaritmiás gyógyszerek – látszólag paradox módon – amellet, hogy hatékonyan megszüntethetnek bizonyos szívritmuszavarokat, maguk is malignus aritmiákat indukálhatnak. A gyógyszeres terápia ezen ritka, de potenciálisan halálos mellékhatása azonban nem korlátozódik csupán az antiaritmiás szerekre, hanem számos más, nem kardiológiai indikációval alkalmazott gyógyszer adagolását követően is előfordul (3, 4), ezzel komoly gondot okozva a betegek, az orvosok és a gyógyszeripar számára. Becslések szerint az új kémiai entitások körülbelül 20-60%-a képes modulálni a szív ioncsatornáinak működését, és ezáltal megzavarni a szív élettani elektromos működését (5). Az ioncsatornák működésére gyakorolt gyógyszerhatások természetétől függően a proaritmia hátterében legtöbbször a QT-intervallum megnyúlása vagy lerövidülése áll (hosszú QT-szindróma – LQTS – vagy rövid QT-szindróma – SQTS), valamint vezetési zavarok is hozzájárulhatnak e veszélyes mellékhatás kialakulásához.

A legtöbb gyógyszer esetében a proaritmia a szív káliumáramainak (többnyire I_{Kr} -áram(ok)/HERG-csatornák) gátlása következtében a szív repolarizációjának megnyúlásán alapul (6). A gyógyszerindukálta LQTS Torsades-de-Pointes (TdP) polimorf kamrai tachycardiára hajlamosít, amely kamrafibrillációhoz és hirtelen szívhalálhoz (SCD) is vezethet (7). Bár az összes forgalomba hozott gyógyszer nem kevesebb, mint 2-3%-a képes szerzett LQTS-t kiváltani (8), a dokumentált, potenciálisan halálos gyógyszerindukálta TdP előfordulási gyakorisága jellemzően nagyon alacsony (1:10 000 a nem szív- és érrendszeri gyógyszerek esetében) (9), ezért azt nagyon nehéz megbízható módon előre jelezni (10). Az elmúlt évtizedekben a TdP-indukálta SCD-eseteket számos gyakran használt gyógyszerrel (antipszichotikumok, antidepresszánsok, antihisztaminok és antibiotikumok) hozták összefüggésbe (7), és ezért sokat közülük (például ciszaprid, asztemizol, terfenadin, grepafloxacin) kivontak a forgalomból (11). A gyógyszer okozta LQTS-en kívül egyéb gyógyszerindukálta ioncsatorna-hatások – mint például a Na^+ vagy Ca^{2+} -áramok gátlásán alapuló vezetési zavarok, illetve re-entry mechanizmusok – is szerepet játszhatnak ritmuszavarok kiváltásában (1), azonban a nem antiaritmiás hatású szerek esetében ezek előfordulása és így gyakorlati jelentősége kisebb.

A gyógyszer okozta proaritmia szűrésére jelenleg sajnos nem létezik ideális, aranystandard szűrési módszer, ezért a biztonsági vizsgálatok a gyógyszeriparban az „*in vitro*” preklinikai HERG-funkció, akciós potenciál (AP) „*in vivo*” EKG (QT), „*in silico*” (számítógépes modelleken alapuló) számítási módszerrel történő kockázat-előrejelzés (12) (integrált kockázatértékelési [IRA] megközelítés) és klinikai EKG-vizsgálatok (13, 14) kombinált alkalmazásán alapulnak. Általában különböző

proaritmia-markereket és pontszámrendszereket (lásd: 2.1 alfejezet) alkalmaznak a vizsgálatok prediktív értékének növelésére (15) mérsékelt vagy korlátozott sikerrel (16). A jelenleg alkalmazott szűrési stratégia főbb limitációi, hogy

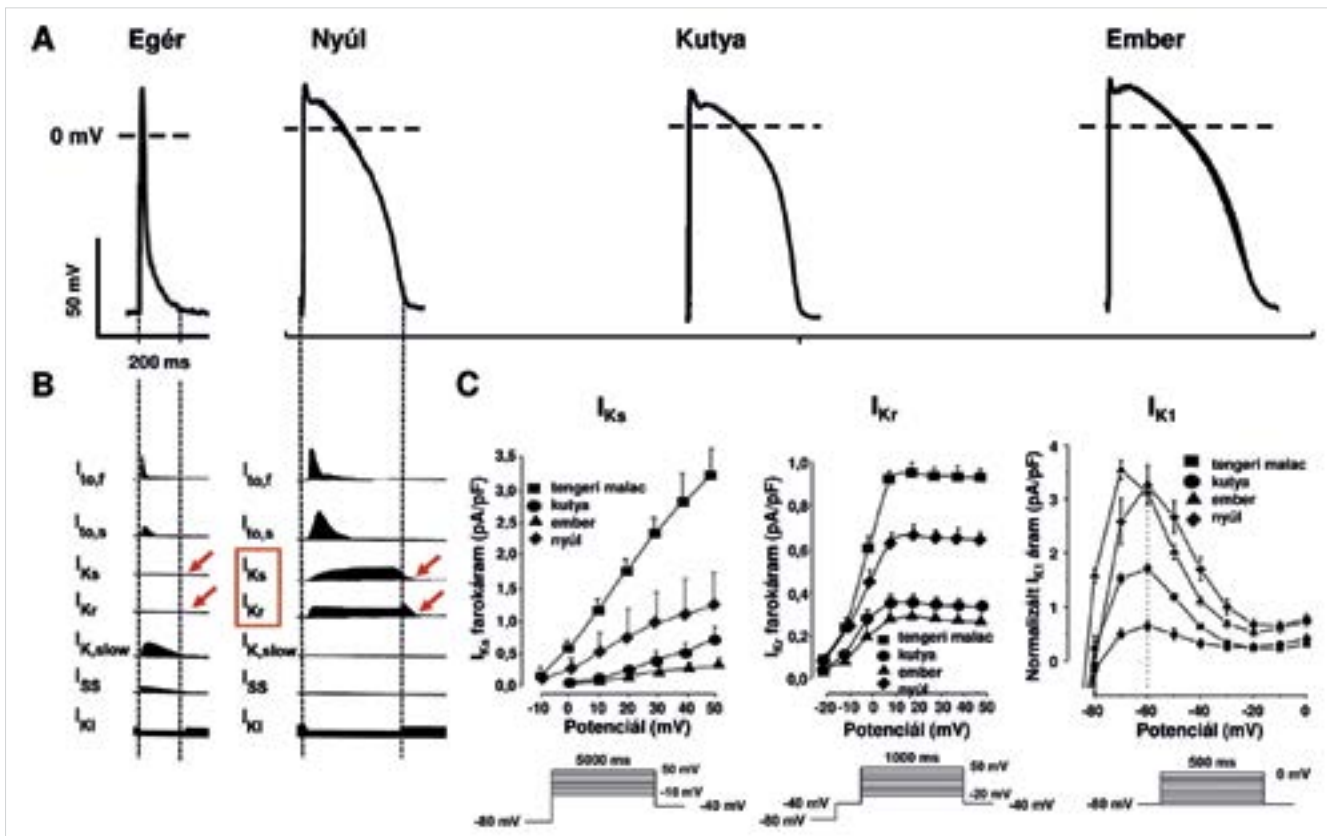
- a gyógyszerjelölt vegyületek vizsgálatokor többnyire elsősorban csak az ún. HERG/ I_{Kr} – az egyik fő repolarizáló K^+ -áram – gátló hatásának kimutatására fókuszálnak, és ezzel figyelmen kívül hagynak egyéb, a proaritmia kialakulása szempontjából szintén lényeges, más áramokat gátló mellékhatásokat, másrészt,
- a tesztek többségéhez egészséges állatmodelleket használnak, amelyek egyáltalán nem képviselik a gyógyszer okozta proaritmiára legfogékonyabb, károsodott repolarizációval és strukturális szívbetegséggel rendelkező különféle betegpopulációkat.

A fentiek alapján kézenfekvő, hogy fokozottabban érzékeny módszerekre, illetve olyan új állatmodellekre van szükség, amelyekkel már a gyógyszerfejlesztés preklinikai fázisában megbízhatóbban kiszűrhetőek a valóban proaritmiás mellékhatással rendelkező gyógyszerjelölt vegyületek, megelőzve a malignus ritmuszavarok okozta elkerülhető haláleseteket, valamint a proaritmiás hatóanyag további, felesleges fejlesztése során felmerülő hatalmas költségeket.

A következő fejezetekben áttekintjük, hogy jelenleg milyen modellrendszerek, illetve állatmodellek használata terjedt el a proaritmiaszűrésben, milyen limitációi vannak e módszereknek, és hogy a különböző új, károsodott repolarizációjú, transzgenikus LQTS-nyúlmodellek milyen előnyökkel rendelkeznek a többi stratégiával szemben. Végezetül ezen új modellek proaritmiaszűrésben való „elhelyezésével” és a modellek limitációival, valamint jövőbeli újabb megoldásokkal ismerkedhet meg az olvasó.

A transzgenikus hosszú QT-szindrómás nyúlmodellek

A kongenitális hosszú QT-szindróma olyan örökletes betegségcsoport, amely a szívizom-repolarizáció zavaraihoz vezet és a hirtelen szívhalál fokozott kockázatát hordozza (17). Eddig 17 génben található mutációkat azonosítottak a veleszületett LQTS okaként, a betegséget túlnyomórészt a repolarizáló káliumcsatornákat (90%, KCNQ1: LQT1, KCNH2: LQT2) kódoló gének funkcióvesztő mutációi (90%, KCNQ1: LQT1, KCNH2: LQT2) és a depolarizáló nátriumcsatornák (5%, SCN5A: LQT3) funkciónyereses mutációi okozzák (17). A szívizom-repolarizáció redundáns (repolarizációs tartalék), a repolarizáló áramok egyikének csökkenése esetén a többi áram a kiesett funkciót képes részben pótolni (18), így az LQTS-betegek jó részében a repolarizációs tartalék a funkcióvesztő mutációk miatt csök-



1. ÁBRA. Az akciós potenciálok és a repolarizáló K⁺-áramok fajspecifikus különbségei. A repolarizáció fajspecifikus különbségeinek bemutatása. (A) Reprezentatív egér, nyúl, kutya és humán akciós potenciálok (AP) (111, 112) (után) és (B) az azt kialakító főbb repolarizáló káliumáramok sematikus ábrázolása. A (C) panel a tengeri malac, nyúl, kutya és humán I_{Ks}, I_{Kr} és I_{K1} farokáramok áram-feszültség karakterisztikáinak fajspecifikus különbségeit mutatja be. Rövidítések: I_{to,f} és I_{to,s}: a tranzienst kifelé irányuló K⁺-áram gyors és lassú komponensei, I_{Ks} és I_{Kr}: a késői egyenirányító K⁺-áramok lassú és gyors komponensei, I_{Kslow}: lassú, késői egyenirányító K⁺-áram, ISS: lassan aktiválódó és nem inaktíváló steady-state K⁺-áram, I_{K1}: befelé egyenirányító K⁺-áram

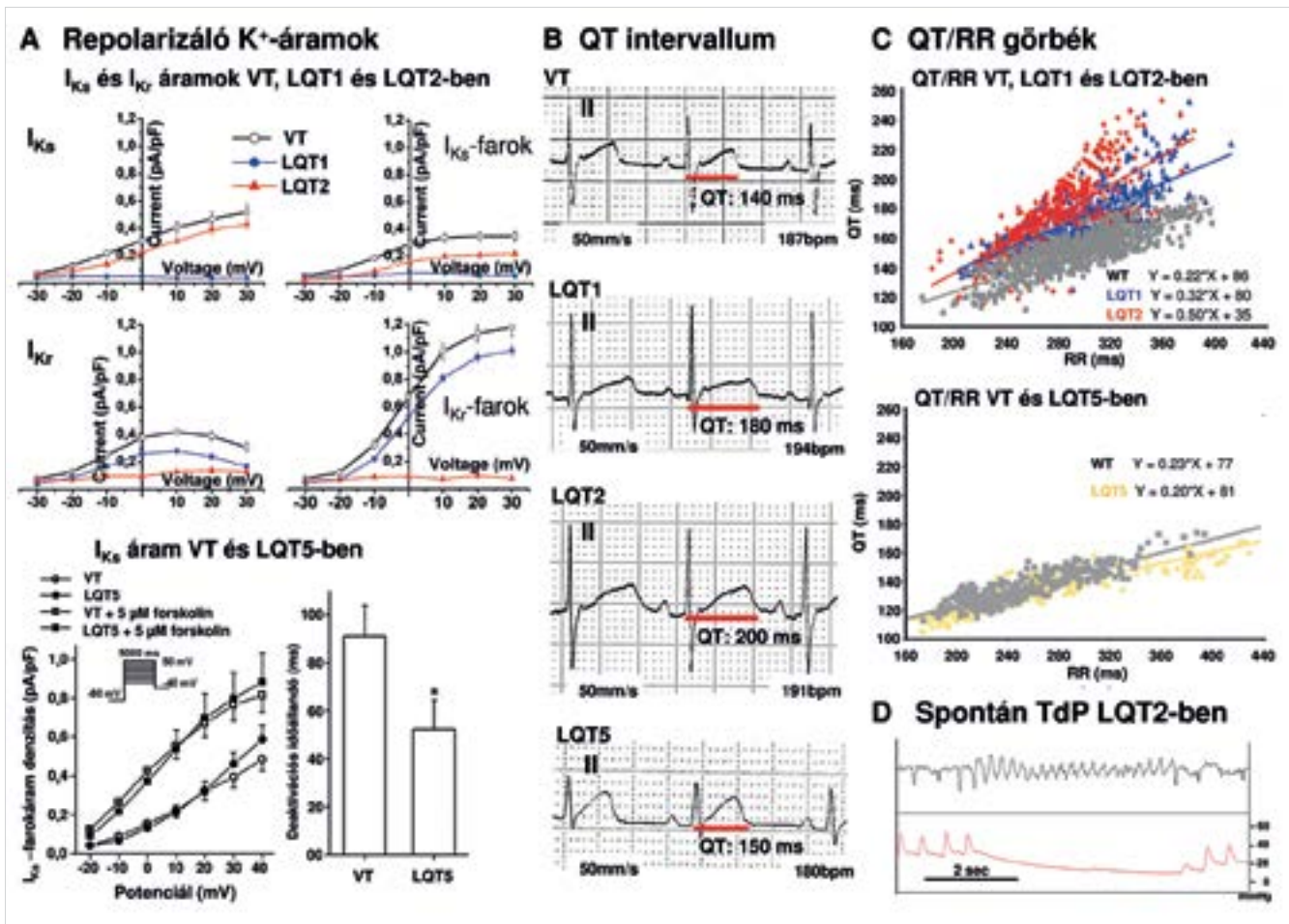
ken. Így ezen betegek a gyógyszerindukálta ritmuszavarok és hirtelen szívhalál szempontjából fokozott kockázatú betegcsoportot képviselnek. Állatmodelleken a kongenitális LQTS létrehozása a fokozott aritmia-érzékenységű betegcsoportokat jobban reprezentáló, csökkent repolarizációs tartalékkal rendelkező vizsgálati platformot jelent.

A humán szervek, szövetek és sejtek ideális forrásai lehetnének az emberi szívbetegségek patofiziológiájával foglalkozó tanulmányoknak. A szív működés mélyreható vizsgálatai etikai okokból azonban csak nagyon korlátozott mértékben végezhetők el embereken, illetve emberi szívszöveteken. Az állatmodellek használata ezért régóta bevett gyakorlat a kardiovaszkuláris kutatásokban (19). Bár kezdetben leginkább gyógyszerek, sebészeti beavatkozások vagy más környezeti változások által létrehozott szívbetegségek állatmodelljeit alkalmazták (19), az elmúlt években egyre több genetikailag módosított állatmodellt hoztak létre (20). Ezeket a modelleket az érdeklődés középpontjában álló gén kiütésével (knock-out), vagy bevitelével (knock-in) vagy a betegség-specifikus gén pontmutációjával hozzák létre. Ez különösen fontos monogén öröklődő szívbetegségek, például az örökletes cardiomyopathiák és

ioncsatorna-betegségek területén végzett kutatások szempontjából. Az LQTS vizsgálata esetében is genetikailag módosított állatmodelleket (például knock-out, knock-in és különösen transzgenikus, humán patogén mutációkat kifejező modelleket) hoztak létre, hogy modellezzék az emberi betegség geno- és fenotípusát.

Ezek az állatmodellek lehetővé teszik a kóreléttani folyamatok több szintű (celluláris, szöveti, szervi, *in vivo*) azonosítását a társbetegségek megzavarása nélkül, valamint lehetővé teszik nemcsak megfigyelésüket, hanem meghatározott kvantitatív terápiás beavatkozások elvégzését is. A különböző fajok között meglévő elektrofiziológiai és elektromechanikai eltérések azonban az állatmodellekből nyert adatok felhasználhatóságának korlátait eredményezik a klinikai transzláció és humán extrapolálás tekintetében (21). Emiatt a továbbiakban részletezni szeretnénk a modellként gyakran alkalmazott állatfajok szív-elektrofiziológiai különbségeit.

A fajok között különösen szembetűnő különbségek tapasztalhatók a szív repolarizációja tekintetében, amelyet a különböző befelé és kifelé irányuló ionáramok szigorúan szabályozott, összehangolt folyamatai irányítanak (22) (1. ábra). A kisméretű rágcsálókat (például az egereket és patkányokat) általánosan használják



2. ÁBRA. A transzgenikus LQTS-nyúlmodellek elektrofiziológiai jellegzetességei. Az LQTS-nyúlmodellek elektrofiziológiai jellegzetességei kontroll körülmények között. (A) Felső panel: VT-, LQT1- és LQT2-állatok izolált cardiomyocytáiból származó I_{Ks} és I_{Kr} „steady” (bal), illetve „farok” (jobb) áram-feszültség karakterisztikák, amely LQT1-ben az I_{Ks} , illetve LQT2-ben az I_{Kr} teljes kiesését jelzik (38) (után). Alsó panel: I_{Ks} -áram-feszültség karakterisztikák 5 μ M forskolin jelenlétében és anélkül VT, illetve LQT5-nyúl kamrai myocytákban. Az oszlopdiagram az LQT5-modellben a deaktivációs időállandó szignifikáns csökkenését mutatja (39) (után). (B) VT-, LQT1-, LQT2-, és LQT5-nyúlmodellek QT-intervallumainak különbségeit szemléltető reprezentatív EKG-felvételek II-es elvezetései (38) (után). (C) éber, szabadon mozgó telemetriás EKG-val mért QT/RR-görbék: VT-, LQT1-, és LQT2-állatokban (felső panel) (38) (után), illetve VT- és LQT5-nyulakban (alsó panel) (44) (után). (D) LQT2-állatból származó EKG és vérnyomásgörbe, amely spontán Torsade-de-pointes (TdP) típusú kamrai tachikardia előfordulását szemlélteti (38). * $p < 0,05$ vs. VT

szívizom-iszkémia indukálta aritmiák tanulmányozására (amelyek általában az ingerületvezetési-zavarokhoz köthetőek), mivel ezen állatok ingerületvezetési tulajdonságait a nátriumáramok, a kalciumáramok és a konnexinfunkció szabályozzák, és ezek a kis rágcsálókban nagyon hasonlóak az emberben leírtakhoz (23). További előnyük, hogy tartásuk alacsony költséggel jár, rövid életciklussal rendelkeznek, és genetikai manipulációjuk sokkal egyszerűbb, mint a nagyobb állatoké. Jelentős hátrányuk azonban, hogy korlátozott értékkel bírnak a repolarizációval összefüggő aritmogenezis tanulmányozásában: egerekben és patkányokban a gyors és lassú tranzienst kifelé irányuló (I_{to}) és a késői egyenirányító (I_{K1} , lassú1 és I_{K1} , lassú2) (24) feszültségfüggő káliumáramok játszanak fő szerepet a repolarizációban – míg kutyában, nyulakban és ember esetében a késői egyenirányító káliumáram gyors és lassú komponen-

sei (I_{Kr} és I_{Ks}) a fő meghatározói a szívizom repolarizációjának (25, 26). Az I_{Kr} és az I_{Ks} pontos szerepe kis rágcsálókban még mindig nem jól ismert és ellentmondásos (27). Ennek eredményeként az AP alakja eltér a nagyobb állatokétól és az emberektől (háromszög alakú és nem „téglalap” alakú AP hosszú plató fázissal, mint emberben (1. ábra) (27), és így a proaritmiás káliumcsatorna-blokkoló gyógyszerekre adott farmakológiai válaszaik is jelentős különbségeket mutatnak. Az akut I_{Kr} -blokkoló beadása például meghosszabbítja a repolarizációt kutyákban, nyulakban és emberekben, de nem okoz repolarizáció-megnyúlást egerekben vagy patkányokban (28, 29). Az I_{Kr} -blokkoló dofetilid krónikus adagolása, amely meghosszabbítja a repolarizációt nagyobb állatokban és emberekben azáltal, hogy blokkolja a HERG-csatornákat, egerekben – legalábbis részben – az $I_{Na,L}$ aktivációjával okoz repola-

rizáció-megnyúlást (a foszfoinozid 3-kináz útvonalon keresztül) (30). A fentiek alapján az egerek és a patkányok komoly korlátokkal rendelkeznek a gyógyszerindukálta proaritmia-kutatásban, tehát csekély transzlációs potenciállal bírnak. Ezzel szemben a szív különböző káliumcsatornáinak funkciója és kapuzási kinetikája nagyon hasonló kutyákban, nyulakban és emberben, ahol az I_{Kr} és az I_{Ks} fő repolarizáló áram mindhárom fajban (25–28) (1. ábra). Közöttük csekély különbség tapasztalható: emberben és kutyában – csakúgy, mint a legtöbb emlősnél – az I_{to} két különálló komponensből áll, amelyek neve $I_{to,fast}$ és $I_{to,slow}$ – az inaktivációból történő gyors és lassú visszatéréssel, amelyeket a Kv3.4, illetve a Kv1.4 határoz meg (31). Ezzel szemben nyulakban, ahol az $I_{to,slow}$ az elsődleges tranzienst káliumáram a bal kamrában (32), míg a jobb kamrában az $I_{to,gyors}$ a meghatározó, és amelynek a kongenitális LQT1-szindrómához kapcsolódó aritmogenezisben betöltött szerepe nemrégiben megerősítést nyert (33). A nyulak és kutyák repolarizációs képessége robusztusabb, mint az embereké a magasabb I_{K1} , I_{Kr} és I_{Ks} áramdenzitás miatt (28, 34) (1. ábra).

Összefoglalva, a nyúlnak kiemelkedő szerepe van az aritmia kutatásában, mivel:

- az AP alakja (26) és a háttérben álló ioncsatornák/áramok működése és kapuzási kinetikája (25),
- a szívizom mechanikai tulajdonságai (35),
- a relatív effektív szív méret a szív tömeg és a kamrafibrilláció gyakoriságának összefüggésében (36), és
- a farmakológiai beavatkozásokra adott válaszok tekintetében (37) nagymértékű hasonlóságot mutatnak az emberi szív-elektrofiziológiával.

A különböző áramok fent leírt faji különbségei alapján a nyúl előnyt élvezhet a kutyamodellekkel szemben az I_{Kr} , I_{Ks} vagy I_{K1} -blokkoló tulajdonságokkal rendelkező gyógyszerek proaritmiás potenciáljának tesztelésekor, mivel ezen áramok karakterisztikája nagyfokú hasonlóságot mutat az emberben tapasztaltakhoz, ugyanakkor olcsóbbak, könnyebben kezelhetők és tenyésztethetők, mint a kutyák, és genetikailag egyszerűbben módosíthatók. Ezzel szemben a kutyák vagy tengerimalacok alkalmasabbak lehetnek az olyan ritmuszavarok tanulmányozására, amelyekben az I_{to} -gátlás kulcsfontosságú szerepet játszik.

Az összes elérhető transzgenikus LQTS-nyúlmodellet a feszültségfüggő káliumcsatornákat, mint a KCNQ1/KvLQT1 (KvLQT1-Y315S, LQT1), a KCNH2/HERG (HERG-628S, LQT2) vagy a KCNE1/minK (KCNE1-G52R) kódoló domináns negatív mutáns humán gének kardioszelektív túlexpressziójával, béta-miozin nehézlánc-promoterek felhasználásával tervezték (38, 39) (1. táblázat).

Az LQT1 vagy LQT2 nyulakból izolált szívizomsejtekben az I_{Ks} (LQT1), illetve az I_{Kr} -áram (LQT2) funkcióvesztéses mutáció révén teljesen megszűnt, ami az akciós potenciál időtartamának (APD) megnyúlását

eredményezte, valamint *in vivo* a kamrai refrakteritás és a QT-intervallum megnyúlásához vezetett (38, 40). Mind az LQT1, mind az LQT2 fenotípusa tovább súlyosbodott a megmaradt reciprok káliumáramok, LQT1-ben az I_{Kr} , LQT2-ben pedig az I_{Ks} csökkenése miatt, ezen elváltozások a mutáns humán KvLQT1-Y315S és a natív nyúl HERG, illetve a mutáns HERG-G628S és a nyúl KvLQT1-proteinek közötti kölcsönhatások következményei (41). A repolarizáció megnyúlása, csakúgy, mint a humán LQTS-betegeknél, kifejezettebb volt lassú szívfrekvencia esetén, ami a QT-RR arány megnövekedett meredekségéhez vezetett a vad típusú egészséges állatokhoz képest, különösen az LQT2-modellben (38). Az LQT2-nyúl szívvezetékben az akciós potenciál időtartamának megnövekedett térbeli diszperzióját mérték (38, 42), ami fokozott VT/VF indukálhatósághoz, sőt spontán polimorf kamrai tachycardiához és hirtelen szívhalálhoz is vezetett (38, 42). A fentiek alapján ezek voltak az első transzgenikus állatmodellek, amelyek az LQT2 teljes elektrofiziológiai fenotípusát reprodukálták (1. táblázat). A transzgenikus LQT1-nyulak ezzel szemben homogénebben kiszélesedett akciós potenciált mutattak a repolarizáció diszperziójának megnövekedése nélkül, és nem alakult ki spontán VT vagy hirtelen szívhalál (38). Transzgenikus LQT5-nyulakban (39) a KCNE1 mutációja az I_{Ks} -áram biofizikai tulajdonságainak megváltozását okozta, ugyanis felgyorsult az áram deaktivációja. Ezek a nyulak csak csekély mértékben megnyúlt QT-intervallumot mutattak, azonban emellett a rövid távú QT-variabilitás (short-term beat-to-beat variability of the QT (STVQT)), amely egy újonnan javasolt aritmia előrejelző helyettesítő biomarker, megnövekedett (39, 43). Az LQT5 transzgenikus nyulak fiziológiás körülmények között nem mutattak spontán aritmiákat. Csökkent repolarizációs tartalékuk miatt azonban a fenotípust súlyosbítani lehetett az I_{Kr} -blokkoló dofetilid alkalmazásával, amely a rövid távú QT-variabilitás további növekedését eredményezte és elősegítette a gyógyszer által kiváltott kamrai tachycardiák kialakulását (39). A fentiek alapján az LQT5 ideális modellt jelenthet a „rejtett” emberi LQT-szindrómák modellezésére, közel normális kiindulási fenotípussal, de fokozott érzékenységgel az I_{Kr} -blokkoló tulajdonságokkal rendelkező gyógyszerekkel szemben (1. táblázat). A közelmúltban kettős transzgenikus LQT2–5-nyulakat hoztunk létre LQT2-hímek és LQT5-nőstények keresztezéséből. Fenotípusosan ez az LQT2–5-modell nagyon hasonlít az LQT2-re az I_{Kr} hiánya miatt, ugyanakkor kifejezett I_{Ks} -funkció-csökkenést mutat a szimpatikus idegrendszer aktivációját követően (44). A fentiek alapján az LQT2–5 transzgenikus nyúlmodell a következő előnyöket mutatja az LQT2-vel szemben:

- betekintést nyújthat a szimpatikus idegrendszer szerepébe az LQTS-hez kapcsolódó aritmogenezisben,
- a csökkent I_{Ks} miatt olyan magas aritmia-ritmizációval rendelkező betegségek repolarizációs zavarait

1. táblázat. Transzgenikus hosszú QT-szindrómás nyúlmodellek egyes altípusai, azok létrehozása, elektrofiziológiai jellegzetességei és a modellek segítségével feltárt főbb translációs eredmények

LQTS típus	Modell létrehozása	Fenotípus	Kulcsfontosságú translációs eredmények	Referencia
LQT1	Mutáns humán <i>KCNQ1/KvLQT1-Y315S</i> kardioszelektív túlexpresszá-lása (a késői egyenirányító K ⁺ -áram lassú komponensét vezető csatorna α-alegységének (KvLQT1) domináns negatív mutációja) ≥ az I _{Ks} funkciójának kiesése	A humán LQT1 alábbi jellegzetességeinek modellezése: – megnyúlt QT/APD – de: nincs emelkedett aritmiarizikó vagy SCD	– Elektrofiziológiai tulajdonságok: • APD diszperzió nem emelkedett, • VT/VF indukálható gyors szívingerléssel létrehozott cardiomyopathiában, • jobb kamrai fokális ingerületek által iniciált aritmiák, • EAD kialakulása folyamatos adrenerg stimuláció hatására. – Mechanikai funkciók: normális. – Pro/antiaritmiás potenciálja a következő szereknek vizsgálva: anesztetikumok, I _{KACH} - (NicoRandil) és I _{Kr} -aktivátorok (NS1643). – főleg I _{Kr} -gátlók proaritmiás hatásának tesztelésére használhatók.	Brunner et al. 2008; Ziupa et al., 2014, 2019; Odening et al. 2008; Liu et al. 2012; Lau et al., 2015; Kim et al., 2015; Biermann et al. 2011; Bentzen et al. 2011
LQT2	Mutáns humán <i>KCNH2/HERG-G628S</i> kardioszelektív túlexpresszá-lása (a késői egyenirányító K ⁺ -áram gyors komponensét vezető csatorna α-alegységének (HERG) domináns negatív mutációja) ≥ az I _{Kr} funkciójának kiesése	A humán LQT2 alábbi jellegzetességeinek modellezése: – megnyúlt QT/APD és meredekebb QT/RR görbe – emelkedett aritmiarizikó és spontán SCD	– Elektrofiziológiai tulajdonságok: • emelkedett APD-diszperzió, amely egyirányú funkcionális blokkot okozva kedvez a reentry VT és VF kialakulásának, • „alternáló diszkordáns”, amely megelőzi a VT/VF-et, • EAD kialakulását a hirtelen adrenerg stimuláció váltja ki. – Mechanikai funkciók: • károsodott regionális diasztolés funkció, megnyúlt kontrakciós idő, • emelkedett regionális mechanikai diszperzió, • a regionális diasztolés diszfunkció súlyosságának és az aritmiarizikónak a pozitív korrelációja. – Nemi hormonok, anesztetikumok, egyéb szerek (antibiotikum, antidepresszáns, antipszichotikum) pro/antiaritmiás potenciáljának vizsgálata. – Proaritmiá-szűrésre való esetleges használat (I _{Ks} és I _{K1} -gátlókra való fokozott érzékenység).	Brunner et al., 2008; Odening et al., 2008, 2010, 2012, 2013; Ziv et al., 2009; Liu et al., 2012; Lang et al., 2016a, b
LQT5	Mutáns humán <i>KCNE1-G52R</i> kardioszelektív túlexpresszá-lása (a késői egyenirányító K ⁺ -áram lassú komponensét vezető csatorna β-alegységének (MinK) domináns negatív mutációja) ≥ csökkent I _{Ks})	„Csendes” LQTS fenotípus: – normális QT/APD, – emelkedett STV _{QT} , – fokozódott apikobazális APD heterogenitás, – Emelkedett proaritmiá-érzékenység.	– A „csendes” LQTS modellje – proaritmiá-szűrésre való esetleges használat: I _{Kr} -gátlókra való fokozott érzékenység (dofetilid indukálta fokozott TdP-hajlam, emelkedett STV _{QT})	Major et al., 2016; Hornyik et al., 2020
LQT2-5	Mutáns humán <i>KCNH2/HERG-G628S</i> és <i>KCNE1-G52R</i> kardioszelektív túlexpresszá-lása ≥ kieső I _{Kr} , csökkent I _{Ks}	A humán LQT2 alábbi jellegzetességeit tükrözi: – megnyúlt QT/APD és meredek QT/RR görbe, – fokozott ex vivo aritmiáhajlam.	– emelkedett regionális APD-diszperzió – proaritmiá-szűrésre való esetleges használat (I _{Ks} és I _{K1} -gátlókra való fokozott érzékenység)	Hornyik et al., 2020

modellezheti, mint a szívelégtelenség és a diabetes mellitus, és

- az I_{Ks} farmakológiai gátlásának vagy aktiválásának proaritmiás/antiaritmiás hatásai vizsgálhatók (44) (1. táblázat).

A hosszú QT-szindrómához kapcsolódó ritmuszavarok patomechanizmusainak tanulmányozása LQTS-nyúlmodellek segítségével

Klinikai adatok alapján régóta ismert a szimpatikus tónusfokozódás genotípus-specifikus kulcsszerepe a hosszú QT-szindrómás betegek aritmogenezisében. A fokozott adrenerg tónus – például folyamatos magas in-

tenzitású fizikai megterhelés (különösen úszás közben) – az LQT1 esetén, míg a nyugalmi állapotban jelentkező hirtelen fellépő szimpatikus tónusfokozódás – például érzelmi stressz vagy auditív inger – az LQT2-betegekben képes ritmuszavart generálni (45). Ezen kívül a szérumion-koncentrációk változásai (46), vagy a hormonszintekben bekövetkező változások is fokozhatják az aritmogenezist. Az LQT1 és LQT2-ben szenvedő felnőtt nőknél magasabb a ritmuszavarok kialakulásának kockázata a férfiakhoz képest, női LQT2-es betegekben pedig különösen nagy az aritmiarizikó a szülés utáni időszakban (47). Ezen proaritmiás „trigger” tényezők jelenlétén túlmenően a humán LQTS-sel összefüggő ritmuszavarok kialakulásának/fennmaradásának má-

sik elengedhetetlen feltétele az ún. aritmogén szubsztrát, mint például a repolarizáció térbeli és időbeli diszperzió fokozódásának a jelenléte (48). A transzgenikus LQTS-nyúlmodellek genotípus-függő – aritmogenezise nagymértékben hasonló az emberben tapasztaltakhoz. Az LQTS-nyúlmodellben például a kamrai ritmuszavar és a hirtelen szívhalál gyakran stresszhelyzetekben, például párázaskor vagy altatás után jelentkezik (39, 49). Az aritmiarizikót az emberhez hasonlóan befolyásolják a nemi hormonok szintje is, így például a ritmuszavarok kialakulása különösen gyakori a szülés utáni fázisban és krónikus ösztadiol-kezelés esetén (38, 49). Ezek alapján az LQTS-nyúlmodellek tehát különösen alkalmasak lehetnek az LQTS-sel összefüggő, genotípus-specifikus aritmogén trigger mechanizmusok és aritmiaszubsztrát, illetve az új antiaritmiás kezelési lehetőségek vizsgálatára. Az alábbiakban az LQTS-hez társuló ritmuszavarok azon főbb mechanizmusait tárgyaljuk, amelyek vizsgálatában segítséget nyújthatnak a transzgenikus LQTS-nyúlmodellek.

Aritmia szubsztrát: a repolarizáció térbeli és időbeli heterogenitásának a szerepe

Klinikai jellegzetességek: Az LQTS karakterisztikus jellemzője az EKG-n észlelhető megnyúlt QT-intervallum, amely celluláris szinten a szívizomsejtek repolarizációjának megnyúlására vezethető vissza. LQTS-betegekben a szív fiziológiásan is észlelhető repolarizációs inhomogenitásának, tehát a különböző régiók közötti – apiko-bazális, transzmurális és interventrikuláris – kis mértékű repolarizációs időeltérések jelentős mértékű növekedését figyelték meg, ezt kvantitatív módon az emelkedett QT-diszperzió (a standard 12 elvezetéses EKG különböző elvezetésein mérhető QT-idők szórása) vagy a megnyúlt $T_{peak-end}$ intervallum (prekordiális elvezetésekben a T-hullám csúcsa és vége közötti idő, amely a transzmurális heterogenitás mérője) jellemzi (50). Új, nem invazív képképző technikák (elektrokardiográfiás képképzés, EKGi) a repolarizáció kamrák közötti különbségének az emelkedését is feltárták LQTS-betegeknél (51). Ezenkívül a repolarizáció időbeli, ütéstől ütésre („beat-to-beat”) történő változékonyságát jellemző aritmogénitást leíró – ún. „proaritmiás” – paraméternek, a rövid távú QT-variabilitásnak (STVQT, „short-term variability of QT interval”) az emelkedését is megfigyelték LQTS-ben szenvedőkben (52). Szintén leírták az ún. alternáló T-hullámot („T-wave alternans”), amely gyakran megelőzi a kamrai tachyaritmiát LQTS-betegekben (53).

A transzgenikus LQT1- és LQT2-nyulakon végzett vizsgálatok rávilágítanak a repolarizációs diszperzió fokozódásának kiemelkedő jelentőségére az LQTS-sel összefüggő ritmuszavarok kialakulásában: LQT2-nyúl-szívekben például a jobb és bal kamrák közötti kifejezett repolarizációs heterogenitásfokozódást mutattak ki (38, 40, 42), amely kedvez az egyirányú funkcionális blokkok és re-entry körök kialakulásának (38). A repolarizáció

térbeli és időbeli diszperziójának fokozódása létrejöhet dinamikus módon is, például kifejezett „beat-to-beat” QT-variabilitás vagy ún. „alternáló diszkordáns” – a szomszédos régiók közötti temporális regionális repolarizációs heterogenitások – formájában is. Megfigyelések igazolták, hogy transzgenikus LQT2-állatokban ezeknek az alternáló diszkordánsoknak a megjelenése gyakran előrejelzi a VT/VF kialakulását (54). Az LQT2-vel ellentétben az LQT1-nyúlmodellben nem volt szignifikáns mértékű a repolarizáció regionális vagy időbeli diszperziójának emelkedése (38, 40, 42), így ebben a genotípusban nem volt jellemző a spontán vagy provokált VT/VF kialakulása, ami arra utal, hogy LQT1-ben az akciós potenciál időtartamának regionálisan homogénebb megnyúlása nem jár közvetlenül a ritmuszavarhajlam emelkedésével. Amikor az LQT1-szíveket azonban további provokáló hatásnak tették ki, például folyamatos gyors szívingerléssel cardiomyopathiát indukáltak, akkor az akciós potenciál (AP) időtartamok regionális heterogenitásnövekedése, alternáló diszkordáns vagy VT/VF-indukálhatóság – az LQT2-höz hasonlóan – egyaránt megfigyelhető volt (55). Kiemelendő, hogy az akciós potenciálok alternáló diszkordanciája különösen kifejezett volt jelentős kalcium alternáns megléte esetén; és mind a kalcium, mind az AP-alternánsok megszüntethetőek voltak rianodinnal, ami a kalciumháztartás fontosságát hangsúlyozza az LQTS-sel összefüggő ritmuszavarok kialakulása szempontjából (55).

Ezek az adatok tehát arra utalnak, hogy a fenti „aritmogén szubsztrát” – a repolarizáció térbeli és/vagy időbeli diszperziójának a fokozódása – fontos szerepet játszik az LQTS-hez kapcsolódó aritmogenezisben.

Aritmia triggererek: a korai utódepolarizáció mechanizmusa és szerepe

Klinikai megfigyelések támasztják alá a genotípus-specifikus aritmia provokáló tényezők – „triggererek” – szerepét az LQTS-sel összefüggő ritmuszavarok kiváltásában: a folyamatosan emelkedett szimpatikus tónus – például tartós magas intenzitású fizikai megterhelés (különösen úszás közben) – az LQT1 esetén, míg a nyugalmi állapotban jelentkező hirtelen fellépő szimpatikus tónusfokozódás – például érzelmi stressz vagy auditív inger hatására – az LQT2-betegekben képes ritmuszavart generálni (45, 56).

LQT1 és LQT2 nyulakban, az előbbi humán megfigyelésekkel összhangban genotípus-specifikus különbségeket találtak a korai utódepolarizáció („early afterdepolarization”, EAD) és az aritmiák kialakulásának a mechanizmusában. LQT2 cardiomyocytákban korai utódepolarizáció hirtelen kialakuló szimpatikus stimulussal váltható ki, míg az izoproterenollal való folyamatos perfúzió inkább megakadályozza az EAD létrejöttét. LQT1-szívekből izolált szívizomsejtekben ezzel szemben a folyamatos adrenerg stimuláció elősegíti az EAD kialakulását (57). A fenti jelenség oka az, hogy a különböző szimpatikus ingerek időben eltérő módon

befolyásolják a szív ionáramait: a hirtelen bekövetkező szimpatikus ingerlés hatására LQT2-ben a befelé irányuló depolarizáló $I_{Ca,L}$ aktivációja gyorsabb mint a repolarizáló hatású lassú, kifelé irányuló I_{Ks} aktiválódása, így az I_{Ks} nem tudja ellensúlyozni a megnövekedett kalciumáram EAD-ot provokáló, aritmogén hatását. LQT2-ben a folyamatos adrenerg stimuláció – pl. sporttevékenység – hatására mind a befelé irányuló $I_{Ca,L}$ mind az intakt kifelé irányuló I_{Ks} aktiválódik, így nem alakul ki ritmuszavar. Ezzel szemben LQT1-ben az I_{Ks} csökkent működésének következtében a folyamatos szimpatikus tónus által aktivált kalciumáramot az I_{Ks} nem tudja ellensúlyozni, ami EAD és ezáltal aritmia kialakulásához vezethet (57). Ezen túlmenően genotípus-specifikus különbségeket találtak a ritmuszavarok kialakulásának és fenntartásának mechanizmusait illetően is: míg az LQT2-ben a re-entry kialakulásának van kulcsszerepe (38), addig az LQT1-szívekben az aritmogenezis egy új koncepcióját azonosították, amely szerint LQT1-ben az aritmiát fokális (különösen a jobb kamrából kiinduló) stimulusok indítják el, és azt többfókuszú alternáló kisülések tartják fenn (58). A transzgenikus LQT5-nyulakban leírták az I_{Ks} gyorsabb deaktivációját, valamint egy I_{to} -mediált alternans kialakulását mint az LQTS-sel összefüggő aritmogenezisnek egy LQT5-re jellemző formáját (59).

Bradycardia és pitvar-kamrai vezetési elváltozások

A klinikai megfigyelések azt mutatják, hogy bradycardia és pauza-dependens ún. „short-long-short” (rövid-hosszú-rövid) ütési szekvenciák előzik meg a kamrai tachiaritmiák létrejöttét elsősorban az LQT2-betegekben (60). A jelentősen megnyúlt kamrai refrakteritás miatt funkcionális AV-vezetési blokkot – ún. „pseudo-AV-blokkot” –, illetve valódi infranodális AV-blokkot írtak le LQTS-ben (61). Az AV-vezetési blokk előfordulása ritka, de emelkedett aritmiakockázattal jár (62). LQT2-nyulakban bradycardiát, rövid-hosszú-rövid szekvenciát, bigeminiát és „R a T”-n jelenségeket regisztráltak VT előtt (38), hasonlóan a humán LQTS-betegekhez. Ezenkívül epizodikus AV-vezetési blokkokat figyeltek meg a VT/VF előtt LQT2-ben, míg ugyanezt LQT1-es nyulakban nem igazolták (38, 63). Az *in vivo* elektrofiziológiai vizsgálatok kimutatták, hogy az LQT2-nyulaknál infra-His-blokk és csökkenő His-vezetés alakult ki izoflurán anesztézia alatt, míg az LQT1-nyulaknál lassult His-vezetés és intra-His-blokk akkor alakult ki, amikor az állatot I_{Kr} -gátló dofetiliddel kezelték (40). Mindezek genotípus-specifikus különbségekre utalnak a His–Purkinje-rendszert illetően.

Különböző faktorok és farmakonok repolarizációra gyakorolt hatásának vizsgálata LQTS-nyúlmodellekben

A „repolarizációs tartalék” kifejezés a szívizomsejtek azon élettani képességét írja le, amely szerint valamely repolarizációt nyújtó, K^+ -csatorna-gátló hatással szem-

ben – bizonyos korlátok között – azok képesek fenntartani a normális repolarizációt, más, a blokk által nem érintett „tartalék” K^+ -áramok denzitásának kompenzatorikus fokozásán keresztül (18). A K^+ -áramokon túl a repolarizáció normál időtartamának fenntartásában fontos szerepe van egyéb áramoknak, mint például a platófázis alatt aktív depolarizáló jellegű ún. „window” Na^+ , illetve a Ca^{2+} -áramok normál működésének is. Krónikus szívelégtelen betegekben leírták például, a „window” Na^+ -áram túlműködését, amely hozzájárul a platófázis megnyúlásához és az újra aktiválódó Ca^{2+} és fokozott NCX-áramokkal együtt felelőssé tehető a korai utodepolarizáció létrejöttéért, így a ritmuszavarok triggereléséért (64). Tekintettel arra, hogy a re-entry mechanizmusú tachiaritmiák jelentős része olyan betegségek – mint pl. diabetes mellitus, krónikus szívelégtelenség, hipertrófiás cardiomyopathia – meglétekor alakul ki, amely állapotokban ez a repolarizációs rezervkapacitás csökken, így a különböző endogén és exogén faktorok, illetve farmakonok repolarizációra gyakorolt, illetve pro/antiaritmiás hatásának vizsgálatára logikus olyan állatmodelleket használni, amelyek a fenti állapotokat jól modellezik. A transzgenikus LQTS-nyúlmodellek a genetikai eredetű repolarizáló ionáramok csökkenése – tehát redukált repolarizációs rezerv – miatt különösen alkalmasak lehetnek ilyen vizsgálatokra, továbbá segítségükkel az ionszatórnákat aktiváló kísérletes hatóanyagok genotípus-specifikus antiaritmiás hatékonyságának tanulmányozására is jobb lehetőség nyílik. Az alábbiakban a különböző LQTS-nyúlmodellek segítségével felderített, különböző faktorok és farmakonok repolarizációra gyakorolt hatásaival kapcsolatos vizsgálatok eredményei kerülnek rövid ismertetésre.

Nemi hormonok pro- és antiaritmiás hatásainak vizsgálata

Klinikai adatok egyértelműen bizonyítják a nemek közötti kifejezett különbséget LQTS-betegek aritmiakockázatában: a szívritmuszavarok kialakulásának kockázata magasabb a nőknél a pubertás után, illetve különösen magas a szülést követő időszakban (47), ami arra utal, hogy a nemi hormonok szintjének változásai befolyásolhatják az LQTS-hez kapcsolódó ritmuszavarok kialakulását. Ezen megfigyelések alapján a nemi hormonok proaritmiás és antiaritmiás hatásainak, és ezek háttérben álló molekuláris biológiai mechanizmusoknak a tanulmányozása az LQTS-kutatás kiemelt területévé vált (65).

Az embereken megfigyeltekhez hasonlóan a transzgenikus LQT2-nyulakban is megfigyelték a kamrai aritmiák és a hirtelen szívhalál gyakoribb előfordulását a szülés után (38, 49), ami arra utal, hogy mindkét speciesben hasonlóak lehetnek az aritmiát kiváltó mechanizmusok. Ez alapján az LQT2-modellt a nemi hormonok repolarizációra, illetve aritmogenezisre (trigger és szubsztrát) kifejlesztett hatásainak részletes vizsgálatára használták fel (49): kimutatták, hogy az AP diszper-

ziójának fokozása, és a szimpatikus ingerlés által kiváltott EAD-ok számának emelése miatt az ösztradiol proaritmiás hatású, míg a progeszteron antiaritmiás, protektív hatást fejt ki a szív refraktivitásának lerövidítése, a korai utódepolarizációk kialakulásának csökkenése, valamint a kalcium-homeosztázist stabilizáló hatásai miatt (49). További vizsgálatok kimutatták, hogy a progeszteron növeli továbbá a SERCA aktivitását is azáltal, hogy lassítja annak lebomlását, ezáltal lerövidítve a kalciumtranziensek időtartamát (66). Ezek a vizsgálatok arra utalnak, hogy a progeszteron-alapú terápiák megfontolandók lehetnek mint új, antiaritmiás megközelítések a női LQTS-betegeknél. Az LQT2-nyúlmodellek segítségével derítették fel a közelmúltban két, szülés után magasabb mennyiségben termelődő hormonnak, az oxitocinnak és a prolaktinnak akut I_{Ks} -gátló hatását (67). E hatásnak feltételezhetően szerepe lehet a postpartum aritmiák kialakulásában, különösen LQT2 esetén (47). Az előbbiekkal szemben a tesztoszteron antiaritmiás hatásának tekinthető LQTS-betegekben, mivel számos, a repolarizációban fontos szerepet játszó K^+ -áram (I_{Ks} , I_{Kr} , I_{K1}) denzitásának emelkedését, a SERCA upregulációját és a kalciumáram csökkenését figyelték meg hatására (68, 69).

Új antiaritmiás szerek hatékonyságának vizsgálata LQTS-nyúlmodellekben

Miután igazolódott, hogy a repolarizáció térbeli heterogenitásának növekedése kulcsfontosságú az LQTS-hoz kapcsolódó aritmiák kialakulásában, így ezen heterogenitás farmakológiai csökkentésétől erőteljes – genotípus-specifikus – antiaritmiás hatások voltak várhatók az LQTS-nyúlmodellekben. A csatornaaktíváló nicorandil (egy antianginás gyógyszer, amely aktiválja az ATP-függő K^+ -csatornákat), illetve az NS1643 (HERG/ I_{Kr} -aktivátor) lehetséges ilyen antiaritmiás hatásait vizsgálták transzgenikus LQT1-nyulakban (70, 71). Bár mindkét aktivátor rövidítette a szív repolarizációjának időtartamát (így az EKG QT-intervallumát is), az NS1643 proaritmiás hatást mutatott LQT1-ben, rámutatva, hogy az LQTS fenotípusát nehéz korrigálni a repolarizáló K^+ -ionáramok aktiválásán keresztül. A proaritmiás hatás hátterében lehetséges, hogy az aktivált repolarizáló K^+ -áram diszperziót fokozó hatása áll, csakúgy, mint maga az LQTS-betegséget okozó mutáció hatása. Az $I_{Na,late}$ -áram szintén egy lehetséges terápia célpont LQT1 és LQT2 esetén: a Na^+ -áramot gátló tetrodotoxin (blokkolja az $I_{Na,late}$ és az $I_{Na,peak}$ -et) vagy ranolazin (blokkolja az $I_{Na,late}$ -et) megakadályozta a korai utódepolarizáció (EAD) kialakulását és a polimorf kamrai tachycardiát monomorf tachycardiává alakította át LQT1-nyulakban gyors kamrai szívingerléssel kiváltott cardiomyopathia-modellben (55). Hasonlóképpen, a specifikusabb $I_{Na,late}$ -gátlóról, a GS-458967-ről nemrégiben kimutatták, hogy hatékonyan gátolja a polimorf VT és kamrafibrilláció kialakulását LQT2 izolált nyúl-szívekben azáltal, hogy felgyorsítja a Na^+/Ca^{2+} -cse-

remechanizmus (NCX) általi kalciumkiáramlást a szív-izomsejtből, rövidíti a kalcium tranziens időtartamát, így csökkenti a kalcium mediálta korai utódepolarizáció kialakulását (72).

Elektromechanikai kölcsönhatások és diszfunkció vizsgálata LQT1- és LQT2-nyúlmodellekben

Az utóbbi évek klinikai vizsgálatai bizonyították, hogy a tisztán elektrofiziológiai betegségnek tartott LQTS-betegekben szubklinikusan megjelennek mechanikai eltérések is a kóros elektro-mechanikai interakciók miatt. Az új technikai eszközöknek – mint például a fáziskontraszt MRI-nek vagy a strain-echokardiográfnak – a segítségével, amelyek alkalmasak a regionális szöveti mozgás irány és sebesség, illetve a kamrafal deformációjának (strain) a mérésére, kimutatták a diasztolés relaxáció károsodását, a kontrakció elnyúlását és a negatív elektro-mechanikai ablakot az LQTS-betegekben (73–76). Mivel a kontrakció időtartama hosszabb volt a szimptomatikus mint az aszimptomatikus betegekben, és genotípusfüggő eltéréseket is mutatott (kifejezettebb volt LQT2-ben mint LQT1-ben), így megalapozottnak tűnik ezen mechanikai paraméterek használata az LQTS-betegek rizikójának megbízhatóbb becslésében (77). Transzgenikus LQT2-es nyulakban a fáziskontraszt MRI-vizsgálatok igazolták a mechanikus funkciók regionálisan eltérő elváltozásait, a különböző szívterületeken eltérő mértékű diasztolés funkció és kontrakció időtartam-csökkenését. Így a regionális mechanikai funkció heterogenitásának fokozódását tapasztalták LQT2-ben (42). Fontos, hogy regionálisan az elektromos diszfunkció (az APD nyúlás) mértéke és a diasztolés funkció károsodása (42, 78), illetve a mechanikai rendellenességek kiterjedtsége és az aritmiás kockázat nagysága között szoros összefüggés volt kimutatható (79). Ezen túlmenően az LQT2-nyulakon végzett vizsgálatok bizonyították nemcsak az elektromos, hanem a mechanikai funkció nemi eltéréseit is: a kontrakció időtartamának megnyúlását a nőstény és az ösztradiollal kezelt állatokban. Kiemelendő, hogy a humán LQTS-betegekhez hasonlóan, az LQTS-nyúlmodellekben is megfigyelhető, hogy a mechanikai/diasztolés relaxációs károsodás kisebb mértékű LQT1-ben, mint LQT2 fennállása esetén (78). Egy újabb kísérletes megfigyelés szerint a szív előterhelésének („preload”) kísérletes megemelése gyógyszerindukálta, szerzett LQT2-nyúlmodellben nagyobb mértékű, és regionálisan heterogén repolarizáció nyúlást eredményez, mint a kontrollnyulakban (80). Tekintve, hogy a repolarizáció heterogén megnyúlása kedvez a ritmuszavarok kialakulásának, ez felveti annak a lehetőségét, hogy az LQTS-állatok elektrofiziológia szempontból instabilabbak, a szívizom mechanikai viszonyok megváltozására érzékenyebb ezen állatokban, és ennek a mechanizmusnak esetleg szerepe lehet az LQTS-sel összefüggő aritmiák kialakulásában (80). Az LQTS-nyúlmodellek tehát nemcsak elektrofiziológiai, hanem elektromecha-

nikai szempontból is jól modellezik a humán LQTS-betegek patofiziológiáját, így ezen modellek felhasználhatók annak vizsgálatára is, hogy pontosan milyen mechanizmusok játszanak szerepet az LQTS-betegekben tapasztalható mechanikai károsodások létrejöttében, és hogy ezeknek milyen szerepe van az LQTS-sel összefüggő aritmiakészség fokozódásában.

A transzgenikus LQTS-nyúlmodellek lehetséges alkalmazása gyógyszer indukálta ritmuszavarok szűrésében

A proaritmiás gyógyszer mellékhatások döntő többsége a repolarizáció megnyúlásának talaján következik be, amely az esetek túlnyomó részében a gyógyszer valamely repolarizáló kálium (többnyire, de nem kizárólag a $HERG\ I_{Kr}$) áramra kifejtett gátló hatásának a következtében alakul ki. Mivel a gyógyszer indukálta ritmuszavar nem mindig dóziszfüggő módon következik be, és jelentős individuális különbségeket mutat, ezért megbízható előrejelzése meglehetősen nehéz. Tekintettel a gyógyszer okozta ritmuszavarok potenciálisan halálos kimenetelére, a gyógyszerjelölt vegyületek ilyen vonatkozású megbízható szűrése igen fontos mind a megbízhatóság, mind a gyógyszer visszahívások okozta jelentős anyagi veszteségek minimalizálása érdekében. A proaritmiá-rizikó minimalizálása érdekében született az ún. ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) guidelines (ICH-S7B és ICH-E14) (13, 14) konszenzus, amely a gyógyszerjelölt vegyületek következő gyógyszerbiztonsági vizsgálatának szisztematikus elvégzését ajánlja a fejlesztés különböző fázisaiban: a szer hatásának vizsgálata a

- HERG (I_{Kr}) áramra a HERG-csatornát stabilan expresszáló heterológ sejtszereken, mint pl. *Xenopus oocyte*, HEK293 vagy CHO-sejteken,
- akciós potenciálra izolált szívműködő sejteken vagy szöveteken (papillaris izmon vagy Purkinje-roston) kutya, nyúl vagy tengerimalac-preparátumokon, *in vitro*
- monofázisos akós potenciálra (MAP) Langendorff-perfundált vad típusú nyúl szívén *ex vivo*,
- EKG-ra (QT-intervallum) altatott kutya modellen *in vivo*,
- *in silico* modelleken történő rizikóbecslés, majd végül a klinikai fázisban humán EKG (elsősorban QT-intervallum) hatások vizsgálata.

Általánosságban jellemző, hogy a gyógyszerfejlesztés kezdeti szakaszában („frontloading”) a nagy kapacitású *in vitro* és *in silico* módszereket, míg a későbbi fázisokban a kiválasztott célmolekulák vizsgálatára a kisebb áteresztő képességű, de komplexebb modellek alkalmazását részesítik előnyben. Az alábbiakban egy rövid összefoglalás olvasható a jelenleg alkalmazott szűrő-módszerek előnyeiről és hátrányairól.

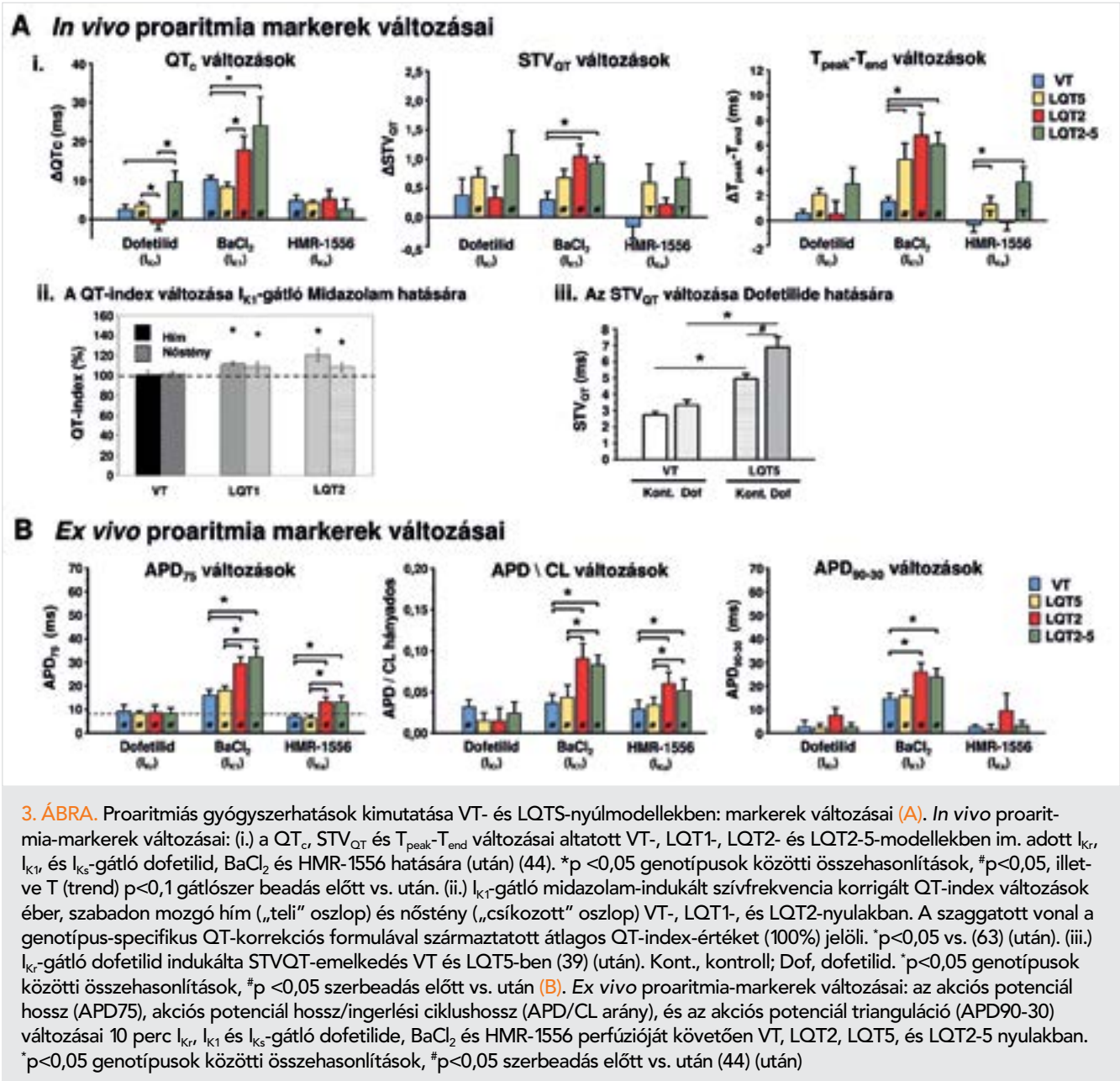
A proaritmiás gyógyszer mellékhatások szűrésére alkalmazott biomarkerek, modellek és azok limitációi

Tekintettel arra, hogy a proaritmiá ritka – bár potenciálisan halálos – jelenség, a gyógyszer által okozott ritmuszavar kialakulását kemény végpontként meghatározni igen nehéz. Emiatt a gyakorlatban a modelleken a ritmuszavar rizikó fokozódását jelző különféle biomarkerek a vizsgált szer által kiváltott változásait mérjük, és ezek alapján igyekszünk minél megbízhatóbban meghatározni a szer proaritmiás kockázatát (16, 81, 82).

Proaritmiá-biomarkerek

Mivel a gyógyszer indukálta ritmuszavarok gyakran a QT megnyúlásának talaján alakulnak ki a klinikai megfigyelések alapján (7), így a preklinikai vizsgálatok is a QT-, illetve APD-megnyúlást tekintették a legfontosabb mérendő biomarkereknek a proaritmiá rizikófelmérése során. Az utóbbi időben azonban számos klinikai és állatkísérletes bizonyíték egyértelműen rámutatott arra, hogy bizonyos repolarizációt nyújtó – I_{Kr} /HERG-gátló – szerekre a QT-nyújtó hatás ellenére sem jellemző a torsadogén hatás, míg más szerekek kevésbé kifejezett QT-nyújtó hatás ellenére is jelentős proaritmiá-rizikóval bírnak (83, 84). A fentiek alapján számos új proaritmiá-marker került a figyelem előterébe, amelyek nem csupán a repolarizációnyúlást, hanem a repolarizáció térbeli és időbeli változásait is képesek jellemezni. A repolarizáció térbeli (apiko-bazális, transzmurális és interventrikuláris) heterogenitása régóta ismert fiziológiai jellegzetesség, azonban nyilvánvalóvá vált, hogy ennek fokozódása – mint aritmiá-subsztrát – kulcsszerepet játszik a re-entry aritmiák kialakulásában (48). A térbeli heterogenitás jellemzésére a következő markerek használata terjedt el:

- az EKG-n mérhető $T_{peak-end}$ (a T-hullám csúcsa és vége közötti szakasz precordiális elvezetésekén), amely a transzmurális heterogenitást jellemzi, vagy az ún.
- QT-diszperzió (a 12 elvezetéses EKG QT-intervallumainak „szórása”), amely az apiko-bazális heterogenitással korrelál. A repolarizáció időbeli instabilitásának növekedése szintén kedvez az aritmiák kialakulásának. Ennek egyik formája az ún. restitúció, amely az APD, illetve QT-frekvencia adaptációját jellemző paraméter; gyorsabb restitúció nagyobb aritmiá-érzékenységet jelez (85). Ezen túl számos állatkísérletes (86, 87) és klinikai (88, 89) vizsgálat igazolta, hogy az APD, illetve QT rövid távú – ütésről ütésre történő – variabilitása, az ún. STVQT („short term variability of QT interval”) egy olyan, a repolarizáció időbeli instabilitását jelző paraméter, amelynek növekedése megbízhatóbban használható gyógyszer indukálta ritmuszavarok előrejelzéséhez mint a QT-idő nyúlása. Egyéb paraméterek, mint például



3. ÁBRA. Proaritmiás gyógyszerhatások kimutatása VT- és LQTS-nyúlmodellekben: markerek változásai (A). *In vivo* proaritmiá markerek változásai: (i.) a QT_c, STV_{QT} és T_{peak}-T_{end} változásai altartott VT-, LQ1-, LQ2- és LQ2-5-modellekben im. adott I_{Kr}, I_{K1} és I_{Ks}-gátló dofetilid, BaCl₂ és HMR-1556 hatására (után) (44). *p < 0,05 genotípusok közötti összehasonlítások, #p < 0,05, illetve T (trend) p < 0,1 gátlószer beadás előtt vs. után. (ii.) I_{Kr}-gátló midazolam-indukált szívfrekvencia korrigált QT-index változások éber, szabadon mozgó hím („teli” oszlop) és nőstény („csíkozott” oszlop) VT-, LQ1-, és LQ2-nyulakban. A szaggatott vonal a genotípus-specifikus QT-korrekciós formulával származtatott átlagos QT-index-értéket (100%) jelöli. *p < 0,05 vs. (63) (után). (iii.) I_{Kr}-gátló dofetilid indukálta STVQT-emelkedés VT és LQTS-ben (39) (után). Kont., kontroll; Dof, dofetilid. *p < 0,05 genotípusok közötti összehasonlítások, #p < 0,05 szerbeadás előtt vs. után (B). *Ex vivo* proaritmiá markerek változásai: az akciós potenciál hossz (APD₇₅), akciós potenciál hossz/ingerlési ciklushossz (APD/CL arány), és az akciós potenciál trianguláció (APD₉₀₋₃₀) változásai 10 perc I_{Kr}, I_{K1} és I_{Ks}-gátló dofetilide, BaCl₂ és HMR-1556 perfúzióját követően VT, LQ2, LQ5, és LQ2-5 nyulakban. *p < 0,05 genotípusok közötti összehasonlítások, #p < 0,05 szerbeadás előtt vs. után (44) (után)

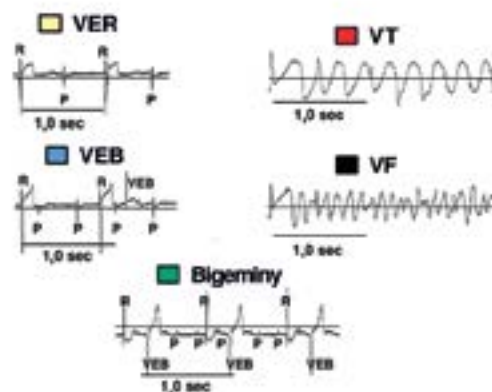
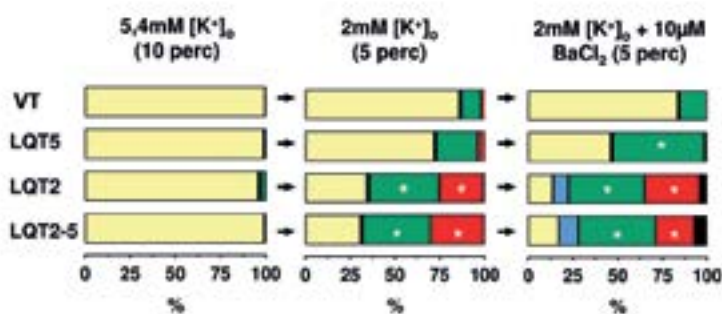
ul a repolarizáció 3. fázisának – egy vulnérabilis periódusnak – a megnyúlását jelző ún. AP „triangulációnak” (háromszögesedésnek, számszerűen az „APD₉₀-APD₃₀” növekedésének), vagy az APD és QT fordított frekvenciafüggő nyúlásának a kifejezettebbé válásának szintén jelentős prediktív értéke van a gyógyszerek proaritmiás kockázatának becslésében (81).

Proaritmiá szűrésére használt modellek

Egy gyógyszerjelölt molekula szív ioncsatornáira gyakorolt hatását izolált natív cardiomyocytákon vagy a vizsgálandó humán ioncsatornát a sejtmembránjukon kifejező, ún. expressziós sejtszisztemeken végzett patch-clamp mérésekkel lehet a legegyszerűbben megvizsgálni (90). Mivel a HERG (I_{Kr})-gátlás kiemel-

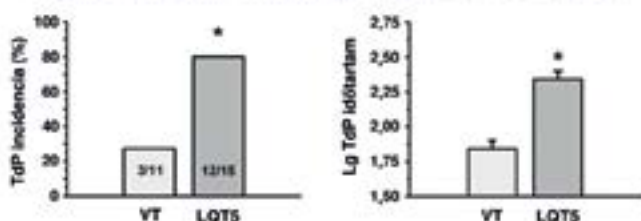
kedő fontosságú a gyógyszerindukált ritmuszavarok patogenezisében, így a patch-clamp technikával – annak manuális, illetve automata változtatásával egyaránt – rutinszerűvé vált a gyógyszerjelöltek HERG-gátló hatásának szűrése. Manapság gyakran alkalmaznak nagy áteresztő képességű, antitest-alapú kemilumineszcencia útján működő („HERG-Lite”) (91), illetve rubidium (92) vagy thallium (93) alapú HERG-szűrőmódszereket is. A humán indukált pluripotens őssejt-eredetű cardiomyocyták (iPSC-CM) alkalmazása akár még a beteg-/betegség-specifikus gyógyszerhatások ioncsatorna-szintű kimutatására is alkalmasak lehetnek, és az utóbbi időben egyre ígéretesebb megközelítéssé váltak (94, 95). Bár a fenti technikák kétségkívül fontos információkat szolgáltatnak a gyógyszer HERG-re vagy más ioncsatornákra gyakorolt

A Ex vivo aritmia előfordulás

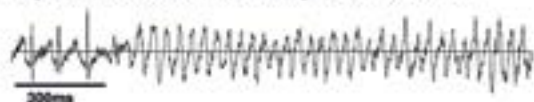


B In vivo aritmia előfordulás

i. Dofetilid indukált TdP incidenciája és időtartama VT és LQT5-ben



ii. Propofol anesztézia során fellépő TdP LQT2-ben



iii. Dofetilid indukált pVT LQT1-ben



4. ÁBRA. Proaritmiás gyógyszerhatások kimutatása VT és LQTS-nyúlmodellekben: ritmuszavarok előfordulása. (A) Ex vivo aritmia előfordulás. Az oszlopok a különböző típusú kamrai aritmiák előfordulásának időtartamát (a perfúziós idő %-ában mérve) szemléltetik kontoll Krebs-Henseleit (KH), alacsony [K⁺]_o (2 mM) tartalmú KH, vagy kombinált alacsony [K⁺]_o (2 mM) és I_{Kr}-gátló BaCl₂ (10 µM) tartalmú KH perfundálásának hatására AV-ablált nem ingerelt VT, LQT2, LQT5 és LQT2-5 szívekben. A jobb oldalon a főbb aritmiatípusokat reprezentáló EKG-regisztrátumok láthatók: kamrai pótritmus (VER), kamrai pótütés (VEB), bigemínia, kamrai tachycardia (VT) és kamrafibrilláció (VF) (44) (után). *p < 0,05 genotípusok közötti összehasonlítások. (B) In vivo aritmia előfordulás. (i.) dofetilid-indukálta TdP előfordulási gyakoriság (incidencia %-ban) és log TdP időtartam VT- és LQT5-nyúlakban (39) (után). *p < 0,05 genotípusok közötti összehasonlítások. (ii.) Polimorf TdP epizódokról készült EKG-regisztrátum propofollal altatott LQT2 nőtény nyúlban (63). (iii.) Dofetilid-indukálta alternáló 2:1/3:1-es AV-blokk talaján kialakuló polimorf kamrai tachikardiáról (pVT) készült EKG-felvétel hím LQT1-nyúlban (40) (után)

hatásairól, az olyan fontos aritmogén tényezők, mint a repolarizáció térbeli heterogenitása, az AP trianguláció vagy a fordított frekvenciafüggő hatás és az időbeli instabilitás nem vizsgálhatóak ezekben a modellekben. A gyógyszer hatását az AP hosszára és alakjára, illetve triangulációjára, valamint annak fordított frekvenciafüggő hatását kiválóan lehet vizsgálni kutya, nyúl vagy tengerimalacból származó papilláris izmon vagy Purkinje-roston mikroelektrod-technikával végzett intracelluláris AP-méréssel (96). Mindezek mellett a szernek a repolarizáció térbeli (regionális) és időbeli diszperziójára való hatásáról az arteriálisan perfundált bal kamrai szelet („wedge”) típusú preparátumok segítségével lehet információt kapni (15). Mivel a két utóbbi módszer az ionáram-méréseknél jóval komplexebbek, és kevésbé nagy áteresztő kapacitásúak, ezért leginkább a komplex, több ioncsatornát is

befolyásoló, a fejlesztés későbbi preklinikai fázisában lévő célmolekulák proaritmiás potenciáljának megítélésére alkalmasak (96). Egy másik nagyon gyakran használt rendszer a proaritmiás rizikó becslésére a Langendorff-perfundált (patkány, tengerimalac vagy nyúl) szívpreparátum vagy annak automatizált változatának, a SCREENIT-rendszernek a használata (81). Az utóbbi módszert már több száz gyógyszerjelölt aritmogén potenciáljának tesztelésére használták sikeresen. Ebben a modellben a szívet a kanulált aortán keresztül retrográd módon perfundálják, és epikardiális, illetve endokardiális elektródákat használnak a monofázisos akciós potenciálok (MAP) elvezetésére, illetve a szív köré a szövetfürdőben elhelyezett elektródokkal EKG is regisztrálható. Ez a jól bevált rendszer lehetővé teszi az aritmiák (EAD, VES, R-on-T, TdP és VF), valamint

a repolarizáció időbeli instabilitásának és térbeli (apikobazális, transzmurális, interventrikuláris) heterogenitásának becslését, illetve a szer fordított frekvenciafüggő hatásának és az AP triangularizációjának a közvetlen mérését.

Altatott vagy szabadon mozgó (telemetrikus) állatok *in vivo* használhatók a különböző EKG-paraméterek (QT, QT-diszperzió, $T_{peak-end}$, STV_{QT} stb.) változásainak mérésére. Mivel a proaritmia kialakulása viszonylag ritka esemény normális, egészséges alanyoknál, ezeket a modelleket érzékenyíteni kell a ritmuszavarok iránt – például a szív repolarizációs tartalékának gyengítésével – ahhoz, hogy képesek legyenek közvetlenül kimutatni a gyógyszer okozta aritmogén eseményeket. Ilyen szenzitizált modellek például a repolarizációs tartalékot közvetve csökkentő szívbetegségben szenvedő állatok. A volumen túlterheléses, krónikus atrioventrikuláris blokk (CAVB) kutyán az egyik legjobban jellemzett ilyen szívbetegmodell (97), amelyben az AV-blokk a szív elektromos (csökkent I_{Ks} és részben csökkent I_{Kr} -funkció) és strukturális átalakulásához vezet (98). Emiatt a CAVB-modell nagyon érzékeny a HERG/ I_{Kr} -gátló gyógyszer mellékhatásokra, amely ezekben az állatokban könnyen TdP kialakulásához vezet (98, 99). Egy másik jól bevált proaritmia-modell a metoxaminnal (α_1 -adrenerg receptoragonista) szenzitizált, altatott nyúl, amely különösen hajlamos gyógyszer által kiváltott kamrai tachycardia kialakulására, amennyiben a vizsgálandó szer rendelkezik HERG/ I_{Kr} -blokkoló hatással is (100). Végül a repolarizációs tartalék a kifelé irányuló káliumáram(ok) farmakológiai gátlásával is gyengíthető. Leggyakrabban E4031-et (101) vagy dofetilidet (102, 103), illetve HMR-1556-ot (84) használnak a HERG/ I_{Kr} , illetve I_{Ks} -áramok gátlására *in vivo* Langendorff-perfundált nyúlshívekben vagy *in vivo* nyulakban és kutyákban, és ezáltal szerzett LQT2 vagy LQT1-szerű állatmodellek alakíthatók ki. Ezeknek az érzékenyített állatmodelleknek azonban jelentős korlátai vannak a következők miatt:

- magas költségek, speciális szakértelem és jelentős idő szükséges e modellek létrehozásához (CAVB kutyá),
- az alkalmazott altatószer lehetséges interferenciája a repolarizáló ionáramokkal, valamint potenciális keresztreakció a vizsgált gyógyszer és az α_1 -adrenerg receptorok között a metoxamin-szenzitizált nyúlmodell esetében,
- folyamatos gyógyszeradagolás szükséges a kívánt csatornagátlás fenntartásához hosszú távon, amely a krónikus kísérleteket nagyon költségessé vagy épp kivitelezhetetlenné teszi a farmakológailag indukált szerzett LQTS-állatmodellekben. Ezért célszerű egy stabilan károsodott repolarizációs tartalékkal rendelkező krónikus állatmodell használata olyan fajban, amely szorosan tükrözi az emberi szív elektro(pato)fiziológiai jellemzőket.

A jelenleg használt proaritmia-modellek limitációi

Bár az ICH-irányelvek (13, 14) bevezetése óta nem jelentettek (dokumentált) gyógyszerindukált SCD-esetet újonnan forgalomba hozott gyógyszerek használatával kapcsolatban, mégis, ezen irányelvek korántsem tekinthetők ideálisnak vagy teljes mértékben korszerűnek. Az elmúlt két évtizedben az ICH-szabályozás szigorú követése nagy valószínűséggel sok olyan ígéretes gyógyszerjelölt vegyület kifejlesztésének szükségtelen leállításához vezetett, amelyek – legalábbis speciális korlátozásokkal ellátva – piacra kerülhettek volna. Másrészt a szabályozás nem veszi teljes mértékben figyelembe a proaritmia kialakulásával kapcsolatos számos fontos, újonnan megismert patofiziológiai jellemzőt, mint például:

- annak komplex, több ionáramot is érintő jellegét és
- az új, károsodott repolarizációs tartalékkal rendelkező állatmodellek alkalmazásának jelentőségét és szükségességét.

Azon jelenlegi ismereteink ellenére, miszerint a proaritmia egy többféle ionáram megváltozásával járó komplex gyógyszer mellékhatás következményeként alakul ki, az esetek legnagyobb részében a rutin proaritmia-szűrővizsgálatok továbbra is csupán a tesztvegyületek HERG-blokkoló potenciáljának kimutatására törekednek, mivel ezt tartják a legfontosabb tényezőnek a repolarizáció megnyúlásával összefüggő aritmogenezisben („HERG-centrikus” paradigma). Ennek eredményeként ez a megközelítés a potenciálisan ígéretes gyógyszerjelöltek kizárásához vezet a fejlesztés során, pusztán a vegyület HERG-csatorna-gátló tulajdonsága alapján (104). E problémakör megoldására hozták létre a „Comprehensive *in vitro* Proaritmia Assay” (CiPA) kezdeményezést, amely többek között a gyógyszerjelölt vegyületek többféle humán szívizom ionáramra (I_{Kr} , I_{Ks} , $I_{Na,peak}$, $I_{Na,late}$, I_{K1} , I_{to} , $I_{Ca,L}$) kifejtett hatásának szisztematikus mérését tűzte ki célul heterológ expressziós rendszerekben (105). A CiPA-kezdeményezés kétségtelenül ígéretes megközelítés; ennek gyakorlati értéke azonban jelenleg még nem kellően tisztázott.

A jelenlegi proaritmia-szűrés másik nagy korlátja, hogy annak ellenére, hogy a gyógyszer indukálta TdP leggyakrabban csökkent repolarizációs tartalékkal rendelkező, valamint strukturális szívbetegségeknél fordul elő, a jelenlegi biztonsági értékelések – elvileg – továbbra is elsősorban normális, ép repolarizációjú állatokon illetve a belőlük származó szöveteken/sejteken végzett vizsgálatokon alapulnak (13, 14). Megbízható, olcsó, könnyen használható és stabil, károsodott repolarizációval rendelkező állatmodellek hiánya lehet annak a magyarázata, hogy a gyógyszerindukálta aritmogenezis ezen fontos aspektusa miért tükröződik oly kevésbé a jelenleg is alkalmazott szűrési módszerekben. A fentiek alapján olyan új, aritmogén mellékhatásokra érzékenyebb állatmodellek alkalmazására van szükség a proaritmia-szűrés megbízhatóságának növelése érdekében.

A transzgenikus LQTS-nyúlmodellek előnyei a proaritmia-kockázat megbízhatóbb előrejelzésében

A számos rutinszerűen alkalmazott állatmodell közül a nyúl kiemelkedő szerepet játszik az aritmiakutatásban, mivel szívelektrofiziológiai jellemzői sok szempontból sokkal közelebb állnak az emberhez, mint más gyakran használt kisállatoké (egér vagy patkány) (25, 26, 28), így például:

- hasonló káliumáramok (főként I_{Kr} és I_{Ks}) felelősek a szív repolarizációjáért nyulakban mint az emberben (22), ezért
- az akciós potenciál alakja is hasonló az emberhez (22, 26), továbbá a szívizom mechanikai funkciója (35) és a farmakológiai beavatkozásokra adott válaszai (37) is jó humán relevanciát mutatnak.

A nyúlmodellek további előnye, hogy viszonylag olcsók, kezelésük és tenyésztésük egyszerűen megoldható, valamint genetikailag is módosíthatók. A fentiek alapján a nyúlmodellek, különösen a csökkent repolarizációs rezervű, gyógyszerindukálta aritmiákra fogékonyabb LQTS-állatok ígéretes modellek lehetnek a proaritmia-szűrésekhez. A repolarizációs rezerv csökkentése létrehozható farmakológiai módon K^+ -csatorna-gátló szerek alkalmazásával (szerzett LQTS) vagy genetikai manipulációval (öröklött LQTS). Régóta ismert, hogy a „krónikus atrioventrikuláris blokk” kutyamodellben a késői egyenirányító K^+ -áram lassú komponensének (I_{Ks}) a gyengülése („downregulációja”) miatt a modell kifejezetten alkalmas a HERG/ I_{Kr} -gátló szerek proaritmiás – ebben a modellben torsadogén – hatásának kimutatására. Ezen eredmények alapján derült fény az I_{Ks} repolarizációban – és a proaritmia kialakulásában – betöltött kulcsszerepére, amely alapján végezték el *Lengyel és munkatársai* nyúlmodellben az I_{Kr} és az I_{Ks} repolarizációban betöltött relatív szerepének vizsgálatát: eredményeik szerint az I_{Ks} vagy I_{Kr} enyhe gátlása önmagában nem, vagy csak nagyon kismértékben befolyásolja a QT-intervallumot vagy a rövid távú QT-variabilitást (STVQT) és az aritmiához vezető (84). A szerzők javaslata alapján például *Baczkó és munkatársai* is sikerrel alkalmazták az I_{Ks} -gátló HMR-1556-tal gyengített repolarizációs rezervű nyúlmodellt HERG/ I_{Kr} -gátló hatással rendelkező szerek proaritmiás mellékhatásának vizsgálatára (34, 106).

Bár a farmakológiai módon létrehozott szerzett LQTS-nyúl proaritmia-modell bizonyítékot szolgáltatott a csökkent repolarizációs tartalékkal rendelkező modellek értékéről a gyógyszer okozta ritmuszavarok megbízhatóbb előrejelzésében, a repolarizáló áramok farmakológiai beavatkozásokkal történő csökkentésének számos hátránya van:

- az alkalmazott K^+ -csatorna gátló szerek nem teljesen szelektívek,
- nem alkalmasak hosszú távú proaritmia-vizsgálatokra, és

- nem képesek leképezni a genetikai vagy szív-betegmodellben esetlegesen kialakuló krónikus elektrofiziológiai remodelling folyamatokat, amelyek a hosszú távú repolarizációs problémákkal rendelkező betegeknél előfordulnak. A szerzett LQTS-modellek fenti hátrányainak a kiküszöbölésére és a humán LQTS-betegek patofiziológiájának jobb modellezése érdekében hozták létre a bevezetőben részletesen leírt módon az LQT1 (I_{Ks} elvesztése), LQT2 (I_{Kr} elvesztése), LQT5 (csökkent I_{Ks}) és a dupla transzgenikus LQT2-5-ös nyúlmodelleket. Az I_{Ks} működésének teljes kiesése LQT1-ben, vagy funkciójának csökkenése LQT5-ben kifejezetten fogékonyá tette ezeket a modelleket az HERG/ I_{Kr} -gátló hatású gyógyszer mellékhatások kimutatására. A vizsgálatok igazolták, hogy a legkülönbözőbb hatástani csoportokba tartozó, de I_{Kr} -gátló mellékhatással is rendelkező szerek, úgymint az eritromicin (antibiotikum) (107), fluoxetin (antidepresszáns) (108) vagy a risperidon (antipszichotikum) (108) proaritmiás hatásának kimutatására az LQT1-nyúlmodellek sokkal érzékenyebbek, mint a vad típusú egyedek. Az LQT1-modellben e szerek nyújtották az akciós potenciál hosszát/QT-intervallumot, valamint fokozták az AP regionális diszperzióját és a rövid távú QT-variabilitást (STVQT), illetve kedveztek a különféle aritmiák kialakulásának. Az I_{Kr} teljes hiányát mutató LQT2-es modell ezzel szemben alkalmasabb volt egyes I_{Ks} és/vagy I_{K1} -gátló hatással (is) rendelkező széles körben használt anesztetikumnak, mint például az izoflurán, propofol, tiopental vagy midazolam proaritmiás kockázatának a kimutatására (63). Az eredmények alapján a ketamin/xylazinnal történő altatás bizonyult elektrofiziológiai szempontból a „legsemlegesebbnek”, így különösen súlyos LQTS-ben, vagy elektrofiziológiai célú állatkísérletekhez ez a legbiztonságosabban választható altatószer kombináció (63). Az LQT5-modell a „csendes” LQTS-t tükrözi, amelyben a patch-clamp vizsgálatokkal igazolt gyorsult I_{Ks} és I_{Kr} deaktivációs kinetika miatt kismértékben csökkent repolarizációs tartalék csupán az *in vivo* emelkedettebb STVQT és az *ex vivo* észlelhető enyhe regionális repolarizációs heterogenitás növekedésében – emelkedett apikobazális APD-heterogenitás és AP-trianguláció – jelenik meg csupán, amely kontroll körülmények között nem vezet manifeszt QT-nyúláshoz (39, 44). Provokáció, mint például valamely K^+ -csatorna blokkoló szer – különösen I_{Kr} vagy I_{K1} -gátló – adására azonban ez a modell is sokkal érzékenyebbnek mutatkozott gyógyszer indukálta TdP kialakulására (39, 44). A dupla transzgenikus LQT2-5-ös modellben az I_{Kr} csaknem teljes kiesése (az LQT2-vel ellentétben itt indirekt módon kimutatható volt I_{Kr}) és az I_{Ks} funkciójának károsodása LQT2-szerű fenotípust ered-

ményez, amely – az LQT2-től eltérően – azonban alkalmas hosszú QT-vel járó állapotokhoz társuló I_{Ks} -gátló gyógyszer mellékhatások vizsgálatára (44). Egy későbbi munka, amely az LQTS-nyúlmodellek különböző szelektív K^+ -csatorna-gátló szerekkel szembeni érzékenységét hasonlította össze, megerősítette a fenti eredményeket: az LQT1/LQT5-ös modellek az I_{Kr} -gátló dofetilidre, míg az LQT2/LQT2-5-ös modellek az I_{Ks} gátló HMR-1556, illetve I_{K1} -gátló bárium-klorid hatásaira voltak érzékenyebbek a proaritmia-markerek (AP/QT időtartam, illetve diszperzió és STVQT) változásai és az *ex vivo* aritmiavizsgálatok eredményei (kamrai extra systole, bigeminia, VT- és VF-incidencia és időtartam) alapján (44). A különböző típusú LQTS-nyúlmodellek (LQT1, LQT2, LQT5 és LQT2-5) tehát eltérő érzékenységüknél fogva más-más klinikai szituáció modellezésére és különböző csatornagátló gyógyszer mellékhatások érzékenyebb kimutatására lehetnek alkalmasak.

További előnye a transzgenikus LQT-nyúlmodelleknek, hogy a kongenitális LQTS új kezelési stratégiáinak tesztelésére is alkalmas platformot jelenthetnek, ahogyan azt egy közelmúltban publikált munkánkban mutattuk be, amelyben egy többszörösen telítetlen zsírsavnak, a DHA-nak a repolarizációt normalizáló hatását demonstráltuk LQT2 transzgenikus nyúlmodellel végzett vizsgálataink során (109).

Következtetések, limitációk

A gyógyszerfejlesztés során a gyógyszerjelölt vegyületek okozta ritmuszavarok megbízható szűrése a mai napig nem teljesen kielégítő. Ennek oka abban keresendő, hogy

- bár a gyógyszer okozta proaritmia sok esetben a szer HERG/ I_{Kr} -gátló hatásával áll összefüggésben, azonban egyéb ioncsatorna-hatások is lényegesen befolyásolják a ritmuszavarok kialakulását (anti- vagy proaritmiás irányba), amelyet a jelenlegi rutin szűrővizsgálatok nem vesznek figyelembe, illetve
- ezeket a biztonsági vizsgálatokat egészséges egyedekben –, illetve szerveken, szöveteken – végzik, és ezek nem a gyógyszer indukálta ritmuszavarokra fokozottabban érzékeny, károsodott repolarizációs rezervkapacitású betegeket reprezentáló állatmodellek.

Irodalmi adatok alapján a nyúl szív-elektrofiziológiai szempontból közeli hasonlóságot mutat az emberrel, és az utóbbi évtizedben/években létrehozott transzgenikus LQTS-nyulak képviselik azon károsodott repolarizációs tartalékkal rendelkező állatmodelleket, amelyek a humán LQTS valamennyi klinikailag fontos jellegzetességét mutatják: megnyúlt QT/APD-t, a repolarizáció térbeli és időbeli diszperziójának fokozódását, emel-

kedett gyógyszerindukálta proaritmia-hajlalmot, spontán ritmuszavarokat (komplex kamrai tachiaritmiák és kamrafibrilláció) és nem utolsósorban, spontán hirtelen szívhalált.

A fentiek alapján tehát az ideális proaritmia szűrési stratégia magában foglalná

- a gyógyszerjelölt vegyületek különböző ionáramokra – a HERG/ I_{Kr} mellett az I_{K1} , I_{Ks} , I_{to} , $I_{ca,L}$, $I_{Na,peak}$ és $I_{Na,late}$ – való hatásának részletes elektrofiziológiai vizsgálatát natív cardiomyocytákban vagy heterológ expressziós rendszerekben (CiPA-kezdeményezés), kombinálva,
- *in vivo*, illetve *ex vivo* Langendorff-szíven végzett vizsgálatokkal a különböző károsodott repolarizációjú transzgenikus LQTS és egészséges, vad típusú nyúlmodelleken.

A gyakorlatban egy adott tesztelendő gyógyszerjelölt vegyület esetén a legmegfelelőbb LQTS-modell kiválasztásában a szer sejtszinten mutatózó ioncsatorna-hatásai nyújthatnának racionális támpontot:

- I_{Kr} -blokkoló hatással rendelkező szerek esetén LQT1 vagy LQT5,
- I_{K1} -blokkoló szerek esetén LQT2,
- I_{Ks} -áramot gátló szerek esetén pedig LQT2-5-modelleket lehetne választani, mint ideális proaritmia szűrési platformot a vad típusú állatok mellett.

Az *in vivo* vizsgálatok esetén a 12 elvezetéses EKG-n mért különböző proaritmia-markerek (Q_{Tc} , Q_T -diszperzió, STVQT, $T_{peak-end}$ stb.) vizsgálata elegendő lenne a proaritmia-rizikó becsléséhez; tekintve, hogy a (várható) direkt ritmuszavarok előfordulási aránya meglehetősen alacsony, így ennek közvetlen vizsgálatára irányuló kísérletek EKG-monitorozása túl időigényes és túl költséges lenne. Az *ex vivo* MAP-mérések fontos információt szolgáltatathatnának a proaritmia-markerek, elsősorban a repolarizáció regionális heterogenitásának a változásáról a vad típusú, illetve a fokozott rizikójú betegpopulációt modellező LQTS-állatokban. Az *ex vivo* Langendorff perfundált rendszer használatának további nagy előnye, hogy segítségükkel a szer okozta direkt aritmiaprovokáló hatás is közvetlenül meghatározható (44).

Az LQTS-modellek természetesen számos limitációval bírnak. A modellek az ún. „domináns-negatív” stratégiával, a funkcióvesztéssel járó humán mutáció kardio-szelektív túl-expressziójával lettek létrehozva a „nyúl génkiütés (knock-out), humán génbevitel (knock-in)” technika helyett. Emiatt a túlexpresszált mutáns transzgen kódolta, funkciójukban károsodott humán csatornafehérjék jelenléte mellett ezekben az LQTS-állatokban normál „nyúl” csatornaegységeket is találunk, amely egyes (humán és nyúl) csatornaproteinek interakciói a humán LQTS-től való enyhe – és jelenleg kevésbé ismert – eltéréseket okozhatnak. Az újabb, ún. CRISPR-technika (110) segítségével a jövőben lehetőség lesz a humán LQTS-sel genetikailag jobban megegyező új modelleket létrehozni. Egy másik limitációja

a modelleknek, hogy a mutáció miatt létrejövő krónikus, kompenzatorikus elektrofiziológiai változások (remodelling) tekintetében viszonylag kevésbé ismertek a fajok közötti különbségek. Egérben például megfigyelték a mutáció által nem érintett intakt repolarizáló K^+ -áramok kompenzatorikus növekedését, (így a proaritmia-készség csökkenését) (38), míg az LQT1, illetve LQT2-es nyulakban inkább a repolarizációs tartalék további gyengülését (a proaritmia-készség fokozódását) írták le a mutáns és normál csatornafehérjék interferenciája miatt, amely a csatornaproteinek sejtmembránba való kihelyeződésének („trafficking”) a gátlása miatt jött létre (38). Így a nyulak az emberben leírt szív-elektrofiziológiai sajátosságokhoz való nagyfokú hasonlóságai ellenére mindig körültekintően kell eljárni a fenti modelleken végzett proaritmia-vizsgálatok eredményeinek humán extrapolálásakor.

Nyilatkozat

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

Irodalom

1. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encaïnide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324(12): 781–8. <https://doi.org/10.1056/nejm199103213241201>
2. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. *Survival With Oral d-Sotalol*. *Lancet* 1996; 348(9019): 7–12. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)02149-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)02149-6)
3. Woosley RL, Chen Y, Freiman JP, Gillis RA. Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. *JAMA* 1993; 269(12): 1532–6. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03500120070028>
4. Wysowski DK, Bacsanyi J. Cisapride and fatal arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335(4): 290–1. <https://doi.org/10.1056/nejm199607253350416>
5. Danker T, Moller C. Early identification of hERG liability in drug discovery programs by automated patch clamp. *Front Pharmacol* 2014; 5: 203. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00203>
6. Redfern WS, Carlsson L, Davis AS, et al. Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsades de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. *Cardiovasc Res* 2003; 58(1): 32–45. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(02\)00846-5](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(02)00846-5)
7. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, et al. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2000; 47(2): 219–33. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(00\)00119-x](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(00)00119-x)
8. Stansfeld PJ, Sutcliffe MJ, Mitcheson JS. Molecular mechanisms for drug interactions with hERG that cause long QT syndrome. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2006; 2(1): 81–94. <https://doi.org/10.1517/17425255.2.1.81>
9. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 2003; 89(11): 1363–72. <https://doi.org/10.1136/heart.89.11.1363>
10. Fenichel RR, Malik M, Antzelevitch C, et al. Drug-induced torsades de pointes and implications for drug development. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15(4): 475–95. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2004.03534.x>
11. Farkas AS, Nattel S. Minimizing repolarization-related proarrhythmic risk in drug development and clinical practice. *Drugs* 2010; 70(5): 573–603. <https://doi.org/10.2165/11535230-000000000-00000>
12. Li Z, Mirams GR, Yoshinaga T, et al. General Principles for the Validation of Proarrhythmia Risk Prediction Models: An Extension of the CiPA In Silico Strategy. *Clin Pharmacol Ther* 2020; 107(1): 102–11. <https://doi.org/10.1002/cpt.1647>
13. Food, Drug Administration HHS. International Conference on Harmonisation; guidance on E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs; availability. *Notice*. *Fed Regist* 2005; 70(202): 61134–5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16237860/>
14. Food, Drug Administration HHS. International Conference on Harmonisation; guidance on S7B Nonclinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals; availability. *Notice*. *Fed Regist* 2005; 70(202): 61133–4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16237859/>
15. Lawrence CL, Pollard CE, Hammond TG, Valentin JP. Nonclinical proarrhythmia models: predicting Torsades de Pointes. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2005; 52(1): 46–59. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2005.04.011>
16. Park E, Gintant GA, Bi D, Kozeli D, Pettit SD, Pierson JB, et al. Can non-clinical repolarization assays predict the results of clinical thorough QT studies? Results from a research consortium. *Br J Pharmacol* 2018; 175(4): 606–17. <https://doi.org/10.1111/bph.14101>
17. Moss AJ. Long QT Syndrome. *JAMA* 2003; 289(16): 2041–4. <https://doi.org/10.1001/jama.289.16.2041>

18. Varro A, Baczko I. Cardiac ventricular repolarization reserve: a principle for understanding drug-related proarrhythmic risk. *Br J Pharmacol*. 2011; 164(1): 14–36. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01367.x>
19. Hasenfuss G. Animal models of human cardiovascular disease, heart failure and hypertrophy. *Cardiovascular research* 1998; 39(1): 60–76. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(98\)00110-2](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(98)00110-2)
20. Cesarovic N, Lipiski M, Falk V, Emmert MY. Animals in cardiovascular research: Clinical relevance and translational limitations of animal models in cardiovascular medicine. *European Heart Journal*. 2020; 41(2): 200–3. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz933>
21. Baczko I, Jost N, Virag L, Bosze Z, Varro A. Rabbit models as tools for preclinical cardiac electrophysiological safety testing: Importance of repolarization reserve. *Prog Biophys Mol Biol* 2016; 121(2): 157–68. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2016.05.002>
22. Varro A, Tomek J, Nagy N, et al. Cardiac transmembrane ion channels and action potentials: cellular physiology and arrhythmogenic behavior. *Physiol Rev* 2021; 101(3): 1083–176. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2019>
23. Kaese S, Verheule S. Cardiac electrophysiology in mice: a matter of size. *Front Physiol*. 2012; 3: 345. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00345>
24. Brunner M, Guo W, Mitchell GF, et al. Characterization of mice with a combined suppression of I(to) and I(K,slow). *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281(3): H1201–9. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.281.3.h1201>
25. Nerbonne JM. Molecular basis of functional voltage-gated K^+ channel diversity in the mammalian myocardium. *J Physiol* 2000; 525 Pt 2: 285–98. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.101-1-00285.x>
26. Varro A, Lathrop DA, Hester SB, et al. Ionic currents and action potentials in rabbit, rat, and guinea pig ventricular myocytes. *Basic Res Cardiol* 1993; 88(2): 93–102. <https://doi.org/10.1007/bf00798257>
27. Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol Rev* 2005; 85(4): 1205–53. <https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2005>
28. Jost N, Virag L, Comtois P, et al. Ionic mechanisms limiting cardiac repolarization reserve in humans compared to dogs. *J Physiol* 2013; 591(17): 4189–206. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.261198>
29. Varro A, Balati B, Jost N, et al. The role of the delayed rectifier component IKs in dog ventricular muscle and Purkinje fibre repolarization. *J Physiol* 2000; 523 Pt 1(Pt 1): 67–81. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00067.x>
30. Yang D, Xu J, Zhu T, et al. Effective gene targeting in rabbits using RNA-guided Cas9 nucleases. *J Mol Cell Biol* 2014; 6(1): 97–9. <https://doi.org/10.1093%2Fjmc%2Fmj047>
31. Patel SP, Campbell DL. Transient outward potassium current, 'Ito', phenotypes in the mammalian left ventricle: underlying molecular, cellular and biophysical mechanisms. *J Physiol* 2005; 569(Pt 1): 7–39. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.086223>
32. Fedida D, Giles WR. Regional variations in action potentials and transient outward current in myocytes isolated from rabbit left ventricle. *J Physiol* 1991; 442: 191–209. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1991.sp018789>
33. Choi BR, Li W, Terentyev D, Kabakov AY, Zhong M, Rees CM, et al. Transient Outward K^+ Current (I(to)) Underlies the Right Ventricular Initiation of Polymorphic Ventricular Tachycardia in a Transgenic Rabbit Model of Long-QT Syndrome Type 1. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018; 11(6): e005414. <https://doi.org/10.1161/circep.117.005414>
34. Husti Z, Tabori K, Juhasz V, et al. Combined inhibition of key potassium currents has different effects on cardiac repolarization reserve and arrhythmia susceptibility in dogs and rabbits. *Can J Physiol Pharmacol* 2015; 93(7): 535–44. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2014-0514>
35. Jung B, Odening KE, Dall'Armellina E, et al. A quantitative comparison of regional myocardial motion in mice, rabbits and humans using in-vivo phase contrast CMR. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; 14(1): 87. <https://doi.org/10.1186/1532-429x-14-87>
36. Panfilov AV. Is heart size a factor in ventricular fibrillation? Or how close are rabbit and human hearts? *Heart rhythm* 2006; 3(7): 862–4. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2005.12.022>
37. Harken AH, Simson MB, Haselgrove J, Wetstein L, Harden WR, 3rd, Barlow CH. Early ischemia after complete coronary ligation in the rabbit, dog, pig, and monkey. *Am J Physiol* 1981; 241(2): H202–10. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1981.241.2.H202>
38. Brunner M, Peng X, Liu GX, et al. Mechanisms of cardiac arrhythmias and sudden death in transgenic rabbits with long QT syndrome. *J Clin Invest* 2008; 118(6): 2246–59. <https://doi.org/10.1172/jci33578>
39. Major P, Baczko I, Hiripi L, et al. A novel transgenic rabbit model with reduced repolarization reserve: long QT syndrome caused by a dominant-negative mutation of the KCNE1 gene. *Br J Pharmacol* 2016; 173(12): 2046–61. <https://doi.org/10.1111/bph.13500>
40. Odening KE, Kirk M, Brunner M, et al. Electrophysiological studies of transgenic long QT type 1 and type 2 rabbits reveal genotype-specific differences in ventricular refractoriness and His conduction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299(3): H643–55. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00074.2010>
41. Ren XQ, Liu GX, Organ-Darling LE, Zheng R, Roder K, Jindal HK, et al. Pore mutants of hERG and KvLQT1 downregulate the reciprocal currents in stable cell lines. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299(5): H1525–34. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00479.2009>
42. Odening KE, Jung BA, Lang CN, et al. Spatial correlation of action potential duration and diastolic dysfunction in transgenic and drug-induced LQT2 rabbits. *Heart rhythm*. 2013; 10(10): 1533–41. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.07.038>
43. Varkevisser R, Wijers SC, van der Heyden MA, et al. Beat-to-beat variability of repolarization as a new biomarker for proarrhythmia in vivo. *Heart rhythm* 2012; 9(10): 1718–26. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.05.016>
44. Hornyik T, Castiglione A, Franke G, et al. Transgenic LQT2, LQT5 and LQT2-5 rabbit models with decreased repolarisation reserve for prediction of drug-induced ventricular arrhythmias. *Br J Pharmacol* 2020. <https://doi.org/10.1111/bph.15098>
45. Morita H, Wu J, Zipes DP. The QT syndromes: long and short. *Lancet* 2008; 372(9640): 750–63. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61307-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61307-0)
46. Pezhouman A, Singh N, Song Z, Nivala M, et al. Molecular Basis of Hypokalemia-Induced Ventricular Fibrillation. *Circulation* 2015; 132(16): 1528–37. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.016217>
47. Sauer AJ, Moss AJ, McNitt S, et al. Long QT syndrome in adults. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(3): 329–37. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.057>
48. Antzelevitch C. Role of spatial dispersion of repolarization in inherited and acquired sudden cardiac death syndromes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 293(4): H2024–38. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00355.2007>
49. Odening KE, Choi BR, Liu GX, et al. Estradiol promotes sudden cardiac death in transgenic long QT type 2 rabbits while progesterone is protective. *Heart rhythm* 2012; 9(5): 823–32. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.01.009>
50. Priori SG, Napolitano C, Diehl L, Schwartz PJ. Dispersion of the QT interval. A marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 1994; 89(4): 1681–9. <https://doi.org/10.1161/01.cir.89.4.1681>

51. Vijayakumar R, Silva JNA, Desouza KA, et al. Electrophysiologic substrate in congenital Long QT syndrome: noninvasive mapping with electrocardiographic imaging (ECGI). *Circulation*. 2014; 130(22): 1936–43. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011359>
52. Hinterseer M, Beckmann BM, Thomsen MB, et al. Relation of increased short-term variability of QT interval to congenital long-QT syndrome. *Am J Cardiol* 2009; 103(9): 1244–8. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.01.011>
53. Wilson LD, Rosenbaum DS. Mechanisms of arrhythmogenic cardiac alternans. *Europace*. 2007; 9 Suppl 6: vi77–82. <https://doi.org/10.1093/europace/eum210>
54. Ziv O, Morales E, Song YK, et al. Origin of complex behaviour of spatially discordant alternans in a transgenic rabbit model of type 2 long QT syndrome. *J Physiol* 2009; 587(Pt 19): 4661–80. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.175018>
55. Lau E, Kossidas K, Kim TY, et al. Spatially Discordant Alternans and Arrhythmias in Tachypacing-Induced Cardiac Myopathy in Transgenic LQT1 Rabbits: The Importance of I_{Ca} and Ca^{2+} Cycling. *PLoS one* 2015; 10(5): e0122754. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122754>
56. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103(1): 89–95. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.1.89>
57. Liu GX, Choi BR, Ziv O, et al. Differential conditions for early after-depolarizations and triggered activity in cardiomyocytes derived from transgenic LQT1 and LQT2 rabbits. *J Physiol* 2012; 590(5): 1171–80. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.218164>
58. Kim TY, Kunitomo Y, Pfeiffer Z, et al. Complex excitation dynamics underlie polymorphic ventricular tachycardia in a transgenic rabbit model of long QT syndrome type 1. *Heart rhythm*. 2015; 12(1): 220–8. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.10.003>
59. Kim TY, Kabakov A, Terentyeva R, Terentyev D, Lu Y, Odening KE, et al. Mutations in KCNE1 Promote Cardiac Alternans in Long QT Syndrome Type 5 Rabbits. *Biophysical Journal* 2020; 118(3).
60. Tan HL, Bardai A, Shimizu W, et al. Genotype-specific onset of arrhythmias in congenital long-QT syndrome: possible therapy implications. *Circulation* 2006; 114(20): 2096–103. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.642694>
61. Ben Caref E, Boutjdir M, Himel HD, El-Sherif N. Role of subendocardial Purkinje network in triggering torsades de pointes arrhythmia in experimental long QT syndrome. *Europace* 2008; 10(10): 1218–23. <https://doi.org/10.1093/europace/eun248>
62. Gorgels AP, Al Fadel F, Zaman L, et al. The long QT syndrome with impaired atrioventricular conduction: a malignant variant in infants. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9(11): 1225–32. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1998.tb00096.x>
63. Odening KE, Hyder O, Chaves L, et al. Pharmacogenomics of anesthetic drugs in transgenic LQT1 and LQT2 rabbits reveal genotype-specific differential effects on cardiac repolarization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295(6): H2264–72. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00680.2008>
64. Farkas AS, Makra P, Csik N, et al. The role of the Na^+/Ca^{2+} exchanger, $I(Na)$ and $I(CaL)$ in the genesis of dofetilide-induced torsades de pointes in isolated, AV-blocked rabbit hearts. *Br J Pharmacol* 2009; 156(6): 920–32. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2008.00096.x>
65. Odening KE, Koren G. How do sex hormones modify arrhythmogenesis in long QT syndrome? Sex hormone effects on arrhythmogenic substrate and triggered activity. *Heart rhythm* 2014; 11(11): 2107–15. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.06.023>
66. Moshal KS, Zhang Z, Roder K, et al. Progesterone modulates SERCA2a expression and function in rabbit cardiomyocytes. *American journal of physiology Cell physiology* 2014; 307(11): C1050–7. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00127.2014>
67. Bodi I, Sorge J, Castiglione A, et al. Postpartum hormones oxytocin and prolactin cause pro-arrhythmic prolongation of cardiac repolarization in long QT syndrome type 2. *Europace* 2019; 21(7): 1126–38. <https://doi.org/10.1093/europace/euz037>
68. Liu XK, Katchman A, Whitfield BH, et al. In vivo androgen treatment shortens the QT interval and increases the densities of inward and delayed rectifier potassium currents in orchietomized male rabbits. *Cardiovasc Res* 2003; 57(1): 28–36. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(02\)00673-9](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(02)00673-9)
69. Furukawa T, Kurokawa J. Non-genomic regulation of cardiac ion channels by sex hormones. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2008; 8(4): 245–51. <https://doi.org/10.2174/187152908786786160>
70. Bentzen BH, Bahrke S, Wu K, et al. Pharmacological activation of Kv11.1 in transgenic long QT-1 rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57(2): 223–30. <https://doi.org/10.1097/fjc.0b013e318203a44d>
71. Biermann J, Wu K, Odening KE, Asbach S, Koren G, Peng X, et al. Nicorandil normalizes prolonged repolarisation in the first transgenic rabbit model with Long-QT syndrome 1 both in vitro and in vivo. *Eur J Pharmacol* 2011; 650(1): 309–16. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.10.016>
72. Hwang J, Kim TY, Terentyev D, et al. Late $I(Na)$ Blocker GS967 Suppresses Polymorphic Ventricular Tachycardia in a Transgenic Rabbit Model of Long QT Type 2. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020; 13(8): e006875. <https://doi.org/10.1161/circep.118.006875>
73. Brado J, Dechant MJ, Menza M, et al. Phase-contrast magnet resonance imaging reveals regional, transmural, and base-to-apex dispersion of mechanical dysfunction in patients with long QT syndrome. *Heart rhythm* 2017; 14(9): 1388–97. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.04.045>
74. Haugaa KH, Amliè JP, Berge KE, et al. Transmural differences in myocardial contraction in long-QT syndrome: mechanical consequences of ion channel dysfunction. *Circulation* 2010; 122(14): 1355–63. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.960377>
75. Nador F, Beria G, De Ferrari GM, et al. Unsuspected echocardiographic abnormality in the long QT syndrome. Diagnostic, prognostic, and pathogenetic implications. *Circulation* 1991; 84(4): 1530–42. <https://doi.org/10.1161/01.cir.84.4.1530>
76. ter Bekke RM, Haugaa KH, van den Wijngaard A, et al. Electromechanical window negativity in genotyped long-QT syndrome patients: relation to arrhythmia risk. *Eur Heart J* 2015; 36(3): 179–86. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu370>
77. Haugaa KH, Edvardsen T, Leren TP, et al. Left ventricular mechanical dispersion by tissue Doppler imaging: a novel approach for identifying high-risk individuals with long QT syndrome. *Eur Heart J* 2009; 30(3): 330–7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn466>
78. Ziupa D, Menza M, Koppermann S, et al. Electro-mechanical (dys-)function in long QT syndrome type 1. *Int J Cardiol* 2019; 274: 144–51. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.07.050>
79. Lang CN, Koren G, Odening KE. Transgenic rabbit models to investigate the cardiac ion channel disease long QT syndrome. *Prog Biophys Mol Biol* 2016; 121(2): 142–56. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2016.05.004>
80. Lewelat RD, Nimani S, Alerni N, et al. Mechano-electrical interactions and heterogeneities in wild-type and drug-induced long QT syndrome rabbits. *J Physiol* 2023. <https://doi.org/10.1113/jp284604>
81. Hondeghem LM, Carlsson L, Duker G. Instability and triangulation of the action potential predict serious proarrhythmia, but action potential duration prolongation is antiarrhythmic. *Circulation* 2001; 103(15): 2004–13. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.15.2004>
82. Hondeghem LM, Hoffmann P. Blinded test in isolated female rabbit heart reliably identifies action potential duration prolongation and proarrhythmic drugs: importance of triangulation, reverse use dependence, and instability. *Journal of cardiovascular pharmacology* 2003; 41(1): 14–24. <https://doi.org/10.1097/00005344-200301000-00003>
83. Shah RR, Hondeghem LM. Refining detection of drug-induced proarrhythmia: QT interval and TRLAD. *Heart rhythm*. 2005; 2(7): 758–72. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2005.03.023>
84. Lengyel C, Varro A, Tabori K, et al. Combined pharmacological block of $I(Kr)$ and $I(Ks)$ increases short-term QT interval variability and provokes torsades de pointes. *Br J Pharmacol* 2007; 151(7): 941–51. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707297>
85. Taggart P, Lab M. Cardiac mechano-electric feedback and electrical restitution in humans. *Prog Biophys Mol Biol* 2008; 97(2–3): 452–60. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2008.02.021>
86. Thomsen MB, Verduyn SC, Stengl M, et al. Increased short-term variability of repolarization predicts d-sotalol-induced torsades de pointes in dogs. *Circulation* 2004; 110(16): 2453–9. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000145162.64183.c8>
87. Jacobson I, Carlsson L, Duker G. Beat-by-beat QT interval variability, but not QT prolongation per se, predicts drug-induced torsades de pointes in the anaesthetised methoxamine-sensitized rabbit. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2011; 63(1): 40–6. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2010.04.010>
88. Hinterseer M, Beckmann BM, Thomsen MB, et al. Usefulness of short-term variability of QT intervals as a predictor for electrical remodeling and proarrhythmia in patients with nonischemic heart failure. *Am J Cardiol* 2010; 106(2): 216–20. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.02.033>
89. Hinterseer M, Thomsen MB, Beckmann BM, et al. Beat-to-beat variability of QT intervals is increased in patients with drug-induced long-QT syndrome: a case control pilot study. *Eur Heart J* 2008; 29(2): 185–90. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm586>
90. Nattel S, Duker G, Carlsson L. Model systems for the discovery and development of antiarrhythmic drugs. *Prog Biophys Mol Biol* 2008; 98(2–3): 328–39. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2008.10.009>
91. Wible BA, Hawrylyuk P, Ficker E, et al. HERG-Lite: a novel comprehensive high-throughput screen for drug-induced hERG risk. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2005; 52(1): 136–45. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2005.03.008>
92. Chaudhary KW, O'Neal JM, Mo ZL, et al. Evaluation of the rubidium efflux assay for preclinical identification of HERG blockade. *Assay Drug Dev Technol* 2006; 4(1): 73–82. <https://doi.org/10.1089/adt.2006.4.73>
93. Titus SA, Beacham D, Shahane SA, et al. A new homogeneous high-throughput screening assay for profiling compound activity on the human ether-a-go-go-related gene channel. *Anal Biochem* 2009; 394(1): 30–8. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2009.07.003>
94. Colatsky T, Ferrini B, Gintant G, et al. The Comprehensive In Vitro Proarrhythmia Assay (CIPA) initiative – Update on progress. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2016; 81: 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2016.06.002>
95. Mehta A, Chung Y, Sequiera GL, et al. Pharmacoelectrophysiology of viral-free induced pluripotent stem cell-derived human cardiomyocytes. *Toxicol Sci* 2013; 131(2): 458–69. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs309>
96. Lindgren S, Bass AS, Briscoe R, et al. Benchmarking safety pharmacology regulatory packages and best practice. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2008; 58(2): 99–109. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2008.07.001>
97. Vos MA, de Groot SH, Verduyn SC, et al. Enhanced susceptibility for acquired torsade de pointes arrhythmias in the dog with chronic, complete AV block is related to cardiac hypertrophy and electrical remodeling. *Circulation* 1998; 98(11): 1125–35. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.11.1125>
98. Volders PG, Sipido KR, Vos MA, et al. Downregulation of delayed rectifier K^{+} currents in dogs with chronic complete atrioventricular block and acquired torsades de pointes. *Circulation* 1999; 100(24): 2455–61. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.24.2455>
99. Volders PG, Sipido KR, Vos MA, et al. Cellular basis of biventricular hypertrophy and arrhythmogenesis in dogs with chronic complete atrioventricular block and acquired torsade de pointes. *Circulation* 1998; 98(11): 1136–47. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.11.1136>
100. Carlsson L. The anaesthetised methoxamine-sensitized rabbit model of torsades de pointes. *Pharmacol Ther* 2008; 119(2): 160–7. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.04.004>
101. Maruyama M, Lin SF, Xie Y, et al. Genesis of phase 3 early afterdepolarizations and triggered activity in acquired long-QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011; 4(1): 103–11. <https://doi.org/10.1161/circep.110.959064>
102. Farkas AS, Acsai K, Tolth A, et al. Importance of extracardiac α -1-adrenoceptor stimulation in assisting dofetilide to induce torsade de pointes in rabbit hearts. *Eur J Pharmacol* 2006; 537(1–3): 118–25. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.03.014>
103. Orosz S, Sarusi A, Csik N, et al. Assessment of efficacy of proarrhythmia biomarkers in isolated rabbit hearts with attenuated repolarization reserve. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014; 64(3): 266–76. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000116>
104. Pugsley MK, Authier S, Curtis MJ. Principles of safety pharmacology. *Br J Pharmacol*. 2008; 154(7): 1382–99. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.280>
105. Cavero I, Holzgrefe H. Comprehensive in vitro Proarrhythmia Assay, a novel in vitro/in silico paradigm to detect ventricular proarrhythmic liability: a visionary 21st century initiative. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13(6): 745–58. <https://doi.org/10.1517/14740338.2014.915311>
106. Kristof A, Husti Z, Koncz I, et al. Diclofenac prolongs repolarization in ventricular muscle with impaired repolarization reserve. *PLoS one*. 2012; 7(12): e53255. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053255>
107. Ziupa D, Beck J, Franke G, et al. Pronounced effects of HERG-blockers E-4031 and erythromycin on APD, spatial APD dispersion and triangulation in transgenic long-QT type 1 rabbits. *PLoS one*. 2014; 9(9): e0107210. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107210>
108. Kreifels P, Bodi I, Hornyik T, et al. Oxytocin exerts harmful cardiac repolarization prolonging effects in drug-induced LQTS. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2022; 40: 101001. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.101001>
109. Castiglione A, Hornyik T, Wulferfem EM, et al. Docosahexaenoic acid normalizes QT interval in long QT type 2 transgenic rabbit models in a genotype-specific fashion. *Europace* 2022; 24(3): 511–22. <https://doi.org/10.1093/europace%2Feuab228>
110. Bosze Z, Major P, Bacsko I, et al. The potential impact of new generation transgenic methods on creating rabbit models of cardiac diseases. *Prog Biophys Mol Biol* 2016; 121(2): 123–30. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2016.05.007>
111. Rudy Y, Ackerman MJ, Bers DM, et al. Systems approach to understanding electromechanical activity in the human heart: a national heart, lung, and blood institute workshop summary. *Circulation* 2008; 118(11): 1202–11. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.727215>
112. Blenck CL, Harvey PA, Reckelhoff JF, Levinovs LA. The Importance of Biological Sex and Estrogen in Rodent Models of Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res* 2016; 118(8): 1294–312. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.307509>

Fokozott aritmiaérzékenységgel társuló kamrai szívizom-remodelling vizsgálata sportszív nagyállatmodellben

Pintér Jenő Antal¹, Polyák Alexandra², Varró András^{3,4},
Farkas S Attila¹, Baczkó István³, Topal Leila³



A társszerző
video-összefoglalója

¹Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Kardiológia, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Klinika, Szeged

³Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Szeged

⁴HUN-REN-SZTE Keringéscsökkentő farmakológiai kutatócsoport, Szeged

Levelezési cím:

Prof. dr. Baczkó István, 6720 Szeged, Dóm tér 12. E-mail: baczko.istvan@med.u-szeged.hu

A közelmúltban több tanulmány is rámutatott arra, hogy az intenzív sporttevékenység szívritmuszavarok kialakulására hajlamosíthat és akár hirtelen szívhalálhoz is vezethet, azonban a háttérben húzódó elektrofiziológiai mechanizmusok kevésbé ismertek. Munkánk során a tartós állóképességi edzés indukálta szívizom-átépülést (ún. „remodelling”) és aritmiaérzékenységet vizsgáltuk kutya sportszív-modellben. Beagle-kutyákat véletlenszerűen „kontroll” és „edzett” csoportokba soroltunk (n=12/csoport), ez utóbbi egy 4 hónapos intenzív edzésprogramban vett részt. A szívizom-remodellációt és a ritmuszavar-érzékenységet számos *in vivo* és *in vitro* technikával vizsgáltuk (elektrokardiográfia, echokardiográfia, közvetlen kamrai „burst” ingerlés, patch-clamp, immunocitokémia, szövettani vizsgálatok). Az edzésprogram hatására nőtt a szeptális falvastagság (8,1±0,2 mm vs. 7,4±0,2 mm; p<0,05), a bal kamrai végdisztolés átmérő (32,0±0,7 mm vs. 30,4±0,7 mm; p<0,05) és a bal kamrai tömegindex (125,8±4,3 g/m² vs. 97,7±6,4 g/m²; p<0,05). Megnyúlt kamrai repolarizációt figyeltünk meg *in vivo* és *in vitro* körülmények között (QT_c: 237,1±3,4 ms vs. 213,6±2,8 ms; APD90: 472,8±29,6 ms vs. 370,1±32,7 ms; p<0,05), amelyek a repolarizáció emelkedett rövid távú variabilitásával társultak. Az edzett állatok szívből izolált bal kamrai szívizomsejtek tranziens kifelé irányuló K⁺-áramának amplitúdója csökkent (6,4±0,5 pA/pF vs. 8,8±0,9 pA/pF, 50 mV; p<0,05), mindemellett a bal kamrai fibrózis mértéke, illetve a HCN4-fehérje expressziója is emelkedett. Fokozott ektópiás aktivitást és aritmiaérzékenységet figyeltünk meg az edzett állatokban. Modellünkben egyértelmű strukturális és elektrofiziológiai szívizom-átalakulás jelentkezett. Szívmorfológiai megfigyeléseink összhangban állnak a humán állóképességi élsportolóknál megfigyelttel. Tanulmányunkban a repolarizáció diszperziójának fokozódása, a fibrózis emelkedett mértéke és a HCN4-túlexpresszió a modell aritmiák iránti fokozott érzékenységet jelzik.

Kulcsszavak: sportszív, állóképességi edzés, kardiális remodelling, repolarizációs rezerv, fibrózis, kamrai aritmia

Ventricular myocardial remodeling associated with increased arrhythmia sensitivity in a large animal athlete's heart model

Several recent studies have highlighted that high-intensity training may predispose to cardiac arrhythmias and, in severe cases, sudden cardiac death, but the underlying electrophysiological mechanisms are poorly understood. Our study investigated cardiac remodeling and susceptibility to ventricular arrhythmias induced by sustained endurance training in a canine model of elite exercise. Beagle dogs were randomized to a “control” or a “trained” group (n=12/group). The trained group participated in a 4-month intensive training program. Cardiac remodeling and arrhythmia susceptibility were investigated using various *in vivo* and *in vitro* methods (electrocardiography, echocardiography, ventricular burst stimulation, patch-clamp, immunocytochemistry and histopathological studies). The training program led to increased septal wall thickness (8.13±0.2 mm vs. 7.4±0.2 mm; p<0.05), left ventricular end-diastolic diameter (32.0±0.7 mm vs. 30.4±0.7 mm; p<0.05), and left ventricular mass index (125.8±4.3 g/m² vs. 97.7±6.4 g/m²; p<0.05). In trained animals, prolonged ventricular repolarization was detected under *in vivo* and *in vitro* conditions (QT_c: 237.1±3.4 ms vs. 213.6±2.8 ms, n=12; APD90: 472.8±29.6 ms vs. 370.1±32.7 ms; p<0.05), accompanied with increased short-term variability of repolarization. The amplitude of the transient outward K⁺-current in left ventricular myocytes isolated from the hearts of the trained animals was reduced (6.4±0.5 pA/pF vs. 8.8±0.9 pA/pF, at 50 mV; p<0.05), additionally, the degree of left ventricular fibrosis and HCN4 protein expression were increased. Additionally, there was a notable increase in ectopic activity in trained dogs. The exercise program resulted in clear cardiac structural and electrophysiological alterations. Our study suggests that increased repolarization dispersion, elevated fibrosis, and overexpression of HCN4 indicate increased susceptibility of the model to arrhythmias.

Keywords: athlete's heart, endurance training, cardiac remodeling, repolarization reserve, fibrosis, ventricular arrhythmia

Bevezetés

Bár a rendszeres testmozgás jótékony hatásai vitathatatlanok (1, 2), meggyőző bizonyítékok támasztják alá, hogy a hosszú távon folytatott intenzív testedzés növelheti a szívritmuszavarok, beleértve a pitvarfibrillációt, a kamrai aritmiákat, sőt a hirtelen szívhalál kockázatát is (3, 4). Ezeknek a gyakran megdöbbentő eseményeknek a megértéséhez elengedhetetlen az edzésterhelés intenzitása és a kóros kardiovaszkuláris elváltozások között fennálló U-alakú kapcsolat pontos ismerete (5): bár mind a mérsékelt, mind a nagy intenzitású testmozgás kedvező hatásokkal is bír, egy bizonyos szinten túl potenciálisan aritmogén kockázati tényező lehet erre érzékeny egyéneknél vagy olyan helyzetekben, amikor a szívizom repolarizációs kapacitása, tartaléka gyengült. Szerencsére a sporttal összefüggő, igazolt miokardiális patológia nélküli szívhalál ritka, azonban előfordulását gyakran alábecsülik. A boncolási leletek nem minden esetben szolgáltatnak kielégítő okot, és a hirtelen szívhalált gyakran iszkémiás eredetű kamrafibrillációnak tulajdonítják. Következésképpen a krónikus, intenzív sportolással kapcsolatos emelkedett aritmia-kockázat okai és kialakulásának mechanizmusai más-más gyökereznek.

Az edzés indukálta elektrofiziológiai remodelláció vizsgálatára irányuló experimentális munkákat többnyire olyan állatmodelleken végezték (pl. patkány és egér), amelyeknek elektrofiziológiai sajátosságai jelentősen eltérnek a humán szívtől. Tudomásunk szerint – eltekintve kutatócsoportunk egy korábbi (6), illetve egy nemrégiben publikált, versenylovak atrioventrikuláris diszfunkciójáról szóló tanulmánytól (7) – ebben a témában kifejezett humán relevanciával rendelkező nagyállatmodellben eddig nem végeztek vizsgálatokat. Ezzel összhangban vizsgálataink célja a 4 hónapos intenzív terhelés kiváltotta balkamra-remodelláció és a következően fellépő aritmiafogékonyság vizsgálata volt a humán élettani és kórélettani viszonyokat a kisállatmodelleknél jobban tükröző, kifejezett transzlációs értékkel bíró kutyamodellben.

Módszerek

Kísérleti elrendezés, edzésprogram

Valamennyi állatkísérleti eljárás a Szegedi Tudományegyetem Etikai Bizottságának (engedélyszámok: I-74-15-2017, I-74-24-2017) és a Földművelésügyi Minisztérium Állategészségügyi Osztályának (hatósági engedély számok: XIII/3330/2017, XIII/3331/2017) jóváhagyásával zajlott, a 2010/63/EU irányelveinek megfelelően.

Felnőtt hím és nőstény Beagle-kutyákat véletlenszerűen „kontroll” („CONT”, n=12) és „edzett” („TRN”, n=12) csoportokba osztottuk. Az „TRN”-csoportba tartozó kutyák 16 héten keresztül heti 5 napon át erre a célra kialakított futópádon edzettek. Naponta 2×90 per-

cet futottak 12–18 km/óra sebességgel (fokozatosan emelkedő terhelés), és napi 2×50 perces intervallumú futást végeztek 4 és 22 km/óra rögzített sebességgel. A „CONT”-csoportba tartozó kutyák nem vettek részt az edzésprogramban. Az edzésprogram részletes leírása korábbi közleményünkben olvasható (8).

Elektrokardiográfia, echokardiográfia

Éber kutyák prekordiális EKG-felvételeit a 0. és a 16. héten rögzítettük. Az átlag RR, PQ, QRS, QT és $T_{peak}-T_{end}$ ($TpTe$) intervallumokat 40 egymást követő sinuseredetű ütés alapján számítottuk a regisztrátum 10. percében. A frekvencia-korrigált QT (QT_c)-intervallum meghatározásához lineáris regressziós módszert alkalmaztunk (9). Az RR- és QT-intervallumok „beat-to-beat” variabilitási és instabilitási paramétereit 40 egymást követő sinusütésből származtattuk a korábbiakban leírtak szerint (6, 8).

Az edzésprogram kezdete előtt, majd annak végén M-módú 2D és Doppler transthoracalis echokardiográfias vizsgálatokat végeztünk. Mértük a kamrafal-vastagság paramétereit, végszisztolés és végdiasztolés átmérőket. A vizsgált paramétereit testtömegre és testfelszínre normalizáltuk. Az elektrofiziológiai és echokardiográfias protokoll részletes leírása korábbi publikációnkban olvasható (8).

Aritmiaprovokáció nyitott mellkasú állatokon

Premedikációt (0,5 µg/kg iv. szufentanil) és anesztézia indukciót (150 mg/kg iv. pentobarbitál) követően 20 mechanikusan lélegeztetett állaton („CONT” n=10, „TRN” n=10) bal oldali laterális thoracotomiát végeztünk. A vitális paramétereit (vérnyomás, oxigénszaturáció, EKG) folyamatosan monitoroztuk. Epikardiálisan a bal kamra csúcsi területére egy pacemakerhez csatlakoztatott pacemaker-elektrodát helyeztünk. Az altatásból eredő esetleges bradycardia megelőzésére a pacemaker VVI-üzemmódban volt. Az aritmiaprovokáció a regisztrált küszöbpotenciál háromszorosával történt. A kamrai ritmuszavarra való hajlamot és az aritmiaincidenenciát 1, 3, 6 és 9 másodperces időtartamú, 800/perc frekvenciájú kamrai „burst” ingerléssel vizsgáltuk.

Az aritmiaprovokációt követően a túlaltatott állatok szívét jobb oldali laterális thoracotomia során kimetsztettük. A szíveket 4 °C-os fiziológiás oldatban átöblítettük. A pitvarok eltávolítását követően a kamrák tömegét megmértük. A bal kamrai és szeptális fal vastagságát digitális mérő kalapáccsal mértük. A kamrafalból vett szövetmintákat szövettani vizsgálatoknak vetettük alá. A metodika további, részletes leírása *Polyák és munkatársai* közleményében olvasható (8).

Akcióspotenciál-mérés konvencionális mikroelektrod-technikával

Az alkalmazott technikákat korábban részletesen ismertettük (10). A jobb kamrai preparátumok akciós po-

tenciál paramétereit 1000 ms ciklushosszú négyszög-impulzusok alkalmazása mellett regisztráltuk.

Transzmembrán ionáramok mérése patch-clamp technikával

A kutya bal kamrai szívizomsejtek izolálását Jost és munkatársai által részletezett technikával végeztük (11). Kísérleteinkhez 1,5-2,5 MΩ ellenállású patch-clamp pipettát az adott ionárammérésnek megfelelő pipettaoldattal töltöttük fel. Vizsgálatainkat a patch-clamp technika egészséjtes konfigurációjában végeztük. A mérések során a különböző vizsgált áramokat (tranzien kifelé irányuló K^+ -áram – I_{to}), befelé egyenirányító K^+ -áram (I_{Kr}), késői egyenirányító K^+ -áram gyors (I_{Kr}) és lassú komponense (I_{Ks}), L-típusú Ca^{2+} -áram (I_{Cal}), késői Na^+ -áram (I_{NaL}), Na^+ - Ca^{2+} cseremechanizmus áram (INCX) szelektív gátlószereket tartalmazó Tyrode-oldat szuperfúziója mellett regisztráltuk. Az egyes áramok pontos mérési körülményeit korábbi munkáinkban részletesen ismertettük (11–14).

Akcióspotenciál-mérések izolált bal kamrai szívizomsejteken

A bal kamrai szívizomsejtek membránpotenciál-értékét current clamp módban rögzítettük. Az akciós potenciálok kiváltásához a szívizomsejteket 1 Hz-es frekvenciájú négyszögimpulzussal ingereltük. Extracelluláris oldatként gátlószereket nem tartalmazó normál Tyrode-oldatot alkalmaztunk. A membrán perforációjának kifejlődéséhez a pipettaoldathoz 50 μ M β -escint adtunk. A pontos mérési körülményeket korábbi munkáinkban részleteztük (8, 15). Legalább 60 ütés regisztrálását követően az akciós potenciál időtartamát 90%-os repolarizációnál (APD90) mértük. A rövid távú APD-variabilitást (STV-APD) 30 egymást követő akciós potenciál elemzésével számoltuk ki.

Egyéb nem elektrofiziológiai mérési technikák: Western-blot analízis és immuncitokémiai vizsgálatok

Az I_{to} -csatorna fehérjealegységeinek (KCHIP2 és Kv4.3) expressziós szintjét Western-blot technikával határoztuk meg a bal kamrai szabad fal membránfrakciójának izolálását követően (8, 16). A bal kamrai myocytákban kifejeződött különböző ioncsatorna-alegységek (KCHIP2, Kv4.3, HCN1, HCN2 és HCN4) fehérjeexpressziós szintjét enzimatikusan izolált bal kamrai szívizomsejtek acetonos fixálást követően immunocitokémiai módszerrel vizsgáltuk (8, 17).

Statisztika

Az adatok statisztikai értékelését az SPSS Statistics 25 (IBM, Armonk, New York, USA) program segítségével végeztük. A folytonos változókat átlag \pm SEM formában fejeztük ki. Az „n” szám az állatok számát jelöli, kivéve az *in vitro* mérések esetén, ahol a preparátumok/sejtek

számát és azon állatok számát jelöli, ahonnan ezek a sejtek származnak. A folytonos adatok normáeloszlásának Kolmogorov–Smirnov-teszttel történő megerősítése után páros, illetve kétmintás t-próbával hasonlítottuk össze az átlagokat. Nem normáeloszlású adatok esetén Mann–Whitney U-tesztet alkalmaztunk. Kategorikus változók kapcsolatának vizsgálatokor χ^2 -próbát alkalmaztunk. Szignifikánsnak tekintettük a $p < 0,05$ értéket.

Eredmények

A hosszú távú állóképességi edzés következtében fellépő hipertrófia és fibrózis

Az echokardiográfiai paraméterek és boncolási eredmények az 1. táblázatban olvashatók. A bal pitvar megnagyobbodásának jeleként a 16 hetes állóképességi edzés következtében megnövekedett a bal pitvari térfogat (LAV). Mindemellett a „TRN”-állatokban jelentős bal kamrai hipertrófia alakult ki a „CONT”-csoporthoz képest, ami megvastagodott interventrikuláris szeptumfalban (IVS), bal kamrai hátsó falban (LWPW), valamint nagyobb bal kamrai végdiasztolés átmérőben (LVEDD) és megnövekedett bal kamrai tömegben (LVM és LVMi) jelentkezett. A bal kamrai végdiasztolés átmérő (EDV) szintén emelkedett értéket mutatott a „TRN”-csoportban. A mért echokardiográfias különbségek a csoportok között továbbra is fennmaradtak a testsúlyra (IVS/BW; LVPW/BW) vagy a testfelületre (LAVi; LVEDD/BSA; LVEDD/BSA; EDV/BSA) normalizálást követően. Ugyanakkor nem mutatkozott különbség a vizsgált csoportok között a végszisztolés térfogat (ESV), annak testfelülettel korrigált értéke (ESV/BSA), az ejekciós frakció (EF), valamint a relatív falvastagság (RWT) között.

Az *in vivo* mért echokardiográfias paraméterek mellett a boncolási vizsgálatok is hipertrófiát jeleztek a „TRN”-csoportban: megnövekedett a bal kamrai tömegindex (LVMi), illetve megvastagodott az interventrikuláris szeptumfal (IVS/BW) és a bal kamrai hátsó fal (LVPW és LVPW/BW) is.

A fent részletezett strukturális változások mellett, a szemikvantitatív patofiziológiai vizsgálatok alapján észlelhető fibrotikus elváltozás alakult ki a „TRN”-állatok bal kamrai régiójában (1. ábra).

A tartós állóképességi edzés hatása a szívfrekvenciára

A tartós állóképességi edzés eredményeként jelentős nyugalmi bradycardia és megnövekedett szívfrekvencia-variabilitás alakult ki a „TRN”-csoportban (2. A és 2. B ábrák). Az autonóm idegrendszerrel független intrinszc szívfrekvenciát a „CONT”- és „TRN”-kutyákból származó spontán működő izolált jobb pitvari szövetpreparátumokon vizsgáltuk. A spontán intrinszc frekvencia szignifikánsan lassabb volt a „TRN”-kutyák szövetpreparátumaiban (2. C ábra).

1. TÁBLÁZAT. Echokardiográfiás paraméterek az edzésprogram kezdete előtt és annak végeztével, illetve szív boncolási mérések

	Edzésprogram előtt (0. hét)		Edzésprogram után (16. hét)	
	„CONT”-csoport	„TRN”-csoport	„CONT”-csoport	„TRN”-csoport
IVS, mm	7,1±0,3	6,8±0,2	7,4±0,2	8,13±0,2 [#]
IVS/BW, mm/kg	0,6±0,03	0,5±0,03	0,6±0,03	0,74±0,03 [#]
LVPW, mm	7,1±0,2	6,95±0,2	7,4±0,3	7,64±0,3
LVPW/BW, mm/kg	0,6±0,03	0,6±0,03	0,6±0,03	0,70±0,04 [#]
LVESD, mm	14,2±0,3	17,6±0,7	18,7±0,5	18,4±0,1
LVESD/BSA, mm/m ²	25,8±1,1	32±1,03	34,2±1,5	36,5±2,1 [#]
LVEDD, mm	28,7±0,7	29±0,96	30,4±0,7	32,0±0,7 [#]
LVEDD/BSA, mm/m ²	51,7±1,4	52,7±1	55,3±1,9	63,5±1,3 [#]
LVM, g	46,7±3,4	45,1±2,1	54,1±3,9	63,6±2,8 [#]
LVMi, g/m ²	83,6±5,6	81,2±2,8	97,7±6,4	125,8 ±4,3 [#]
EDV, ml	32,3±2,0	32,6±2,5	37,9±2,2	40,6±1,7 [#]
EDV/BSA, ml/m ²	57,5±2,5	58,4±2,9	68,4±3,4	80,3±2,3 [#]
ESV, ml	6,1±0,6	9,5±1,03	11,4±0,8	10,2±1,3
ESV/BSA, ml/m ²	10,9±0,9	17±1,5	20,7±1,3	20,1±2,5
EF, %	80,4±1,7	70,9±2,3	69,7±1,3	75,1±2,7
LAV, ml	9±0,9	8,9±0,6	10,4±0,9	11,4±1,4 [#]
LAVi, ml/m ²	16±1,4	16±0,8	18,7±1,3	22,4±2,3 [#]
RWT	0,50±0,02	0,49±0,02	0,49±0,02	0,48±0,02

Edzésprogramot követő boncolási adatok

	IVS (mm)	IVS/BW (mm/kg)	LVPW (mm)	LVPW/BW (mm/kg)	LVM (g)	LVMi (g/m ²)
„CONT”-csoport	3,62±0,6	0,028±0,04	2,54±0,4	0,02±0,03	79,3±4,4	144,1±4,1
„TRN”-csoport	4,25±0,3	0,039±0,03*	3,42±0,3*	0,031±0,02*	83,3±4,8	167,2±5,7*

IVS: interventrikuláris szeptum; BW: testtömeg; LVPW: bal kamra hátsó fal; LVESD: bal kamra végszisztolés átmérő; BSA: testfelszín; LVEDD: bal kamra végszisztolés átmérő; LVM: bal kamrai tömeg; LVMi: bal kamrai tömegindex (LVM/BSA); EDV: végdiasztolés térfogat; ESV: végszisztolés térfogat; EF: ejekciós frakció; LAV: bal pitvari térfogat; LAVi: bal pitvari térfogatindex (LAV/BSA); RWT: relatív falvastagság (LVPW²/LVEDD); Minden paramétert átlag ± SEM formában fejeztünk ki. p<0,05 „CONT”-csoport vs. „TRN”-csoport a 16. héten, *p<0,05 „TRN”-csoport a 16. héten vs. „TRN”-csoport a 0. héten.

A tartós állóképességi edzés következtében fellépő EKG-eltérések és fokozott aritmiakészség

A 16 hetes állóképességi edzés meghosszabbodott RR, PQ, QT és szívfrekvencia korrigált QT (QT_c)-intervallumokhoz, továbbá megnövekedett TpTe-intervallumhoz és szélesebb QRS-intervallumhoz vezetett (3. ábra). A „TRN”-állatokban a meghosszabbodott QT-intervallum szignifikánsan megemelkedett rövid távú QT-intervallum variabilitási paraméterrel (STV-QT) társult (2,6±0,2 ms vs. 3,6±0,4 ms, „CONT” vs. „TRN”, p<0,05).

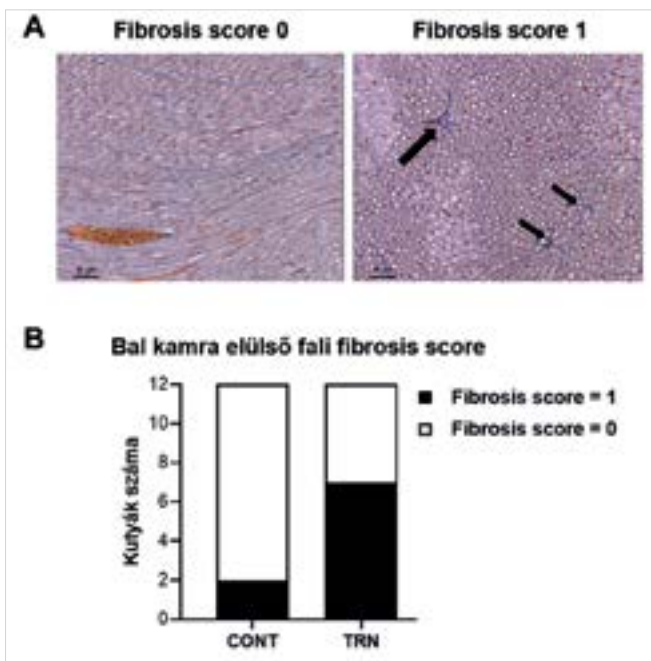
A nyugalmi EKG-felvételek során a „TRN”-állatokban szignifikánsan több nem sinuseredetű kamrai ütés fordult elő, amelyek többsége kamrai „escape” ütésként jelentkezett. Összetettebb aritmiatípust egyik csoportban sem regisztráltunk. A nyitott mellkasú, altatott kutyákban végzett elektromos „burst” stimuláció következtében 10-ből 6 „TRN”-kutyában váltottunk ki kamrafibrillációt, míg a „CONT”-csoport esetében ez csupán 10-ből 3 kutyában fordult elő (4. ábra).

A hosszú távú állóképességi edzés hatása a szív akciós potenciál időtartamaira

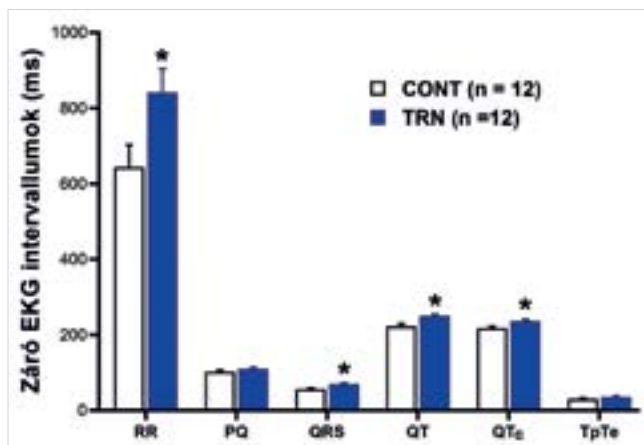
Az akciós potenciál időtartamát (APD) a szív különböző régióiban is megvizsgáltuk. A jobb kamrai papilláris izom akciós potenciáljának időtartama 90%-os repolarizációértéknél (APD₉₀) mérve nem tért el szignifikánsan a csoportok között (5. A ábra). Azonban a „TRN”-kutyákból izolált bal kamrai szívizomsejtek APD₉₀-értéke szignifikánsan hosszabb volt (5. B ábra), ami jelentősen emelkedett rövid távú variabilitás paraméterrel (STV-APD₉₀) társult a „CONT”-csoporthoz képest (5. C és 5. F ábrák).

A tartós állóképességi edzés hatása a bal kamrai ionáramokra izolált szívizomsejteken

Az akciós potenciál első repolarizációs fázisában jelentős szereppel bíró tranzienst kifelé irányuló káliumáram (I_{to}) amplitúdója szignifikánsan csökkent a „TRN”-csoportban (5. G ábra). Azonban a többi mért, a repolarizációs folyamatban résztvevő áram amplitúdója nem mutatott eltérést a csoportok között.



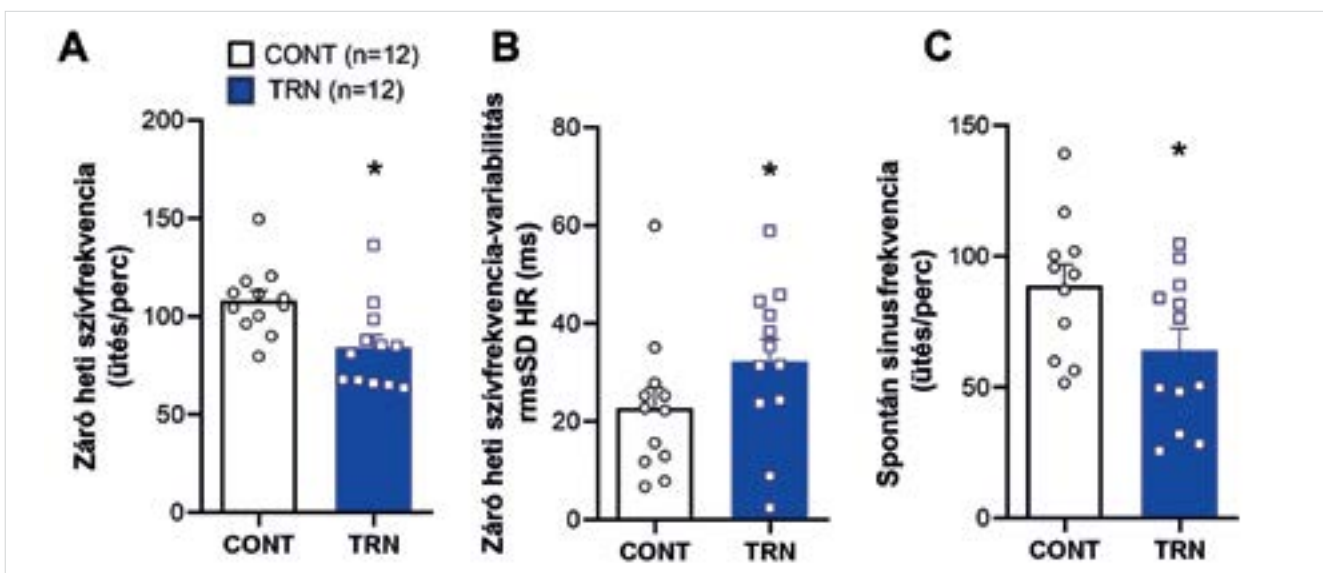
1. ÁBRA. Fokozott fibrózis jelenléte az edzett kutyák bal kamrájában. **1. A ÁBRA.** A bal kamrai elülső falból vett minták Crossmon trikróm festéssel láthatóvá tett reprezentatív szövettani képei, amelyek a „CONT”-kutyákból (fibrózis score 0 = negatív eredmény), és a „TRN”-kutyákból (fibrózis score 1 = enyhe) készültek. A fekete nyilak a fibrózis jelenlétét jelzik. Az **1. B ÁBRÁN** az oszlopdiaagram a hegesedés mértékét fejezi ki fibrózisponozással a „CONT”- és „TRN”-kutyák bal kamrájának elülső falában. „CONT”: kontrollcsoport; „TRN”: edzett csoport. * $p < 0,05$ „TRN”- vs. „CONT”-csoport a 16. héten



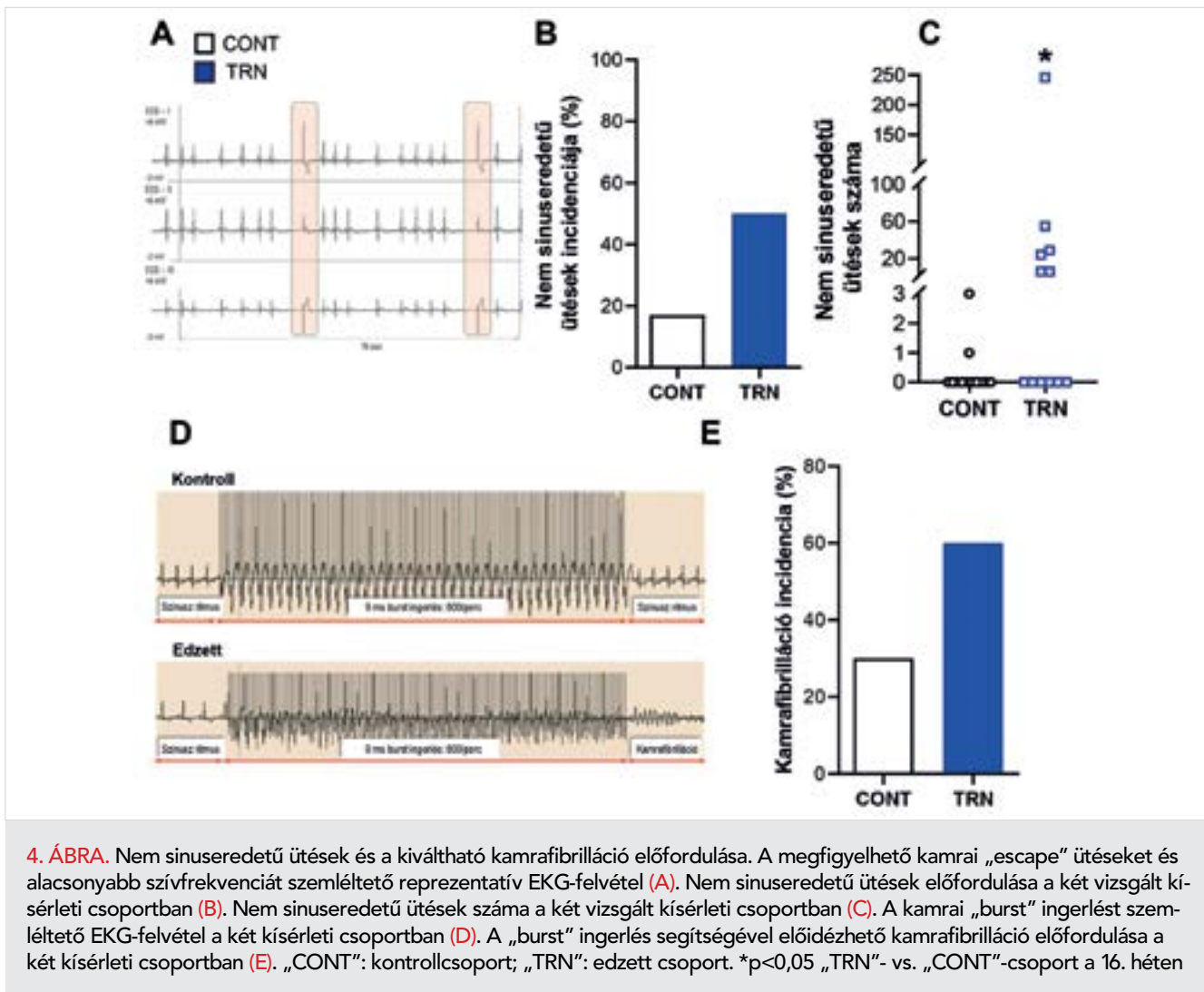
3. ÁBRA. A tartós edzés hatása az EKG-intervallumokra éber kutyákban. A prezentált EKG-paramétereket a krónikus edzés végén regisztráltuk. QT_c: frekvencia-korrigált QT-intervallum. Az „n” számok a bevont kutyák számát jelzik. „CONT”: kontrollcsoport; „TRN”: edzett csoport. Az adatokat átlag ± SEM-ben fejeztük ki. * $p < 0,05$ „TRN”- vs. „CONT”-csoport a 16. héten

Az I_{to} alegységek mennyiségi analízise: a Kv4.3 and KChIP2 alegységek vizsgálata az edzett és kontrollállatok bal kamrai szövetében

A csökkent I_{to} amplitúdó háttérében meghúzó molekuláris folyamatok feltérképezéséhez megvizsgáltuk az I_{to}-csatorna felépítésében fontos szerepet játszó Kv4.3 alfa és KChIP2 béta-alegységek expresszióját Western-blot és immunocitokémiai módszerekkel. Azonban egyik technikával sem találtunk különbséget a fehérjék expressziója között.



2. ÁBRA. A tartós edzés hatása a szívfrekvenciára és a szívfrekvencia-variabilitásra éber kutyákban, valamint az izolált jobb pitvari szövetpreparátumok spontán frekvenciájára. A **2. A ÁBRA** a bradycardia mértékét, a **2. B ÁBRA** pedig az éber kutyák szívfrekvencia-variabilitási értékeit mutatja a „CONT”-csoportban (16. héten; n=12 kutyá) és a „TRN”-csoportban (16. héten; n=12 kutyá) az edzési protokoll végén. Az rmsSD-RR az egymást követő RR-intervallumok különbségeinek négyzetgyöke. A **2. C ÁBRA** a „CONT” (n = 11) és a „TRN” (n = 12) kutyák jobb pitvari preparátumainak spontán frekvenciáját mutatja. Az „n” számok a bevont kutyák számát jelzik. CONT”: kontrollcsoport; „TRN”: edzett csoport. Az adatokat átlag ± SEM-ben fejeztük ki. * $p < 0,05$ „TRN”- vs. „CONT”-csoport a 16. héten



A HCN4-fehérje upregulációja az edzett állatok bal kamrai szívizomzatában

Az immunocitokémiai vizsgálatok rámutattak arra, hogy az enzimatikusan izolált bal kamrai szívizomsejtekben a HCN4-fehérje expressziója nagyobb volt a „TRN”-állatokban a „CONT”-csoporthoz képest. Ugyanakkor nem volt szignifikáns különbség a HCN1-, illetve a HCN2-fehérjék expressziójában a csoportok között.

Megbeszélés

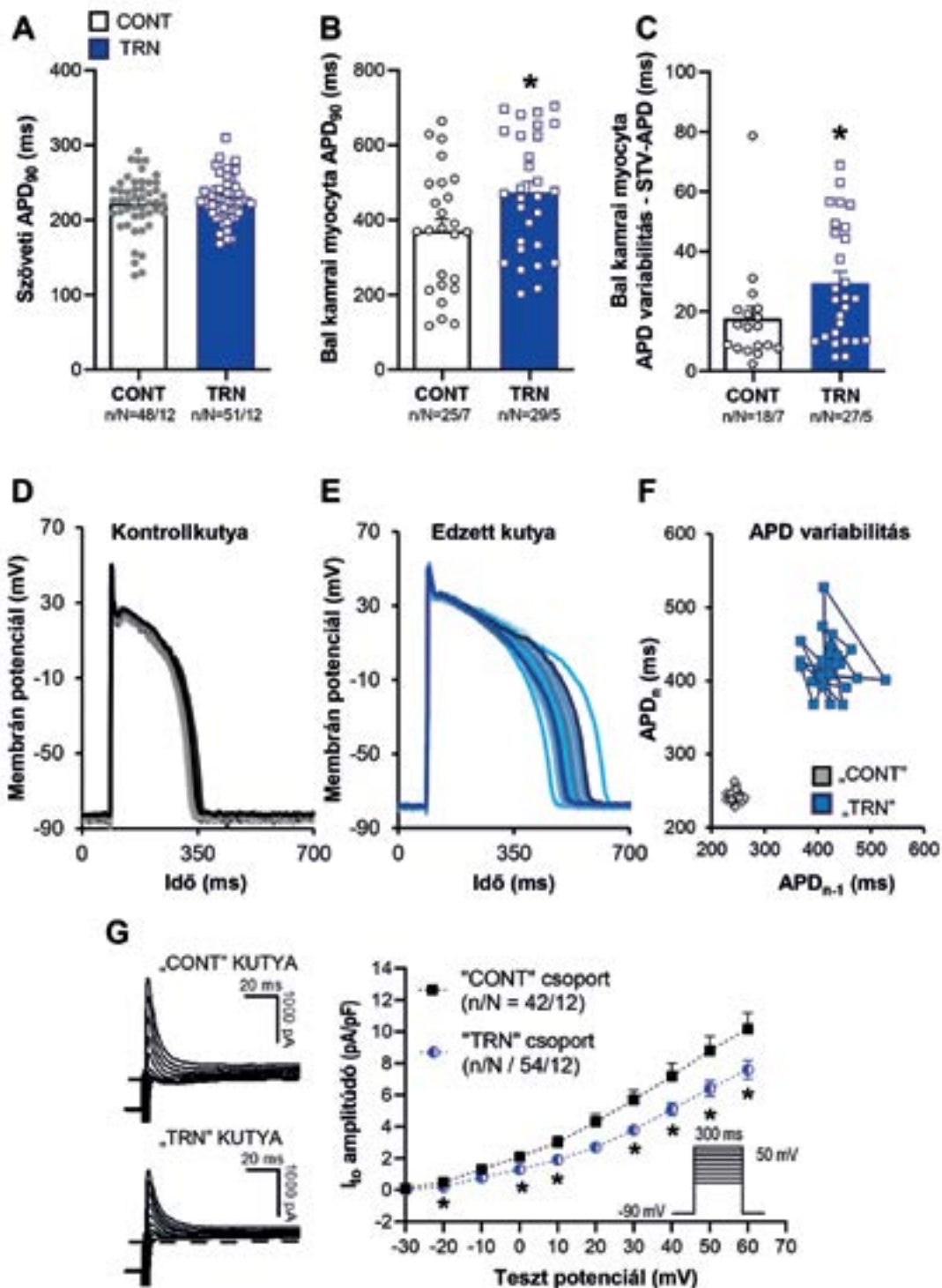
Az experimentális vizsgálatok tervezésekor kiemelt fontosságú a megfelelő állatmodell megválasztása. Ugyan a kistrágcshaló-modelleket (pl. egér, patkány) széles körben alkalmazzák, elektrofiziológiai tulajdonságaik jelentősen eltérnek a humán szívtől. Más állatok, mint a nyulak és tengerimalacok elektrofiziológiai szempontból jobban hasonlítanak a humán szívhez, fontos azonban megjegyezni, hogy ezen szívek esetén az I_{to} -csatorna karakterisztikája eltér az emberek szívtől. Kutyaszíveken végzett celluláris elektrofiziológiai

vizsgálatok rendkívül magas transzlációs jelentőséggel bírnak: mindamellett, hogy frekvenciájuk alacsonyabb, ioncsatorna-összetételben és funkcióban is jól megközelítik a humán szívet.

Jelentős humán relevanciával bír, nagyállat-sportszívmodellünk betekintést enged a tartós, nagy intenzitású állóképességi edzéssel kapcsolatos sportszív strukturális és elektrofiziológiai elváltozásokba és az ezekkel összefüggésbe hozható fokozott kamrai aritmiaérzékenység mechanizmusaiiba.

A tartós intenzív edzés hatására kialakuló szív-morfológiai változások

A sportolás gyakorisága és természete alapvetően befolyásolja a szívizomzat fiziológiás válaszát és adaptációját (18). Az echokardiográfiai és boncolási vizsgálataink egyaránt megerősítették a bal kamrai hipertrofia jelenlétét az edzett csoportban. Hasonlóan a modellünkben talált eredményekhez, *Toufan* és *munkatársai* a bal kamrai végdiasztolés átmérő szignifikáns növekedését figyelték meg a dinamikus sportot űző versenyzők körében (19). Hasonlóan a humán sportolói ada-



5. ÁBRA. A tartós edzés hatása *in vitro* elektrofiziológiai hatásai. Az **5. A ÁBRA** az APD₉₀-értéket ábrázolja a „CONT” és „TRN” állatok jobb kamrai papilláris izompreparátumaiban (multicelluláris szöveti preparátumok; n/N=48 preparátum/12 kutya a „CONT”-csoportban és n/N=51 preparátum/12 kutya az edzett csoportban). Az **5. B ÁBRA** APD₉₀-értéket ábrázolja „CONT”- és „TRN”-állatok bal kamrai izolált midmiokardiális szívizomsejtjeiben (n/N=25 sejt/7 kutya a „CONT”-csoportban, n/N=29 sejt/5 kutya az „TRN”-csoportban). Az **5. C ÁBRA** az izolált szívizomsejtjeiben regisztrált APD₉₀ rövidtávú variabilitását szemlélteti (n/N=18 sejt/7 kutya „CONT”-csoportban, n/N=27 sejt/5 kutya az „TRN”-csoportban). Az **5. D** és **5. E ÁBRÁK** a bal kamrai szívizomsejtek reprezentatív akcióspotenciál-görbéket szemlélteti a „CONT”- és a „TRN”-csoportokban. Az **5. F ÁBRA** reprezentatív Poincaré plot-on mutatja az izolált bal kamrai miociták APD₉₀-értékének emelkedett rövid távú variabilitását. Az **5. G ÁBRA** a „TRN”-kutyák szívéből izolált bal kamrai myocyták csökkent amplitúdójú tranziens kifelé irányuló K⁺-áram (I_{to}) reprezentatív felvételét és a feszültség-áram karakterisztikáját mutatja a „CONT”-csoporthoz képest. Az „n” a mérések számát, míg az „N” a bevont kutyák számát jelzi. CONT”: kontrollcsoport; „TRN”: edzett csoport. Az adatokat átlag ± SEM-ben fejeztük ki. *p<0,05 „TRN”- vs. „CONT”-csoport

tokhoz, a bal kamrai ejekciós frakció változatlan maradt az edzett csoportban (20, 21). A relatív falvastagsági paraméter, ami a kamrai falvastagság és a bal kamrai végdiasztolés átmérő arányát tükrözi, nem változott jelentősen a vizsgált csoportok között. Kifejezett excentrikus hipertrófiára a csökkent relatív falvastagság jellemző, viszont bal kamrai hipertrófia létrejöhet a relatív falvastagság változása nélkül is (22).

Eredményeink arra utalnak, hogy a modellünkben észlelt szívizom-hipertrófia nem feleltethető meg teljesen az excentrikus hipertrófiában tapasztalt strukturális elváltozásoknak. Sokkal inkább hasonlít a nyomásterhelés és térfogatterhelés együttes jelenlétekor kialakuló kardiális átalakulásra.

Az edzett kutyák bal pitvari echokardiográfiás eredményei megfelelnek a magasan edzett sportolóknak megfigyelhető elváltozásokkal, akiknél feltételezhetően a fiziológiai adaptáció eredményeként szintén mérsékelten megnövekedett bal pitvari térfogat és bal pitvari térfogatindex alakul ki (23). Bár munkánk elsősorban a bal kamrai átalakulásra összpontosított, fontos kiemelni, hogy a pitvarokat érintő morfológiai változások kapcsolatba hozhatók az állóképességi sportolóknál gyakrabban megfigyelhető pitvarfibrillációval (24).

A bradycardia és a mögötte meghúzódó lehetséges folyamatok

Jelen vizsgálatunkban a krónikus edzést követően *in vivo* és *in vitro* körülmények között is megfigyelhető bradycardia lépett fel. Bár az edzés indukálta nyugalmi bradycardia általánosnak tekinthető a sportolók körében (25, 26) és az experimentális sportszívmodellekben egyaránt (6, 15, 27, 28), a kialakulásában szerepet játszó folyamatok máig vitatottak (29). Korábbi tanulmányok a fokozott vagustónus következményének tekintik, míg más tanulmányok vitatják a fokozott paraszimpatikus tónus kizárólagos szerepét. Utóbbi álláspont szerint a sinuscsomó (SAN) morfológiai és intrinsic elektromos átalakulása, pontosabban a SAN HCN4-fehérje downregulációja következtében kifejlődő csökkent „funyony”-áram (I_f) denzitás nagyobb jelentőséggel bír, míg a vagustónus szerepe elhanyagolható (27). Azonban érdemes kiemelni azt, hogy a SAN pacemakerfunkciója rendkívül összetett, így nem magyarázható kizárólagosan az I_f -árammal (30, 31). Az edzett állatokból izolált jobb pitvari preparátumok lassabb frekvenciája alátámasztja a SAN remodellációját, azonban a jelenség celluláris folyamatait nem vizsgáltuk. Másrészt az éber, edzett kutyákban megfigyelt nyugalmi bradycardiával együttesen fellépő emelkedett szívfrekvencia-variabilitás fokozott vagustónusra utalhat (32).

A nagyállat-sportszívmodellben megváltozik a kamrai repolarizáció

Vizsgálatunkban a kamrai izomzat repolarizációjának megnyúlása következetes megfigyelés volt, mivel nyugalomban az edzett, éber kutyák QT_c -intervalluma szig-

nifikánsan növekedett, valamint sejszinten is mértük az akciós potenciál időtartamának (APD) megnyúlását az edzett kutyák bal kamrai szívizomsejtjein. Mindez emelkedett rövid távú variabilitási paraméterekkel társult (STV-QT és STV-APD), amelyek a repolarizáció fokozott időbeli diszperzióját és instabilitását jelzik (33). Az éber, edzett kutyákban jelentkező megnyúlt repolarizáció és emelkedett variabilitási paraméterek celluláris leképződésük miatt értékes és könnyen mérhető, nem invazív biomarkerként szolgálhatnak a repolarizációs rendellenességek vizsgálatához.

Sportszívmodellünkben a repolarizáció meghosszabbodásának hátterében meghúzódó egyik celluláris mechanizmusként az izolált bal kamrai midmiokardiális myocytákban detektált csökkent I_{to} -áram denzitása áll. Az I_{to} -áram jelentősége az akciós potenciál 1. repolarizációs fázisában jól ismert. Kutatócsoportunk egyik korábbi tanulmánya alátámasztotta, hogy az I_{to} -áram gátlása kutyaszívűl nyert szubepikardiális izomzatban szignifikáns APD-megnyúláshoz vezetett (34). Jelentős APD-meghosszabbodást csak a bal kamra midmiokardiális régiójában figyelhető meg, ahol az I_{to} várhatóan erős, de a szubendokardiális bal kamrai papilláris izom APD-je, ahol az I_{to} viszonylag gyenge, változatlan maradt (35, 36). Kutatásunk alapján az edzett kutyák esetében tapasztalt alacsonyabb I_{to} -áramsűrűség nem a Kv4.3 alfa vagy a KCHIP2 béta járulékos csatornafehérjék csökkent expressziójának következménye. Az I_{to} -alegységek expressziójának változása nélkül bekövetkezett áramsűrűség csökkenéséről már korábban is beszámoltak krónikusan edzett patkányok esetében (37). Bár a kutyaszívben ezek a fehérjék tekinthetők a legfontosabb I_{to} -csatornát meghatározó alegységeknek, nem zárható ki egyéb, jelen kutatásban nem vizsgált járulékos fehérjék befolyásoló hatása, illetve a szignalizációs útvonal szereplőinek modulációja. Bár az alkalmazott mérési körülmények között a többi vizsgált transzmembrán ionáram nagysága nem különbözött szignifikánsan a csoportok között, jelen tanulmányban nem vizsgált intracelluláris jelátviteli útvonalak befolyásolhatják ezek működését.

A nagyállat-sportszívmodellben kialakuló aritmiák lehetséges mechanizmusai

Általánosan elterjedt nézet, hogy az edzés által felszínre hozott rejtett rendellenességek felelősek a sportolók körében előforduló nemkívánatos kardiovaszkuláris eseményekért. Azonban eredményeink támogatják azt a hipotézist, miszerint a tartós intenzív edzés olyan változásokat idéz elő, amelyek bizonyos körülmények között fokozhatják az akár tragikus kimenetelű események előfordulásának kockázatát. A bradycardia, eredetétől függetlenül, aritmiasubsztrátként hosszabb APD-t és fokozott kamrai repolarizációs diszperziót eredményez. Mindemellett a hosszabb diasztolés intervallumot eredményező bradycardia növeli annak az esélyét, hogy a spontán diasztolés depolarizáció elérje a tüzelési küszö-

böt, ami lehetséges aritmiatriggerként szolgálhat (38). Kutatásunkban az edzett kutyákban megfigyelt jelentős nyugalmi bradycardia mellett az „escape” ütések előfordulása is szignifikánsan emelkedett. A magasan edzett sportolóknál előforduló lassabb nyugalmi szív ciklus mellett időnként sinuspaузák, illetve gyakran többszörös „escape” ütések jelentkezhetnek. Feltehetően ez a fokozott vagus tónus és/vagy SAN-ban vagy az ingerületvezető-rendszer különböző pontjaiban bekövetkezett változások következménye. Sportolóknál azonban általában jóindulatú EKG-mintázatnak tekinthetők.

Az EKG-n a P-hullámhoz kapcsolódó kiszélesedett QRS-komplexum morfológiája szintén elektromos vezetési rendellenességre utalhat (39). Eredményeink rávilágítanak arra, hogy egy bizonyos szint felett végzett erőteljes testmozgás jelentős változásokat idéz elő a szív ingerületvezető rendszerében, amelynek háttérmechanizmusai még tisztázatlanok.

Korábbi vizsgálatok szerint a HCN-csatornák nagymértékben expresszálódnak a hipertrófiás és az elégtelen szív bal kamrájában, ami hozzájárul a fokozott aritmia hajlamhoz (40, 41). Érdekes módon, a hipertrófiával jelentkező nagyállat-sportszívmodellünkben a HCN4-fehérje expressziójának növekedését figyeltük meg a bal kamrai myocytákban. Érdemes megjegyezni, hogy a munkaizomzatban megfigyelt HCN4 fokozott expressziójával párhuzamosan a kamrai elektromos ingerlés által kiváltott kamra fibrilláció előfordulása is megnőtt az edzett állatokban.

Modellünkben fokozott fibrotikus elváltozást észleltünk az edzett állatok bal kamrai régiójában. Szöveti eredményeink jól korrelálnak számos humán sportoló tanulmányával (42–44), és az experimentális sportszívmodellek eredményeivel (15, 28, 45, 46). Mivel munkánk során a bal kamrai régió repolarizációs eltéréseire fókuszáltunk, a fibrózis hátterében meghúzódó molekuláris folyamatokat nem tanulmányoztuk. Ez a fajta strukturális rendellenesség aritmiászubsztrátumként nagymértékben hozzájárulhat a re-entry kamrai aritmia kialakulásához. Fontos kiemelni, hogy a modellünkben megfigyelt repolarizációs változások a bal kamra enyhe fibrózisával együtt fokozott aritmiászubsztrátot eredményezhetnek, ami szélesebb vulnerábilis periódust biztosít a kamrai ritmuszavarok kiváltásához szükséges extraszisztolék számára.

Következtetés

Jelen munkánk eredményei alapján megállapítható, hogy a jelentős humán transzlációs értékkel bíró sport-szív kutyamodellben a tartós, intenzív futásspecifikus állóképességi edzés a szívizom repolarizációjának megnyúlását és fokozott repolarizációs instabilitást eredményezett, ami enyhe kamrai fibrózissal társult. Ez nem feltétlenül jelenti azt, hogy versenyszintű edzés káros, vagy, hogy az edzés egészséges szívben kamrai aritmiákat idéz elő. Érzékeny egyéneknél vagy

olyan helyzetekben azonban, amikor a repolarizációs tartalék nem diagnosztizált betegségek (pl. hipertrófiás cardiomyopathia, hosszú QT-szindrómák) vagy elektrolit egyensúlyhiány, dopingszerek (pl. androgén anabolikus szteroidok) vagy egyébként ártalmatlan gyógyszerek miatt károsodott, az állóképességi edzés okozta elváltozások további potenciális kockázati tényezők lehetnek, amelyeket figyelembe kell venni a versenysportban esetlegesen előforduló tragikus kimenetelű események hatékonyabb megelőzésének érdekében.

Limitáció

A kutyamodell elektrofiziológiai szempontból a legjelentősebb humán relevanciával rendelkező állatmodell (47), azonban munkánkban fellelhető néhány limitáció. A sportolók körében kialakuló szívritmuszavarok nemcsak a kompenzált hipertrófiának és a szív elektromos remodellációjának tulajdonítható, hanem akár több, együttesen fennálló tényező kombinációjának (például a hipertrófiás cardiomyopathia, hosszú QT-szindróma, hypokalaemia) (38), amelyeket a jelen tanulmányban nem vizsgáltunk. Mindemellett jól ismert, hogy a sportolók által széles körben alkalmazott tipikusan nem kardioaktív szerek (pl. androgén anabolikus szteroidok, amfetamin, nem szteroid gyulladáscsökkentők, antibiotikumok, kannabidiol stb.) jelentősen befolyásolják a repolarizációs tartalékot. Ezen tényezők jelentőségét további vizsgálatok fogják feltárni.

Köszönetnyilvánítás

A tanulmányt az RRF-2.3.1-21-2022-00003 „Nemzeti Szívlaboratórium, Magyarország” azonosítójelű projekt támogatta, mely az Európai Unió támogatásával valósult meg. A TKP2021-EGA-32 számú projekt az Innovációs és Technológiai Minisztérium Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, a TKP2021-EGA pályázati program finanszírozásában valósult meg.

Irodalom

1. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2011; 162: 571–584. e572. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1020484>
2. Quindry JC, Franklin BA. Exercise Preconditioning as a Cardioprotective Phenotype. *Am J Cardiol* 2021; 148: 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.02.030>
3. Aschar-Sobbi R, Izaddoustdar F, Korogyi AS, et al. Increased atrial arrhythmia susceptibility induced by intense endurance exercise in mice requires TNFalpha. *Nat Commun* 2015; 6: 6018. <https://doi.org/10.1038/ncomms7018>
4. Maron BJ, Pelliccia A. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation* 2006; 114: 1633–1644. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.613562>
5. Merghani A, Malhotra A, Sharma S. The U-shaped relationship between exercise and cardiac morbidity. *Trends Cardiovasc Med* 2016; 26: 232–240. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2015.06.005>
6. Polyak A, Kui P, Morvay N, et al. Long-term endurance training-induced cardiac adaptation in new rabbit and dog animal models of the human athlete's heart. *Rev Cardiovasc Med* 2018; 19: 135–142.

- <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2018.04.4161>
7. Mesirca P, Nakao S, Nissen SD, et al. Intrinsic Electrical Remodeling Underlies Atrioventricular Block in Athletes. *Circ Res* 2021; 129: e1–e20. <https://doi.org/10.1161/circresaha.119.316386>
8. Polyak A, Topal L, Zombori-Toth N, et al. Cardiac electrophysiological remodeling associated with enhanced arrhythmia susceptibility in a canine model of elite exercise. *Elife* 2023, 12. <https://doi.org/10.7554/elife.80710>
9. Kui P, Orosz S, Takacs H, et al. New in vitro model for proarrhythmia safety screening: IKs inhibition potentiates the QTc prolonging effect of IKr inhibitors in isolated guinea pig hearts. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2016; 80: 26–34. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2016.04.005>
10. Jost N, Virag L, Comtois P, et al. Ionic mechanisms limiting cardiac repolarization reserve in humans compared to dogs. *J Physiol* 2013, 591: 4189–4206. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.26119>
11. Jost N, Nagy N, Corici C, et al. ORM-10103, a novel specific inhibitor of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger, decreases early and delayed afterdepolarizations in the canine heart. *Br J Pharmacol* 2013; 170: 768–778. <https://doi.org/10.1111/bph.12228>
12. Kohajda Z, Virag L, Hornyik T, et al. In vivo and cellular antiarrhythmic and cardiac electrophysiological effects of desethylamiodarone in dog cardiac preparations. *Br J Pharmacol* 2022; 179: 3382–3402. <https://doi.org/10.1111/bph.15812>
13. Orvos P, Paszti B, Topal L, et al. The electrophysiological effect of cannabidiol on hERG current and in guinea-pig and rabbit cardiac preparations. *Sci Rep* 2020; 10: 16079. <https://www.nature.com/articles/s41598-020-73165-2#citeas>
14. Topal L, Naveed M, Orvos P, et al. The electrophysiological effects of cannabidiol on action potentials and transmembrane potassium currents in rabbit and dog cardiac ventricular preparations. *Arch Toxicol* 2021; 95: 2497–2505. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03086-0>
15. Topal L, Polyak A, Toth N, et al. Endurance training-induced cardiac remodeling in a guinea pig athlete's heart model. *Can J Physiol Pharmacol* 2022; 100: 993–1004. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2022-0073>
16. Papp R, Gonczi M, Kovacs M, et al. Gap junctional uncoupling plays a trigger role in the antiarrhythmic effect of ischaemic preconditioning. *Cardiovasc Res* 2007; 74: 396–405. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.02.021>
17. Nagy N, Szuts V, Horvath Z, et al. Does small-conductance calcium-activated potassium channel contribute to cardiac repolarization? *J Mol Cell Cardiol* 2009; 47: 656–663. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2009.07.019>
18. Morganroth J, Maron BJ, Henry WL, et al. Comparative left ventricular dimensions in trained athletes. *Ann Intern Med* 1975; 82: 521–524. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-82-4-521>
19. Toufan M, Kazemi B, Akbarzadeh F, et al. Assessment of electrocardiography, echocardiography, and heart rate variability in dynamic and static type athletes. *Int J Gen Med* 2012; 5: 655–660. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s33247>
20. Pelliccia A, Kinoshita N, Pisicchio C, et al. Long-term clinical consequences of intense, uninterrupted endurance training in olympic athletes. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1619–1625. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.068>
21. Tahir E, Starekova J, Muellerleile K, et al. Impact of Myocardial Fibrosis on Left Ventricular Function Evaluated by Feature-Tracking Myocardial Strain Cardiac Magnetic Resonance in Competitive Male Triathletes With Normal Ejection Fraction. *Circ J* 2019; 83: 1553–1562. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-18-1388>
22. Foppa M, Duncan BB, Rohde LE. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovasc Ultrasound* 2005, 3: 17. <https://doi.org/10.1186/1476-7120-3-17>
23. D'Andrea A, Cocchia R, Riegler L, et al. Left ventricular myocardial velocities and deformation indexes in top-level athletes. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 1281–1288. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.09.020>
24. Sorokin AV, Araujo CG, Zweibel S, et al. Atrial fibrillation in endurance-trained athletes. *Br J Sports Med* 2011, 45: 185–188. <https://doi.org/10.1136/bjism.2009.057885>
25. Billman GE. Rebuttal from Billman on Point:Counterpoint: Exercise training-induced bradycardia. *J Appl Physiol* (1985) 2017; 123: 690–691. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00607.2017>
26. Gourine AV, Ackland GL. Cardiac Vagus and Exercise. *Physiology* (Bethesda) 2019; 34: 71–80. <https://doi.org/10.1152/physiol.00041.2018>
27. D'Souza A, Bucchi A, Johnsen AB, et al. Exercise training reduces resting heart rate via downregulation of the funny channel HCN4. *Nat Commun* 2014; 5: 3775. <https://doi.org/10.1038/ncomms4775>
28. Kui P, Polyak A, Morvay N, et al. Long-Term Endurance Exercise Training Alters Repolarization in a New Rabbit Athlete's Heart Model. *Front Physiol* 2021, 12: 741317. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.741317>
29. Boyett MR, Wang Y, Nakao S, et al. Point: Exercise training-induced bradycardia is caused by changes in intrinsic sinus node function. *J Appl Physiol* (1985) 2017; 123: 684–685. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00604.2017>
30. Maltsev VA, Lakatta EG. Funny current provides a relatively modest contribution to spontaneous beating rate regulation of human and rabbit sinoatrial node cells. *J Mol Cell Cardiol* 2010, 48: 804–806. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2009.12.009>
31. Morad M, Zhang XH. Mechanisms of spontaneous pacing: sinoatrial nodal cells, neonatal cardiomyocytes, and human stem cell derived cardiomyocytes. *Can J Physiol Pharmacol* 2017; 95: 1100–1107. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2016-0743>
32. Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. *Sports Med* 2003; 33: 889–919. <https://doi.org/10.2165/00007256-200333120-00003>
33. Lengyel C, Orosz S, Hegyi P, et al. Increased short-term variability of the QT interval in professional soccer players: possible implications for arrhythmia prediction. *PLoS One* 2011; 6: e18751. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018751>
34. Virag L, Jost N, Papp R, et al. Analysis of the contribution of I(to) to repolarization in canine ventricular myocardium. *Br J Pharmacol* 2011; 164: 93–105. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01331.x>
35. Zicha S, Moss I, Allen B, et al. Molecular basis of species-specific expression of repolarizing K⁺ currents in the heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H1641–1649. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00346.2003>
36. Zicha S, Xiao L, Stafford S, et al. Transmural expression of transient outward potassium current subunits in normal and failing canine and human hearts. *J Physiol* 2004, 561: 735–748. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.075861>
37. Stones R, Billeter R, Zhang H, et al. The role of transient outward K⁺ current in electrical remodeling induced by voluntary exercise in female rat hearts. *Basic Res Cardiol* 2009; 104: 643–652. <https://doi.org/10.1007/s00395-009-0030-6>
38. Varro A, Baczko I. Possible mechanisms of sudden cardiac death in top athletes: a basic cardiac electrophysiological point of view. *Pflugers Arch* 2010, 460: 31–40. <https://doi.org/10.1007/s00424-010-0798-0>
39. Crescenzi C, Panattoni G, Stazi A, et al. Ventricular arrhythmias and risk stratification of cardiac sudden death in athletes. *Minerva Cardioangiol* 2020; 68: 110–122. <https://doi.org/10.23736/s0026-4725.20.05178-6>
40. Cerbai E, Pino R, Porciatti F, et al. Characterization of the hyperpolarization-activated current, I(f), in ventricular myocytes from human failing heart. *Circulation* 1997; 95: 568–571. <https://doi.org/10.1161/01.cir.95.3.568>
41. Cerbai E, Sartiani L, DePaoli P, et al. The properties of the pacemaker current I(f) in human ventricular myocytes are modulated by cardiac disease. *J Mol Cell Cardiol* 2001, 33: 441–448. <https://doi.org/10.1006/jmcc.2000.1316>
42. Malek LA, Bucciarelli-Ducci C. Myocardial fibrosis in athletes—Current perspective. *Clin Cardiol* 2020; 43: 882–888. <https://doi.org/10.1002/clc.23360>
43. van de Schoor FR, Aengevaeren VL, Hopman MT, et al. Myocardial Fibrosis in Athletes. *Mayo Clin Proc* 2016, 91: 1617–1631. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.07.012>
44. Zhang CD, Xu SL, Wang XY, et al. Prevalence of Myocardial Fibrosis in Intensive Endurance Training Athletes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med* 2020; 7: 585692. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.585692>
45. Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, et al. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation* 2011; 123: 13–22. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.938282>
46. Oh Y, Yang S, Liu X, et al. Transcriptomic Bioinformatic Analyses of Atria Uncover Involvement of Pathways Related to Strain and Post-translational Modification of Collagen in Increased Atrial Fibrillation Vulnerability in Intensely Exercised Mice. *Front Physiol* 2020; 11: 605671. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.605671>
47. Nanasi PP, Horvath B, Tar F, et al. Canine Myocytes Represent a Good Model for Human Ventricular Cells Regarding Their Electrophysiological Properties. *Pharmaceuticals* (Basel) 2021; 14. <https://doi.org/10.3390/ph14080748>

TRPM4-ioncsatornák vizsgálatának farmakológiai lehetőségei

Dienes Csaba Bálint^{1,2}, Kovács Zsigmond Máté^{1,2}, Óvári József^{1,3},
Szentandrassy Norbert^{1,4}

¹Debreceni Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet, Debrecen

²Debreceni Egyetem, Molekuláris Orvostudomány Doktori Iskola, Debrecen

³Debreceni Egyetem, Fogorvostudományi Doktori Iskola, Debrecen

⁴Debreceni Egyetem, FOK, Alapozó Orvosi Ismeretek Intézet, Debrecen



A főszerkesztő
video-összefoglalója

Levelezési cím:

Dr. Dienes Csaba Bálint, e-mail: dienes.csaba@med.unideb.hu

A tranziens receptorpotenciál melasztatin-4 a TRPM-fehérjecsald egyedülálló tagja. A TRPM5-höz hasonlóan Ca^{2+} -érzékeny és csak egyértékű kationokra permeábilis. Sok szervben, széles körben expresszálddik és a membránpotenciál és a Ca^{2+} -homeosztázis szabályozásával számos funkcióval is bír mind az ingerlékeny, mind a nem ingerelhető sejtekben. Az áttekintés a TRPM4 farmakológiai modulációját tárgyalja az ioncsatorna egy régebbi, gyakrabban használt, valamint két újabb, potenciálisan szelektívebb inhibitorának összehasonlításával és leírásával. A TRPM4 egyre nagyobb figyelmet kap és valószínűleg a jövőben is a kutatások témája lesz.

Kulcsszavak: TRPM4, CBA, 9-phenanthrol, meklofenamát

Pharmacological possibilities of testing TRPM4 ion channels

The Transient Receptor Potential Melastatin 4 is a unique member of the TRPM protein family. Like TRPM5, it is Ca^{2+} -sensitive and permeable only to monovalent cations. It is widely expressed in many organs and has multiple functions in both excitable and non-excitable cells by regulating membrane potential and Ca^{2+} homeostasis. This review discusses the pharmacological modulation of TRPM4 by comparing and describing one older, more commonly used inhibitor of the ion channel and two newer, potentially more selective inhibitors. TRPM4 is receiving increasing attention and is likely to be a topic of future research.

Keywords: TRPM4, CBA, 9-Phenanthrol, Meclofenamate

Bevezetés

A tranziens receptorpotenciál (TRP)-csatornákat Drosophilában fedezték fel, amikor a fototranszdukciónban szerepet játszó fehérje szerkezetét írták le (1). A TRP-család 28 tagja szekvencia-homológiájuk alapján hat alcsaládra osztható. Ezek közé tartozik a TRP Kanonikus (TRPC1-7), Vanilloid (TRPV1-6), Melasztatin (TRPM1-8), Ankyrin 1 (TRPA1), Mucolipin (TRPML1- 3) és a Policisztin (TRPP2, TRPP3

és TRPP5) (2). A tranziens receptorpotenciál melasztatin (TRPM) alcsalád nyolc tagja (TRPM1–8) szekvenciájuk hasonlósága alapján négy párt alkot (3). Ezek közül egy pár a TRPM4 és a TRPM5, amelyek a csatorna többi tagjával ellentétben csak monovalens kationokra permeábilisak (4), a TRPM4 esetében a következő sorrenddel: $\text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Cs}^+ > \text{Li}^+$ (5, 6). A TRPM4 egyik aktivátora az intracelluláris Ca^{2+} (7).

A TRPM4 az ingerképzésben

A TRPM4 megtalálható a pacemaker-szövetekben, gátlása dózisfüggő módon csökkenti a szívfrekvenciát (8). Nyulak izolált sinoatrialis sejtjein a 9-phenanthrol enyhén csökkenti a diasztolés depolarizációt és a spontán szívfrekvenciát, az akciós potenciál (AP) más paramétereinek befolyásolása nélkül (8).

A TRPM4 a pitvari elektrofiziológiában

A TRPM4-fehérje expressziója hasonló mértékű volt pitvarfibrilláció jelenlétében és annak hiányában is (9). A TRPM4 farmakológiai gátlása reverzibilis és dózisfüggő módon csökkenti az AP időtartamát vad típusú állatokból izolált pitvari sejteken, amit TRPM4-génkiütött (KO) állatokban nem tapasztaltak (10). Az angiotenzin-II növelte a TRPM4-expressziót immortalizált patkány pitvari HL-1 szívizomsejtekben (11). A TRPM4 aktivitása szintén megnőtt a CaMKII δ -val való funkcionális összekapcsolást követően a HL-1 myocytákban (12).

A TRPM4 szerepe a szív ingerületvezetésében

A TRPM4 mRNS-szintje humánban a Purkinje-sejtek szövetében a legmagasabb (13). A TRPM4 mutációit a szív ingerületvezetési zavaraiért teszik felelőssé (14). Egyik elsőként azonosított mutáció egy 7. pozícióban történő aminosavváltás volt glutamáról lizinre (E7K), amely csökkent endocitózis és megemelkedett TRPM4-áramdenzitás révén funkcionyeréshez vezet (13). Az I. típusú familiáris szívblokk egyik oka a progresszív autoszomális domináns E7K-mutáció. Az E7K-mutánsok csatornáiban a nyitott állapotot a preferált, mivel megemelkedett a feszültség- és a Ca²⁺-érzékenységük (15). Az E7K-mutáns TRPM4-csatorna denzitásának növekedése fokozatosan csökkenti az AP vezetési sebességét, ami teljes vezetési blokkban csúcsosodik ki (15). A TRPM4 mutációit nagy számban mutatták ki *Brugada-szindrómás* betegekben is (16).

A TRPM4 a kamrai elektrofiziológiában

A TRPM4 a szív többi részéhez képest nagyon kis mértékben expresszálódik a kamrákban. A TRPM4 mRNS-expressziója a humán szívben legalacsonyabb a bal kamrában volt (13). A TRPM4 az AP morfológiájához is hozzájárul, legalábbis egerekben. TRPM4 KO egerekben kimutatták, hogy a bal kamrai papilláris AP-k hossza szignifikánsan rövidebb a vad típusúaknál (17). β -adrenerg stimuláció során megnövekedett az L-típusú Ca²⁺-áram által közvetített Ca²⁺-belépés hajtóereje, ami fokozott kontraktilitáshoz vezetett (17), ez pedig együtt jár az adenil-cikláz aktiválásával (18). A TRPM4 az állóképességi edzéssel indukált jótékony kardiális remodellingben is részt vesz (19).

A TRPM4 szerepe a szív hipertrofiájában és a szívelégtelenségben

Spontán hipertóniás patkányok kamrai szívizomsejtjeiben magasabb TRPM4-expressziót mutattak ki, mint a

kontrollként vizsgált Wistar-Kyoto-patkányok szövetében (20).

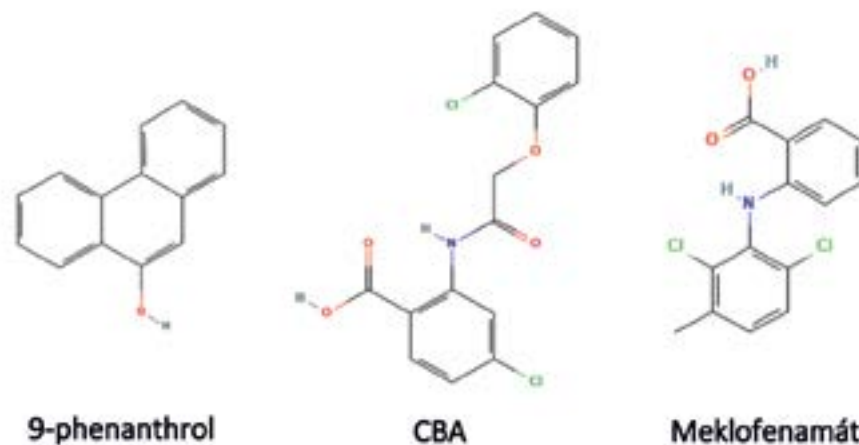
A TRPM4 egerekben védő szereppel bír hipertóniás hipertrofiában, valamint szívelégtelenségben is. A TRPM4 KO-egerek fokozott katekolaminfelszabadulásuk miatt hipertóniásak (21). Kamrai sejtekben a β -adrenerg stimulációra fokozott inotróp választ adtak, a vad típusúakkal szemben (17). TRPM4 KO-egerekben az angiotenzin-II indukált szívizom-hipertrofia a vad típusú egerekhez képest kifejezettebb volt (22). Felnőtt TRPM4 KO-egerekben a bal kamra excentrikus hipertrofiája, vagyis a kamra méretének és a kamrafal vastagságának növekedése együttesen volt kimutatható a kontroll, vad típusúakhoz képest (23).

A TRPM4 aktiválása

A TRPM4-áramot endogén és exogén vegyületek is növelhetik. Egyes vegyületek közvetlenül a csatorna fehérjéjére; mások más kötőhelyen hatnak, és közvetve növelik a TRPM4-áramot. Elsőként magát az intracelluláris Ca²⁺-ot kell megemlíteni (6). Ezenkívül az intracelluláris tóból a foszfatidil-inozitol 4,5-biszfoszfát (PIP2) (és rokonvegyületei) (7, 24, 25) és a kalmodulin (26, 27) aktiválják a TRPM4-et. További aktivátor még a dekavanadát (28), a 3,5-bisz(trifluor-metil)pirazol-származék (BTP2) (más néven YM-58483) (29), a H₂O₂ (30), szöveti plazminogén-aktivátor (tPA) (31), az U73122 (a foszfolipáz-C inhibitora) (32), valamint az adenosin-trifoszfát-függő K⁺ (K_{ATP}) csatornaaktivátor diazoxid (27). Végül, de nem utolsósorban a protein-kináz C (PKC) által indukált foszforiláció is növeli a TRPM4-áramot (26).

A TRPM4 gátlása

Számos vegyület blokkolja a TRPM4-áramot. Ezek közül néhány endogén molekula, mint például az adenosin-trifoszfát (ATP) (és rokonvegyületei) (33), a nitrogén-oxid (NO) (34) és a spermin (33). Mások exogén vegyületek, köztük a kinin (35), az MPB-104 (36), a nem szteroid gyulladáscsökkentő flufenaminsav (FFA) (37), az antidiabetikus glibenklamid (4), az antimycoticus klotrimazol (38), kloridcsatorna-blokkolók (mint például a difenil-amin-2-karbonsav (DPC), 3',5-diklór-difenil-amin-2-karbonsav (DCDPC) és az 5-nitro-2-(3-fenilpropilamino)benzoesav – NPPB) (39), valamint a 9-phenanthrol (39) (1. ábra). E vegyületek szelektivitása sok esetben meglehetősen gyenge, ami újabb és újabb vegyületek keresését és tesztelését teszi szükségessé. Ilyen nemrégiben kifejlesztett szerek a 4-klór-2-[[2-(2-klór-fenoxi)acetil]amino]benzoesav (CBA) (1. ábra), a 4-klór-2-(1-naftiloxi-acetamido)benzoesav (NBA) és a 4-klór-2-(2-(2-(4-klór-2-metilfenoxi)propanamido)benzoesav (LBA) (40, 41). Egy közelmúltban megjelent tanulmány kimutatta, hogy egy nem szteroid gyulladáscs-



1. ÁBRA. A 9-phenanthrol, a CBA, valamint a meklofenamát szerkezeti képlete

csökkentő hatóanyag, a meklofenamát (1. ábra) szintén alkalmas lehet a csatorna gátlására és ezáltal annak vizsgálatára (42). Ezenkívül, különösen *in vivo* vizsgálatokban, specifikus M4P, M4M és M4M1 antitesteket használtak a TRPM4 blokkolására (43, 44) vagy kis interferáló RNS-t (siRNS) alkalmaztak a TRPM4 elnémítására (45). Ez utóbbi megközelítést *in vitro* is alkalmazták (46). A következőkben néhány jelentős gátlószerezrel kapcsolatos ismereteket tekintjük át.

9-phenanthrol

Az egyik legszélesebb körben használt TRPM4-gátlószerez a 9-phenanthrol (IUPAC név: phenanthren-9-ol). *Grand és munkatársai* 2008-ban írták le a 9-phenanthrolt (36), *Guinamard és munkatársai* pedig a hatóanyag specifitását tárgyalták, és foglalták össze a simaizomra, a szívre és a neuronális aktivitásra gyakorolt hatásait (36). A TRPM4 hozzájárul a sejthalálhoz és az angiogenezishez is (39). A 9-phenanthrol IC_{50} értéke 17-20 μM tartományban volt mind a teljes sejttes, mind az inside-out patch mérések során, hatása pedig reverzibilis és feszültségtől független volt (36). Érdekes módon sokkal kisebb IC_{50} (1,7 nM) értéket jelentettek humán zsírszövetből származó őssejttesekben, de a hatóanyagot előkezelésben használták (47). A 9-phenanthrol által kiváltott TRPM4-gátlás reverzibilis volt, bár e hatás megszüntetése nehezebb, mint a flufenaminsav esetén (48). A 9-phenanthrol reverzibilisen csökkentette az akciós potenciál (AP) időtartamát egér pitvari szívizomsejttesekben, az IC_{50} 21 μM volt (10). Frissen izolált patkány agyi artériás simaizomsejttesekben a TRPM4-csatornák kissé érzékenyebbnak bizonyultak a 9-phenanthrolra (IC_{50} : 11 μM) (49). Még 100 μM 9-phenanthrol sem volt hatással a TRPM5 csatornára (36). Ezzel szemben a 9-phenanthrol 10 μM -os IC_{50} értékkel gátolta a szarvasmarha szív cAMP-függő protein kinázát és a miozin könnyűlánc kinázát (50). Bár 10 μM 9-phenanthrol nem változtatta meg a primer cardiomyocyták feszültségkapcsolt Ca^{2+} - és K^{+} -csatornáit, 100 μM -nál 47, illetve 43%-

os csökkenést idézett elő ezekben a csatornában (48). Ezzel szemben kimutattuk, hogy már 3-30 μM 9-phenanthrol is jelentősen csökkentett számos K^{+} -áramot natív cardiomyocytákban (51). A 9-phenanthrol blokkolta a szív nátriumcsatornáit, és dózisfüggően gátolta a nyúl kamrai sejtek késői és csúcs nátriumáramait 18 és 71 μM -os IC_{50} értékekkel (52). Az endotélsejttes $KCa_{3.1}$ csatornáit 20 μM 9-phenanthrol feltehetően közvetlen csatornahatás révén aktiválta (53). A 9-phenanthrol 12 μM IC_{50} értékkel gátolta a TMEM16A-indukált áramot patkány artériás simaizomsejttesekben és módosította a csatorna kapuzását is, ami arra utal, hogy a 9-phenanthrol nem a TMEM16A pórusát blokkolja (54). Továbbá a 9-phenanthrol 340 nm-en autofluoreszkál, ami azonban 10 μM koncentráció esetén is csak 6 nM intracelluláris Ca^{2+} -szint változásnak felel meg (55). A 9-phenanthrol (ha csak az intracelluláris oldalról alkalmazzuk) 30 μM -nál gátolta a humán, de aktiválta a humán embrionális vesesejttesekben (TsA-201) stabilan overexpresszált egér TRPM4-csatornát (56). Ezek az eredmények rávilágítanak arra, hogy bár a 9-phenanthrol jó és hatásos TRPM4-gátló, más csatornákra is hatással van. Ezt figyelembe kell venni az alkalmazásakor, különösen a szűk „terápiás ablak” miatt.

CBA

A közelmúltban került kifejlesztésre a CBA (IUPAC név: 4-chloro-2-[[2-(2-chlorophenoxy)acetyl]amino]benzoic acid), ami egy potenciálisan jobb szelektivitású hatóanyag (40). A CBA a 9-phenanthrolhoz képest reverzibilisebb és mintegy 15-ször erősebb TRPM4-áram-gátlást vált ki. Ráadásul a CBA még hatékonyabban csökkenti az endogén TRPM4-áramokat, mint az expresszált sejtek TRPM4 áramát (IC_{50} értékek: 1,1, illetve 1,8 μM). Ezen túlmenően, még 10 μM -nál is, ahol legalább 90%-os TRPM4-áramgátlás volt kimutatható, a CBA alig befolyásolt más fontos ioncsatornákat ($Kv_{11.1}$, TRPM5, GABA-A receptor- $\alpha 1$ -alegység, NMDA-receptor, L-típusú kalciumcsatorna) a specifikus antagonistá

1. TÁBLÁZAT. A három legújabb TRPM4-gátlószer összehasonlítása

	9-phenanthrol	CBA	Meklofenamát
Első publikáció éve	2008	2019	2022
IC ₅₀ (TRPM4)	17-20 μM	1,1-1,8 μM	3,4 μM
Szelektivitási vizsgálatok (vastagon szedettekre hatott)	TMEM16A , I _{to1} , I _{Kr1} , I _{Ks1} , I _{CaL} , I _{K1}	I _{to1} , I _{na} , I _{ate} , I _{Kr1} , I _{Ks1} , I _{Val} , I _{K1}	I _{Na} , I _{CaL} és NCX
Szöveti vizsgálatok	Patkány agyi erek simaizma, neuron, humán zsírszöveti őssejt, egér pitvari szívízom, kutya kamrai szívízom, szarvasmarha-szív, nyúl kamrai szív	Prosztata nyirokcsomó-karcinóma (LNCaP), kutya cardiomyocyta	HEK-293T, egér cardiomyocyta

kötődés csökkenés alapján megítélve (40). Ezzel szemben munkacsoportunk kimutatta, hogy kutya bal kamrai sejtekben 10 μM CBA 20, illetve 47%-kal csökkentette a tranziens kifelé irányuló K⁺ (I_{to1}) és késői Na⁺-áramokat (57). Amellett, hogy a CBA TRPM4-blokkoló, kémiai chaperonként is működik, amely csökkenti a TRPM4 endoplazmatikus retikulum-asszociált degradációját (40). A CBA hatékonyságát a prosztata nyirokcsomó-karcinóma sejtek (LNCaP) endogén TRPM4 áramára igazolták (58). Meg kell jegyezni, hogy *Ozhathil* és *munkatársai* eredményeivel ellentétben a gátlás csak részben volt reverzibilis, ráadásul még 10 μM CBA jelenlétében is csak 70-80%-os volt a TRPM4-áram gátlása (58).

Meklofenamát

Egy nemrég megjelent tanulmányban írták le először, a meklofenamát [IUPAC név: 2-[(2,6-dichloro-3-methylphenyl)amino]benzoic acid] TRPM4-csatornákra gyakorolt hatását (42). A meklofenamátot korábban izomfájdalom, ízületi gyulladás és dysmenorrhoea kezelésére használták (59, 60). A nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) antranilsav-származékok (vagy fenamát) osztályának tagja, az FDA 1980-ban hagyta jóvá. Az osztály többi tagjához hasonlóan ciklooxygenáz (COX) gátló, megakadályozza a prosztaglandinok képződését (59). Talliumalapú szűrővel 2560 biológiailag aktív és szerkezetileg változatos vegyület vizsgálata során TRPM4-gátló aktivitással rendelkező vegyületeként találták a meklofenamátot és hatását TRPM4-et expresszáló HEK-293T-sejtekben végzett teljes sejt patch clamp mérésekkel igazolták (42). A meklofenamát dóziszfüggő módon gátolta a TRPM4-et, az IC₅₀ érték 3,4 μM volt. Ezzel szemben a meklofenamát 36 μM-os IC₅₀ értékkel gátolta csak az I_{Na}-ot; (10-szer nagyobb IC₅₀ érték), míg 500 μM meklofenamát sem gátolta teljes mértékben az I_{CaL}-t. 10 μM meklofenamát vad típusú egerekből származó szívízomsejtek AP-jára gyakorolt hatását is vizsgálták. Az AP 50%-os repolarizációjához szükséges időtartam (APD50) és a nyugalmi membránpotenciál kissé csökkent, míg az összes többi AP-tulajdonság (beleértve az amplitúdót, az AP-csúcs eléréséhez szükséges időt, a korai depolarizáció legnagyobb meredekségét, és az APD90) változatlan maradt. A meklofenamát *in vivo* elnyomja a koffein-indukált ritmuszavarokat a katekolaminerg polimorfizmusos kamrai tachikardiás egerekben (42) (1. táblázat).

Következtetés

Bár a TRPM4-et a 21. század elején írták le, egy, a különböző szövetekben előforduló Ca²⁺-aktivált, nem specifikus kationos áramról már jóval korábban beszámoltak. Azóta óriási mennyiségű ismeretanyag halmozódott fel, de még mindig vannak megoldásra váró problémák. Például a jelenleg használt inhibitorok még mindig nem elég szelektívek, ezért új megközelítéseket dolgoznak ki a szelektivitási problémák kiküszöbölésére. A jelenlegi kutatások során a TRPM4 expressziójának és/vagy funkciójának elnémitását is gyakran használják a TRPM4 szerepének tisztázására. Ezek a molekuláris biológiai megközelítések jelenleg specifikusabbnak tűnnek, de alkalmazásuk bonyolultabb az aktiváló vagy gátló vegyületek alkalmazásához képest. A TRPM4 ígéretes terápiás célpont lett a központi idegrendszeri sérülésekben, és a jövőben más állapotok kezelésében is szerepet kaphat.

Nyilatkozat

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

Irodalom

- Montell C, Rubin GM. Molecular characterization of the drosophila trp locus: A putative integral membrane protein required for phototransduction. *Neuron* 1989; 1313–1323. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(89\)90069-x](https://doi.org/10.1016/0896-6273(89)90069-x)
- Chang Y, Schlenstedt G, Flockerzi V, Beck A. Properties of the intracellular transient receptor potential (TRP) channel in yeast, Yvc1. *FEBS Lett* 2010; 584: 2028–2032. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.12.035>
- Jimenez I, et al. TRPM Channels in Human Diseases *Cells* 2020; 9. <https://doi.org/10.3390/cells9122604>
- Guinamad R, et al. Functional characterization of a Ca²⁺-activated non-selective cation channel in human atrial cardiomyocytes. *J Physiol* 2004; 558: 75–83. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063974>
- Xu XZ, Moebius F, et al. Regulation of melastatin, a TRP-related protein, through interaction with a cytoplasmic isoform. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 10692–10697. <https://doi.org/10.1073/pnas.191360198>
- Launay P, et al. TRPM4 is a Ca²⁺-activated nonselective cation channel mediating cell membrane depolarization. *Cell* 2002; 109: 397–407. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)00719-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00719-5)
- Demion M, et al. TRPM4, a Ca²⁺-activated nonselective cation channel in mouse sino-atrial node cells. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 531–538. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.11.023>
- Hof T, Simard C, Rouet R, et al. Implication of the TRPM4 nonselective cation channel in mammalian sinus rhythm. *Hear Rhythm* 2013; 10: 1683–1689. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.08.014>
- Zhang YH, et al. Evidence for functional expression of TRPM7 channels in human atrial myocytes. *Basic Res Cardiol* 2012; 107.

- <https://doi.org/10.1007/s00395-012-0282-4>
10. Simard C, Hof T, Keddache Z, et al. The TRPM4 non-selective cation channel contributes to the mammalian atrial action potential. *J Mol Cell Cardiol* 2013; 59: 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2013.01.019>
 11. Hu Y, et al. Uncovering the arrhythmogenic potential of TRPM4 activation in atrial-derived HL-1 cells using novel recording and numerical approaches. *Cardiovasc Res* 2017; 113: 1243–1255. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx117>
 12. Hu Y, et al. Pathological activation of CaMKII induces arrhythmogenicity through TRPM4 overactivation. *Pflügers Arch – Eur J Physiol* 2021; 473: 507–519. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02507-w>
 13. Kruse M, et al. Impaired endocytosis of the ion channel TRPM4 is associated with human progressive familial heart block type I. *J Clin Invest* 2009; 119: 2737–2744. <https://doi.org/10.1172%2FJCI38292>
 14. Amarouch MY, El Hilaly J. Inherited Cardiac Arrhythmia Syndromes: Focus on Molecular Mechanisms Underlying TRPM4 Channelopathies. *Cardiovasc Ther* 2020; 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/6615038>
 15. Hu Y, et al. Theoretical Investigation of the Mechanism by which a Gain-of-Function Mutation of the TRPM4 Channel Causes Conduction Block. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 8513. <https://doi.org/10.3390/ijms22168513>
 16. Liu H, et al. Molecular Genetics and Functional Anomalies in a Series of 248 Brugada Cases with 11 Mutations in the TRPM4 Channel. *PLoS One* 2013; 8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054131>
 17. Mathar I, et al. Increased β -adrenergic inotropy in ventricular myocardium from *Trpm4*^{-/-} mice. *Circ Res* 2014; 114: 283–294. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302835>
 18. Uhl S, Mathar I, Vennekens R, et al. Adenylyl cyclase-mediated effects contribute to increased Isoprenaline-induced cardiac contractility in TRPM4-deficient mice. *J Mol Cell Cardiol* 2014; 74: 307–317. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.06.007>
 19. Gueffier M, et al. The TRPM4 channel is functionally important for the beneficial cardiac remodeling induced by endurance training. *J Muscle Res Cell Motil* 2017; 38: 3–16. <https://doi.org/10.1007/s10974-017-9466-8>
 20. Guinamard R, Demion M, Magaud C, et al. Functional expression of the TRPM4 cationic current in ventricular cardiomyocytes from spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2006; 48: 587–594. <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/01.HYP.0000237864.65019.a5>
 21. Mathar I, et al. Increased catecholamine secretion contributes to hypertension in TRPM4-deficient mice. *J Clin Invest* 2010; 120: 3267–3279. <https://doi.org/10.1172/jci41348>
 22. Kecskés M, et al. The Ca²⁺-activated cation channel TRPM4 is a negative regulator of angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Basic Res Cardiol* 2015; 110. <https://doi.org/10.1007/s00395-015-0501-x>
 23. Demion M, et al. *Trpm4* Gene Inactivation Leads to Cardiac Hypertrophy and Electrophysiological Alterations. *PLoS One* 2014; 9: e115256. <https://doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0115256>
 24. Nilius B, et al. The Ca²⁺-activated cation channel TRPM4 is regulated by phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate. *EMBO J* 2006; 25: 467–478. <https://doi.org/10.1038%2Fsj.emboj.7600963>
 25. Zhang Z, Okawa H, Wang Y, et al. Phosphatidylinositol 4,5-Bisphosphate rescues TRPM4 channels from desensitization. *J Biol Chem* 2005; 280: 39185–39192. <https://doi.org/10.1074/jbc.m506965200>
 26. Nilius B, et al. Regulation of the Ca²⁺ sensitivity of the nonselective cation channel TRPM4. *J Biol Chem* 2005; 280: 6423–6433. <https://doi.org/10.1074/jbc.m411089200>
 27. Woo SK, Kwon MS, Ivanov A, et al. The sulfonylurea receptor 1 (Sur1)-transient receptor potential melastatin 4 (Trpm4) channel. *J Biol Chem* 2013; 288: 3655–3667. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.428219>
 28. Nilius B, Prenen J, Janssens A, et al. Decavanadate modulates gating of TRPM4 cation channels. *J Physiol* 2004; 560: 753–765. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.070839>
 29. Takezawa R, et al. A pyrazole derivative potently inhibits lymphocyte Ca²⁺ influx and cytokine production by facilitating transient receptor potential melastatin 4 channel activity. *Mol Pharmacol* 2006; 69: 1413–1420. <https://doi.org/10.1124/mol.105.021154>
 30. Simon F, et al. Hydrogen peroxide removes TRPM4 current desensitization conferring increased vulnerability to necrotic cell death. *J Biol Chem* 2010; 285: 37150–37158. <https://doi.org/10.1074/jbc.m110.155390>
 31. Gerzanich V, Kwon MS, Woo SK, et al. SUR1-TRPM4 channel activation and phasic secretion of MMP-9 induced by tPA in brain endothelial cells. *PLoS One* 2018; 13: e0195526. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195526>
 32. Leitner MG, et al. Direct modulation of TRPM4 and TRPM3 channels by the phospholipase C inhibitor U73122. *Br J Pharmacol* 2016; 2555–2569. <https://doi.org/10.1111/bph.13538>
 33. Nilius B, Prenen J, Voets T, et al. Intracellular nucleotides and polyamines inhibit the Ca²⁺-activated cation channel TRPM4b. *Pflügers Arch Eur J Physiol* 2004; 448: 70–75. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00424-003-1221-x>
 34. Suh SH, Watanabe H, Droogmans G, et al. ATP and nitric oxide modulate a Ca²⁺-activated non-selective cation current in macrovascular endothelial cells. *Pflügers Arch Eur J Physiol* 2002; 444: 438–445. <https://doi.org/10.1007/s00424-002-0825-x>
 35. Talavera K, et al. The taste transduction channel TRPM5 is a locus for bitter-sweet taste interactions. *FASEB J* 2008; 22: 1343–1355. <https://doi.org/10.1096/fj.07-9591com>
 36. Grand T, et al. 9-Phenanthrol inhibits human TRPM4 but not TRPM5 cationic channels. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 1697–1705. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.38>
 37. Guinamard R, Simard C, Del Negro C. Flufenamic acid as an ion channel modulator. *Pharmacol Ther* 2013; 138: 272–284. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.01.012>
 38. Vennekens R, Nilius B. Insights into TRPM4 function, regulation and physiological role. *Handb Exp Pharmacol* 2007; 179: 269–285. https://doi.org/10.1007/978-3-540-34891-7_16
 39. Guinamard R, Hof T, Del Negro CA. The TRPM4 channel inhibitor 9-phenanthrol. *Br J Pharmacol* 2014; 171: 1600–1613. <https://doi.org/10.1111/bph.12582>
 40. Ozthathil LC, et al. Identification of potent and selective small molecule inhibitors of the cation channel TRPM4. *Br J Pharmacol* 2018; 175: 2504–2519. <https://doi.org/10.1111/bph.14220>
 41. Delalande C, et al. Optimizing TRPM4 inhibitors in the MHFP6 chemical space. *Eur J Med Chem* 2019; 166: 167–177. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.048>
 42. Vandewiele F, et al. TRPM4 inhibition by meclofenamate suppresses Ca²⁺-dependent triggered arrhythmias. *Eur Heart J* 2022; 43: 4195–4207. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac354>
 43. Chen B, et al. TRPM4-specific blocking antibody attenuates reperfusion injury in a rat model of stroke. *Pflügers Arch – Eur J Physiol* 2019; 471: 1455–1466. <https://doi.org/10.1007/s00424-019-02326-8>
 44. Low SW, et al. Development and characterization of a monoclonal antibody blocking human TRPM4 channel. *Sci Rep* 2021; 11: 10411. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89935-5>
 45. Chen B, et al. Non-Invasive Multimodality Imaging Directly Shows TRPM4 Inhibition Ameliorates Stroke Reperfusion Injury. *Transl Stroke Res* 2019; 10: 91–103. <https://doi.org/10.1007%2Fs12975-018-0621-3>
 46. Flannery RJ, Kleene NK, Kleene SJ. A TRPM4-dependent current in murine renal primary cilia. *Am J Physiol – Ren Physiol* 2015; 309: F697–F707. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00294.2015>
 47. Tran TDN, et al. Histamine-induced Ca²⁺ signalling is mediated by TRPM4 channels in human adipose-derived stem cells. *Biochem J* 2014; 463: 123–134. <https://doi.org/10.1042/bj20140065>
 48. Simard C, Sallé L, Rouet R, Guinamard R. Transient receptor potential melastatin 4 inhibitor 9-phenanthrol abolishes arrhythmias induced by hypoxia and re-oxygenation in mouse ventricle. *Br J Pharmacol* 2012; 165: 2354–2364. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01715.x>
 49. Gonzales AL, Garcia ZI, Amberg GC, et al. Pharmacological inhibition of TRPM4 hyperpolarizes vascular smooth muscle. *Am J Physiol – Cell Physiol* 2010; 299: 1195–1202. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00269.2010>
 50. Wang BH, Ternal B, Polya GM. Specific Inhibition of Cyclic AMP-Dependent Protein Kinase by the Antimalarial Halofantrine and by Related Phenanthrenes. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1994; 375: 527–536. <https://doi.org/10.1515/bchm3.1994.375.8.527>
 51. Veress R, et al. Transient receptor potential melastatin 4 channel inhibitor 9-phenanthrol inhibits K⁺ but not Ca²⁺ currents in canine ventricular myocytes. *Can J Physiol Pharmacol* 2018; 96: 1022–1029. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0049>
 52. Hou J, et al. The transient receptor potential melastatin 4 channel inhibitor 9-phenanthrol modulates cardiac sodium channel. *Br J Pharmacol* 2018; 175: 4325–4337. <https://doi.org/10.1111/bph.14490>
 53. Garland CJ, et al. TRPM4 inhibitor 9-phenanthrol activates endothelial cell intermediate conductance calcium-activated potassium channels in rat isolated mesenteric artery. *Br J Pharmacol* 2015; 1(172): 1114–1123. <https://doi.org/10.1111/bph.12985>
 54. Burris SK, Wang Q, Bulley S, et al. 9-Phenanthrol inhibits recombinant and arterial myocyte TMEM16A channels. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 2459–2468. <https://doi.org/10.1111/bph.13077>
 55. Burt R, et al. 9-Phenanthrol and flufenamic acid inhibit calcium oscillations in HL-1 mouse cardiomyocytes. *Cell Calcium* 2013; 54: 193–201. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2013.06.003>
 56. Arullampalam P, et al. Species-Specific Effects of Cation Channel TRPM4 Small-Molecule Inhibitors. *Front Pharmacol* 2021; 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.712354>
 57. Dienes C, et al. Electrophysiological effects of the transient receptor potential melastatin 4 channel inhibitor 4-chloro-2-(2-chlorophenoxy) acetamido benzoic acid (CBA) in canine left ventricular cardiomyocytes. *Int J Mol Sci* 2021; 22. <https://doi.org/10.3390/ijms22179499>
 58. Borgström A, et al. Small Molecular Inhibitors Block TRPM4 Currents in Prostate Cancer Cells, with Limited Impact on Cancer Hallmark Functions. *J Mol Biol* 2021; 433: 166665. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.09.024>
 59. Whitehouse M. Drugs to Treat Inflammation: A Historical Overview. in *Frontiers in Medicinal Chemistry* 2012; 4: 707–729. (BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, 2012). <https://doi.org/10.2174/978160805207310904010707>
 60. De Mello NR, et al. Double-blind study to evaluate efficacy and safety of meloxicam 7.5 mg and 15 mg versus mefenamic acid 1500 mg in the treatment of primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 3: 667–673. <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2004.00433.x>

Piroptózis, PANoptózis és ferroptózis a szív iszkémia/reperfúziós károsodásában

Pipicz Márton*, Demján Virág*, Csonka Csaba, Csont Tamás

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,
Biokémiai Intézet, Metabolikus Betegségek és Jelátvitel (MEDICS) Kutatócsoport,
Szeged
Szegedi Tudományegyetem, Interdiszciplináris Kutatásfejlesztési és
Innovációs Kiválósági Központ, Szeged



A szerző
video-összefoglalója

Levelezési cím:

Dr. Csont Tamás, e-mail: csont.tamas@med.u-szeged.hu

Az intenzív kutatások ellenére továbbra sem rendelkezünk olyan kardioprotektív gyógyszerekkel, amelyek a szív iszkémia/reperfúziós (I/R) károsodásával járó infarktusméretet hatásosan csökkentenék. Ennek egyik magyarázata, hogy az I/R-t kísérő sejthalás összetett folyamata teljesen még nem tisztázott. A mechanizmus részletesebb megismerése javíthatja a kardioprotektív gyógyszerfejlesztések transzlálhatóságát. A klasszikus szabályozott (apoptózis, autofágia-mediálta sejthalál) és nem szabályozott (nekrózis) sejthalálfolyamatok mellett olyan programozott sejthalálformákat és mechanizmusokat ismertünk meg az elmúlt években, mint például a piroptózis, a PANoptózis vagy a ferroptózis. Jelen összefoglaló közleményünkben ezen folyamatokat kívánjuk röviden bemutatni a szív I/R károsodásában, valamint kitérünk a lehetséges modulálási stratégiákra is.

Kulcsszavak: sejthalál, infarktus, piroptózis, PANoptózis, ferroptózis, AMI

Pyroptosis, PANoptosis and ferroptosis in cardiac ischaemia/reperfusion injury

Despite intensive research, we still do not have cardioprotective drugs that can effectively reduce infarct size associated with ischaemia/reperfusion (I/R) injury of the heart. One of the underlying explanations behind this is that the complex process of cell death in I/R is not yet fully understood. A more detailed understanding of the mechanism may improve the translational feasibility of cardioprotective drug development. In addition to the well-known regulated (apoptosis, autophagy-mediated cell death) and non-regulated (necrosis) cell death, novel programmed cell death types and mechanisms have been elucidated in recent years, such as pyroptosis, PANoptosis or ferroptosis. In the present review, we will briefly describe these processes in cardiac I/R injury and we discuss the potential modulation strategies.

Keywords: cell death, infarction, pyroptosis, PANoptosis, ferroptosis, AMI

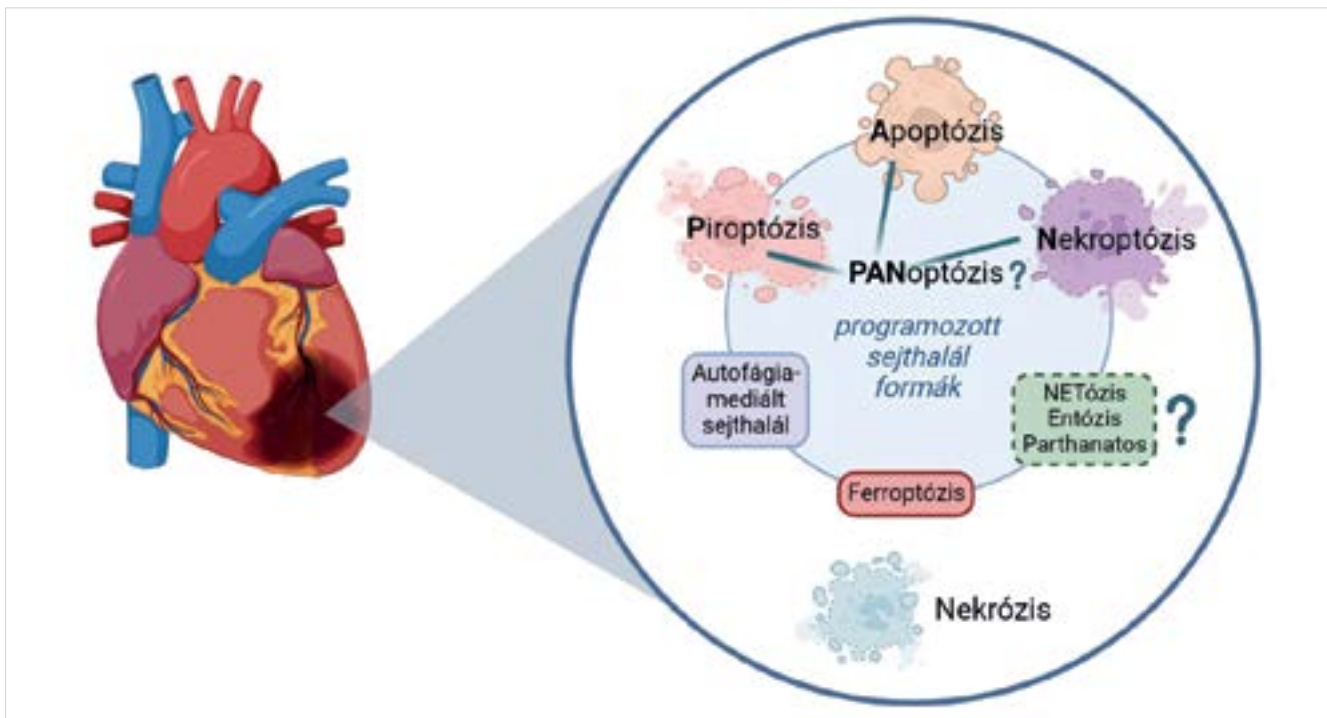
Bevezetés

A szív vérellátásának zavarával járó iszkémiás szívbetegségek, köztük a miokardiális infarktus, a magas globális halálzási szám miatt továbbra is vezető halálokok közé tartoznak (1). Az iszkémia progresszív szívizomelhalást hoz létre, amit az időben alkalmazott reperfúziós

terápia mérsékelni képes. Azonban a reperfúzióhoz további sejthalás, aritmia, mikrocirkulációs zavar és miokardiális diszfunkció társul (2). Az infarktusméret határozza meg elsősorban a betegek túlélését (3), ezért az iszkémia/reperfúzió (I/R) és a sejthalás mechanizmusainak megértése a kardiovaszkuláris kutatások fókuszpontjában állnak.

*A szerzők egyenlő mértékben járultak hozzá a cikk elkészítéséhez.

A kézirat 2023. 07. 21-én érkezett a szerkesztőségbe, 2023. 09. 19-én került elfogadásra.



1. ÁBRA. Sejthalálformák a szív iszkémia/reperfúziós károsodásában. A kérdőjeles „?” sejthalálformák jelenléte feltételezhető, de még nem bizonyított

Az infarktus során a cardiomyocyták akár programozott módon, molekuláris események meghatározott sorozatával, vagy szabályozatlanul veszítik el életképességüket (4) (1. ábra). A szív I/R károsodásában a kontrollált sejthalál fő formái az apoptózis, valamint autofágia-mediált sejthalál, és a nem szabályozott nekrozis is szerepet játszik (5–7). Továbbá nemrégiben felfedezték a nekroptózist, a sejtpusztulás kaszpázfüggetlen programozott formáját, amely a szívizom-remodellingben is szerepet játszik és mind apoptotikus, mind nekrotikus karakterisztikával rendelkezik (8). Újabb eredmények alapján a fentiek mellett további programozott sejthalálformák is szerepet játszhatnak az iszkémiás szívizomban, az infarktus határzónájában vagy a reperfúziós károsodásban, mint például a piroptózis, PANoptózis, NETózis, entózis, parthanatos, vagy a ferroptózis (1. ábra) (5). A különböző sejthalálformák közös jegyeik mellett eltérnek például

- a folyamatot indukáló szignálokban, szenzorokban és jelátvitelben,
- molekuláris effektormechanizmusokban,

- sejtmorfológiai megjelenésükben, valamint
- a membránkárosodás folyamatában és formájában is.

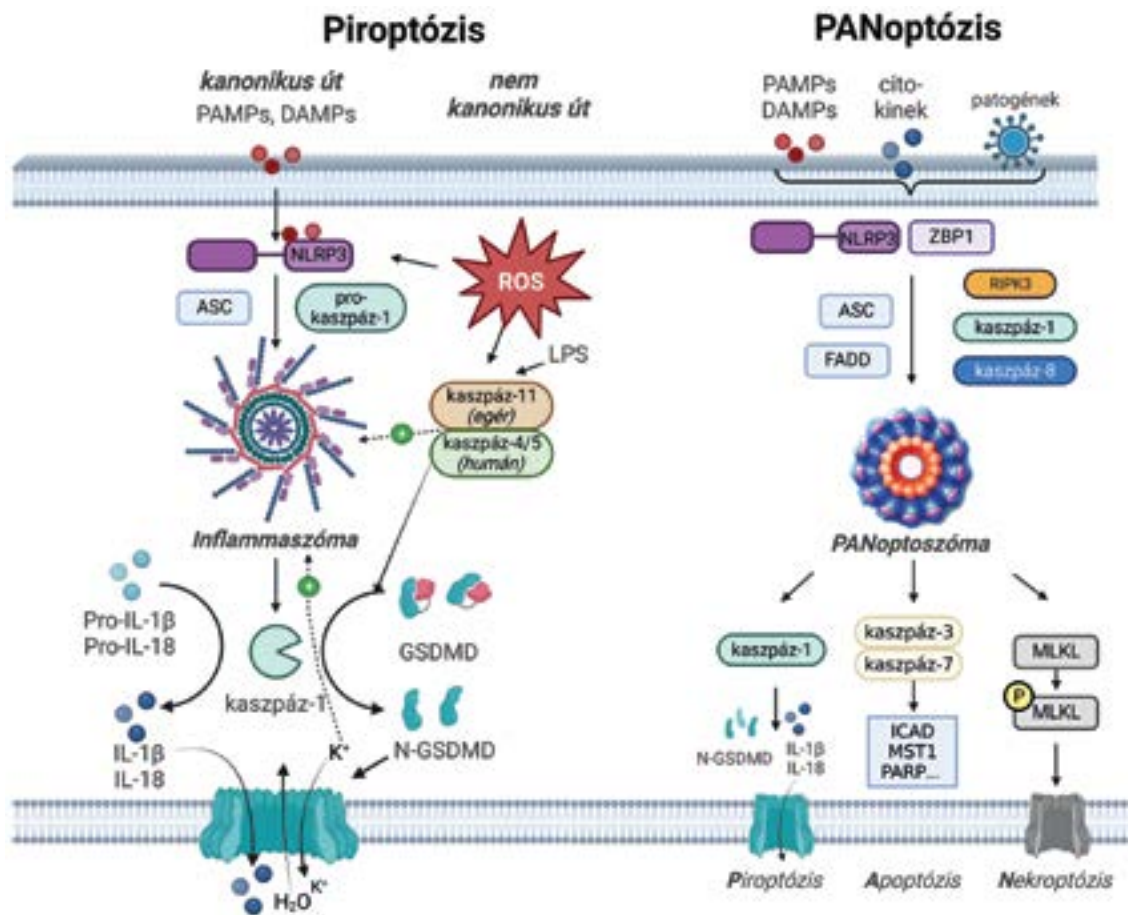
A legtöbb sejthaláltípus a sejtmembrán károsodásával és a sejtek tartalmának a környezetbe való kiürülésével jár. Jelen cikkünkben áttekintést kívánunk nyújtani a piroptózis, PANoptózis és ferroptózis folyamatáról és lehetséges szerepéről a szív I/R károsodásában.

Piroptózis

A piroptózis a programozott sejthalál gyulladásos válaszreakcióval járó típusa (9). A folyamatot *Cookson* és *Brennan* nevezték el a görög *pyro*, azaz tűz és a szétesésre utaló *ptosis* szavak segítségével (10). A piroptózist DNS-törések, kromatin-kondenzáció, sejtmembránon belüli pórusképződés és gyulladásos citokinfelszabadulás jellemzik (9, 11). A piroptózis folyamatában elengedhetetlen szerepet játszik a kaszpáz-1 enzim, amely az inaktív interleukin (IL)-1 β és IL-18 pre-

Rövidítések:

ASC: CARD-ot tartalmazó, apoptózissal asszociált folszerű fehérje; DAMPs: sejtkárosodás-asszociált molekuláris mintázatok; FADD: FAS-asszociált halál-domén fehérje; GSDMD/E: gasdermin D/E; HSPB1: hősokkfehérje család B (kis) tagja 1; I/R: iszkémia/reperfúzió; ICAD: kaszpáz aktiválta DNáz inhibitora; IL: interleukin; IREB2: vasválasz-elem kötőfehérje-2; LPS: lipopoliszacharid; MLKL: vegyes vonalú kináz doménszerű pszeudokináz; MST1: emlős STE20-szerű kináz 1; NCOA4: nukleáris receptor koaktivátor-4; N-GSDMD/E: N-terminális GSDMD/E; NLRP3: NLR típusú pirin domént tartalmazó mintázatfelismerő receptor-3; P: foszforilált állapot; PAMPs: patogén-asszociált molekuláris mintázatok; PARP: Poli(ADP-ribose) polimeráz; PHKG2: foszforiláz-kináz katalitikus alegység gamma-2; RIPK3: receptor-interakcióban résztvevő protein-kináz-3; ROS: reaktív oxigéngyökök; „system Xc-“: cisztein-glutámát antiporter rendszer; ZBP1: Z-DNS-kötő fehérje-1



2. ÁBRA. Piroptózis és PANoptózis főbb molekuláris folyamatai. A piroptózist és PANoptózist különböző jelek (pl. PAMPs, DAMPs) indítják el molekuláris szenzorok aktiválásával (pl. NLRP3, ZBP1). Az aktivált receptorok adaptor (pl. ASC, FADD) és effektor [pl. (pro)-kaspáz-1 és -8] fehérjékkel együtt alakítják ki az inflammaszóma, illetve PANoptoszóma multiprotein komplexeket, amelyek a sejthalál központi szereplői. A fehérjekomplexek sejthalált végrehajtó downstream-mechanizmusokat aktiválnak (pl. kaspáz-1/3/7, ICAD), amelyek rendszerint sejtmembrán-károsodást eredményeznek pórusformáló fehérjék (pl. GSDMD, MLKL) által. ASC: CARD-ot tartalmazó, apoptózissal asszociált folszerű fehérje; DAMPs: sejtkárosodás-asszociált molekuláris mintázatok; FADD: FAS-asszociált halál-domén fehérje; GSDMD/E: gasdermin D/E; ICAD: kaspáz-aktiválta DNáz inhibitora; IL: interleukin; LPS: lipopoliszacharid; MLKL: vegyes vonalú kináz doménszerű pszeudokináz; MST1: emlős STE20-szerű kináz 1; N-GSDMD/E: N-terminális GSDMD/E; NLRP3: NLR-típusú pirin domént tartalmazó mintázatfelismerő receptor-3; P: foszforilált állapot; PAMPs: patogén-asszociált molekuláris mintázatok; PARP: Poli(ADP-ribóz) polimeráz; RIPK3: receptor-interakcióban résztvevő protein-kináz-3; ROS: reaktív oxigéngyökök; ZBP1: Z-DNS-kötő fehérje-1

kurzorokat alakítja érett és aktív gyulladásos citokinek-ké, amelyek gyulladásos válaszreakciót indukálva végül a sejtek széteséséhez vezetnek (11, 12).

A piroptózis mechanizmusában több jelátviteli útvonal is szerepet játszhat (12) (2. ábra). A kaspáz-1 függő kanonikus út aktivációjakor a citoplazmatikus mintázatfelismerő receptorok (PRR), más néven inflammaszóma-receptorok felismerik a patogén-asszociált molekuláris mintázatokot (PAMPs, pl. glikánok, lipopoliszacharidok) vagy a károsodás-asszociált molekuláris mintázatokot [DAMPs, pl. fibrinogén, hőszokkfehérjék, reaktív oxigéngyökök (ROS)] és a pro-kaspáz-1 és a CARD-ot tartalmazó, apoptózissal asszociált folszerű fehérje (ASC) adattorral együtt inflammaszómaikat képeznek (12). Az inflammaszóma kialakulásával a pro-kaspáz-1 két fragmentumra hidrolizálódik és di-

ment képezve aktív kaspáz-1-gyé alakul. Az aktivált kaspáz-1 elhasítja az inaktív IL-1β és IL-18 gyulladásos citokin-prekursorokat, ezáltal aktiválva őket. Továbbá elhasítja a gasdermin D-t (GSDMD) is, amely a piroptózis egy nélkülözhetetlen effektor komponense és körülbelül 18 nm átmérőjű, nemszelektív pórusok kialakításával károsítja a sejtmembrán integritását, ami víz beáramlását, a sejtek duzzadását és szétesését okozza, így az intracelluláris komponensek is szekretálódnak (9, 12). A piroptózist ezen mechanizmus szerint gasdermin-mediált programozott nekrozisnak is definiálják (9). A nem-kanonikus útvonal esetén bakteriális lipopoliszacharid, ROS hatására a humán kaspáz-4/5 és az egér kaspáz-11 képes hasítani a GSDMD-t. A fentiekől eltérő kaspáz-3, -8 és granzim-indukálta útvonalak is léteznek (12, 13).

Egyre több tanulmány támasztja alá, hogy a piroptózis folyamata szerepet játszik a miokardiális I/R-károsodásban (9, 12, 14, 15). Az I/R felfogható egy steril gyulladással járó sérülésként, amelyben a lokálisan felszabadult DAMP-molekulák aktiválják az NLRP3-inflammaszómát, ami az iszkémiás inzultusra adott immunválasz meghatározó eleme. A Toll-like receptorok aktiválják az NF- κ B jelátviteli útvonalat a szívizomsejtekben, ROS-ok képződnek, amelyek az NLRP3-inflammaszóma összeszerelődését indukálják (9, 12). A piroptózis a cardiomyocyták pusztulásához vezet, továbbá IL-1 β és IL-18 gyulladással citokinek felszabadulását eredményezi, amelyek kontraktilis diszfunkciót okoznak (16), serkenthetik az apoptózis általi programozott sejthalált is, és növelik az infarktus kiterjedését (15). Érdekességként, a piroptózisban szerepet játszó alacsony dózisu lipopoliszacharid-kezelés (17), valamint Toll-like receptor-4 aktiváció (18) kardioprotektív lehet I/R-károsodásban.

Ugyanakkor a piroptózis által közvetített sejthalálban szerepet játszó molekuláris komponensek gátlása mérsékelheti a miokardiális I/R-károsodást *in vitro* és *in vivo* kísérletes eredmények szerint (14, 15). Több tanulmányban vizsgálták az inflammaszóma farmakológiai modulálását (15, 19). A miokardiális I/R-károsodást mérsékelte az inflammaszóma gátlása révén például az emodin (20), az aesculin (21), az aktivált protein C (22) és a kolchicin (15), ugyanakkor az aquaporin 4 és a húgysav súlyosbították a miokardiális I/R-károsodást az NLRP3-inflammaszóma aktiválta piroptózis által (23, 24).

Kimutatták, hogy a reperfúzió alatt alkalmazott kaszpáz-1-gátlás VX-765 (Belnacasan) gyógyszerrel csökkentette az infarktusméretet és javította a kamrafunkciót patkányokban (25). A kaszpáz-1 hiánya kisebb infarktusméretet, csökkent IL-1 β -szintézist és a szív-funkció megtartását eredményezte egerekben (26). Célzott deléciója csökkentette a korai mortalitást és a bal kamra dilatációját akut miokardiális infarktust követően (15).

A GSDMD pórusformálásának gátlása nekrosulfonamiddal (27) vagy diszulfirammal (28) kardioprotekciót eredményezett I/R-károsodásban.

Mivel a piroptózis általi sejthalálban a gyulladással járó reakció szerepet játszik, így általános terápiás megközelítés lehet az IL-1 β és IL-18 gyulladással citokinek gátlása monoklonális antitesttel (15).

Újabb kutatások fókuszában a mikroRNS-ek és exoszómák szerepe is felmerült a piroptózis mérséklésében. Megfigyelték, hogy a mikroRNS-29b downregulálása révén a dexmedetomidin képes gátolni a miokardiális I/R-károsodás során fellépő piroptózist patkányokban (29). Kardiális fibroblasztokból származó exoszómális mikroRNS-133a csökkentette a szívizomsejtek piroptózisát miokardiális I/R-károsodásban (30). Kimutatták, hogy hipoxiás körülmények között a kardiális mikrovaszkuláris endothelsejtekből származó exoszómák

mikroRNS-27b-3p-t hordoznak, hogy csökkentsék a szívizom I/R-károsodását (31).

Az eddig rendelkezésre álló irodalmi adatok tükrében a piroptózis mérséklése új terápiás megközelítés lehet a miokardiális I/R-károsodás mérséklésében.

PANoptózis

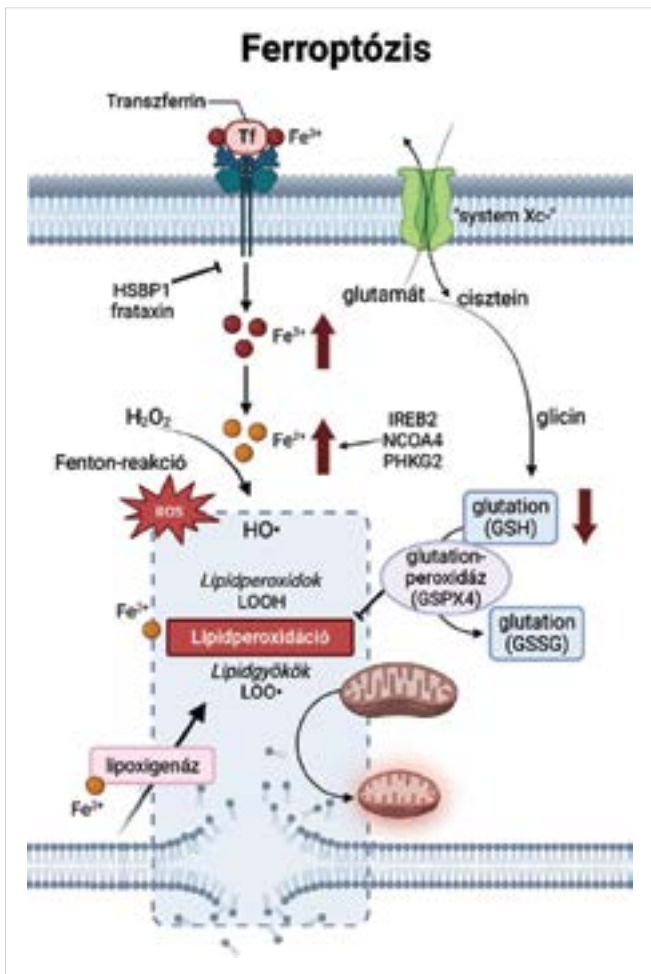
Sokáig úgy vélték, hogy a különböző programozott sejthalálutak párhuzamosan, átfedés nélkül működnek. Egyértelmű azonban, hogy a piroptózis, az apoptózis és a nekroptózis szorosan összefügg és szabályozhatják egymást (32). *Malireddi és munkatársai* 2019-ben bevezették a „teljes” sejthalál fogalmát, a PANoptózist, amit a piroptózis, apoptózis és nekroptózis egyaránt jellemez, de önmagában egyikkel sem leírható (33).

A programozott sejthalálformák multiprotein-sejthalál-komplexek kialakulásával járnak (inflammaszóma a piroptózisban, apoptozsóma és komplex II az apoptózisban, nekroszóma a nekroptózisban). Ezek a komplexek különböző effektorok által eredményezik a sejt viabilitásának elvesztését. A mechanizmusok közül néhány jellemzőt a PANoptózis megértéséhez bemutatunk. A piroptózis a pro-IL-1 β , pro-IL-18 és GSDMD hasításával jár, ami gasdermin membránpórus kialakulásához és az IL-1 β és IL-18 felszabadulásához vezet. Az apoptozsóma- és a komplex II által közvetített apoptózis a kaszpáz-3/7 aktivációján keresztül valósul meg. A nekroszóma által közvetített nekroptózis a RIPK1/RIPK3/MLKL tengelyen keresztül történik, ami a foszforilált MLKL oligomerizációjával membránpórus kialakulásához vezet.

Hasonlóan a többi programozott sejthalálkomplexhez, a PANoptózis kulcsfontosságú jellemzője és szabályozója a PANoptozsóma kialakulása (34) (2. ábra). Bár más sejthalálkomplexek egyes molekuláris komponenseit is azonosították a PANoptozsómaiban (pl. RIPK3, kaszpáz-1), összetételük és a sejthalál végrehajtó downstream molekuláris mechanizmusaik alapján a PANoptozsómák mégis egyedülállóak és eltérő fenotípus kimenetelt eredményeznek (32). A PANoptozsóma részét képező fehérjék általában három osztályba sorolhatók:

- ZBP1 és NLRP3 mint feltételezett PAMP- és DAMP-szenzorok,
- ASC és FADD mint adaptorok, és
- RIPK1, RIPK3, kaszpáz-1 és kaszpáz-8 mint katalitikus effektorok (35).

A PANoptozsómák membránpórus-formáló gasderminok és MLKL aktiválódását indukálják és számos citokin, valamint DAMP felszabadulását eredményezik. A PANoptózis folyamatát és annak szabályozását még nem kellően ismerjük ahhoz, hogy megfelelő inhibitorokat lehessen fejleszteni. Néhány kísérletes eredményt azonban már publikáltak, amelyben anti-PANoptotikus hatásokat vizsgáltak. Például a Dickkopf-1 (DKK1) Wnt



3. ÁBRA. Ferroptózis molekuláris mechanizmusa. HSBP1: hőszokkfehérje-család B (kis) tagja 1; IREB2: vas-válasz elem kötőfehérje-2; NCOA4: nukleáris receptor-koaktivátor-4; PHKG2: foszforiláz-kináz katalitikus alegység gamma-2; ROS: reaktív oxigéngyökök; „system Xc-“: cisztein-glutamát antiporter rendszer

szignalizációt gátló fehérje citoprotektív diabéteszes retinopátiában (36), a melatonin pedig akut okuláris hipertóniában (37).

A PANoptózis és szívbetegségek kapcsolatában limitált irodalmi adat áll rendelkezésünkre. Desmoplakin aritmogén cardiomyopathiákban különböző sejthalálmakereket vizsgáltak egyidejűleg: emelkedett GSDMD és ASC piroptózis, a BAD, a kaszpáz-3 és -8 apoptózis, valamint a RIPK1, RIPK3, MLKL-nekroptózis-marker is, így a PANoptózis szerepet játszhat az életképesség csökkenésben (38, 39). Doxorubicin-indukálta kardiotoxicitásban is megfigyelhető a PANoptózis jelensége, ami ellen endogén védelmet nyújt a FUN14 domént tartalmazó 1 (FUNDC1) fehérje (40), amely empagliflozinnal modulálható (41). Humán szívelégtelen szívekben az RNA-kötőfehérjék vizsgálata alapján a PANoptózisnak szerepe lehet a kórfolyamatban (42).

A szív I/R károsodásában célzottan a PANoptózist még nem vizsgálták, mivel azonban nem I/R okozta cardi-

omyocita sejthalálban már detektálták ezt a típusú sejthalált, valamint a szívinfarktus kialakulásában már egyenként vagy egymás mellett is azonosították a piroptózist, apoptózist és nekroptózist, ezért feltételezhető, hogy a PANoptózis jelen van a sejtvitalitás elvesztésében I/R-károsodásban is. Ezt erősíti tovább, hogy a közelmúltban végzett vizsgálatok alapján a PANoptózis azonosítható a retina I/R sérülésében (43) és in silico analízis alapján az agy (44) I/R sérülése során (45). Shi és munkatársai 2021-ben a Circulation Researchben publikált, eredményeiket összefoglaló ábrájukon az apoptózist, a nekroptózist és piroptózist együtt jelentik meg, de még a PANoptózis fogalmát nem használták (46). A közeljövőben várhatóan a szív I/R-károsodásban a PANoptózis és annak modulálásának kutatása teret fog nyerni.

Ferroptózis

A ferroptózis egy 2012-ben leírt programozott sejthaláltípus, amelyet számos morfológiai, biokémiai és genetikai eltérés különböztet meg a jól ismert apoptózistól, autofágiától, vagy nekroptózistól (47). Összeesett mitokondriumok, megnövekedett mitokondriummembrán-denzitás és a mitokondriumkristák szétesése jellemzi a morfológiai változásokat, miközben a sejtmag nem érintett a folyamatban (48).

A ferroptózis teljes mechanizmusa nem teljesen ismert. Egy redukcionista megközelítés szerint a ferroptózis két szakaszra bontható (49) (ld. 47, 48, 50) (3. ábra). Az első a vastúlterheléssel járó szakasz, amely a Fenton-reakció révén reaktív oxigén intermedierek termelődéséhez vezet, míg a második szakaszra az intracelluláris antioxidáns rendszer kimerülése jellemző. A Fenton-reakció eredményeképpen az Fe^{2+} hidrogén-peroxidból hidroxil gyököket hoz létre, amely a fluor után a második legerősebb oxidáns a természetben. Továbbá az intracellulárisan felhalmozódott Fe^{2+} elősegíti a lipoxygenáz enzim működését. Ezen folyamatok eredményeként tehát az Fe^{2+} peroxidálja a membránlipideket, elsősorban a telítetlen zsírsavakat. Ennek következtében károsodnak a membránok, valamint lipidperoxidok és lipidgyökök halmozódnak fel ferroptózisban. A sejtmembrán, valamint a mitokondriális membrán is érintett a folyamatban. Az apoptózissal és a nekroptózissal ellentétben a ferroptózis sejthalál végrehajtásában közvetlenül részt vevő fehérjéket eddig nem azonosítottak. A vasterhelés okozta oxidatív stressz ellen az endogén antioxidáns rendszer védelmet nyújt, azonban az egyensúly megborulásával kimerülhet az antioxidáns kapacitás. A ferroptózisban a glutathion-peroxidáz-4-nek (GPX4) kiemelt védelmi szerepe van. A GPX4 működéséhez antioxidáns glutationra van szükség, ami egy glutaminsavból, egy ciszteinből és egy glicinből álló tripeptid. A sejtek membránjában található cisztein-glutamát

antiporter rendszer (Na^+ -independens, de Cl^- -dependens Xc-nek nevezett antiporter) befolyásolja a sejtek ciszteinnellátottságát, így közvetve a glutation mennyiségét. Az erastin rákellenes szer gátolja a sejtek membránjában található cisztein-glutamát antiportet, amelynek eredményeként csökken a sejtekben a cisztein és glutation mennyisége, amely végső soron fokozott oxidatív stresszhez vezet (51). A ferroptózis elnevezés onnan adódik, hogy vas-kelátképzőkkel az erastin-indukált ferroptózis folyamata felfüggeszthető, ezáltal megakadályozható a ferroptotikus sejthalál.

Az intracelluláris vasanyagcsere és így a ferroptózis regulációjában szerepet játszik például a ferritin degradációját előidéző nukleáris receptor koaktivátor-4 (NCOA4), vas-válasz elem kötőfehérje-2 (IREB2), hő-sokkfehérje-család B (kis) tagja 1 (HSPB1), foszforiláz-kináz katalitikus alegység gamma-2 (PHKG2) (50) vagy például a frataxin (52).

Több összefoglaló tanulmány foglalkozott már a ferroptózis jelentőségével a szívizom I/R károsodásában (48, 53, 54). I/R során fokozódik az oxidatív stressz (55), amely az antioxidáns rendszer kimerülésén keresztül és a lipidperoxidáció fokozásával hozzájárul a ferroptózishoz. Továbbá az I/R során a ferritin degradációja, a miokardiális vérzés, valamint a vas-kén klaszterekből felszabaduló vasionok megnövelik a szabad Fe^{2+} -szintet, amely az előzőekben ismertetett folyamatok által ferroptózist indukál (53).

A ferroptózis más sejthalál folyamatokkal is interakcióba kerülhet. Például az NLRP3-függő piroptózis szabályozza a downstream ferroptózist diabétesz-indukálta kardiális remodellingben és kontraktilis diszfunkcióban (56). Továbbá az MCC950 és a nekroszulfonamid piroptózis-inhibitorok gátolják a magas glükóz/magas zsírtartalom által kiváltott ferroptózist *in vitro* (56).

A ferroptózist számos szövetben lehetséges terápiás targetként írták le, így pl. a májban (57), a szívizomban (58), az idegrendszerben (59), de szerepet tulajdonítanak neki a daganatok terápiájában is (60, 61). A ferroptózis gyógyszeres gátlása a legfrissebb tanulmányok szerint segíthet a szív I/R-károsodás mérséklésében is. A teljesség igénye nélkül bemutatunk néhány tavaly és idén publikált ferroptózist moduláló lehetőséget az experimentális kardiológiában.

A 15-lipoxigenáz (Alox15) specifikus inhibitora (ML351) (62), a nyálkahártyához kapcsolódó nyirokszöveti lymphoma transzlokációs gén 1 (MALT1) gátlószere (MI-2) (63) kivédte a ferroptózist és csökkentette a kardiális I/R-károsodást. Cardiomyocytákon végzett kísérletekben a micafungin gombaellenes szer a MALT1 gátlásán keresztül hasonlóan csökkentette a ferroptózis-indukálta sejthalált (63).

A frataxin (52) és a 6-foszfofrukto-2-kináz/fruktóz 2,6 bifoszfátáz 2 (PFKFB2) (64) *in vivo* overexpressziója a ferroptózis modulálásán keresztül kedvezően befolyásolja a kardiális I/R-károsodást.

Számos szintetikus és természetes antioxidáns vegyület gátolja a ferroptózis okozta sejtelhalást, mint például a ferostatin-1 (Fer-1) (52), a kómlóból izolált prenilált flavonoid xantohumul (65), a szintén flavonoid baicalein (5,6,7-trihidroxi-flavon) és luteolin (66), a polifenolok közé tartozó rezveratrol (67) vagy a berberin (68).

Forgalomban lévő gyógyszerek közül például a metformin (69) és a propofol (70) esetén vizsgálták már az anti-ferroptotikus hatást. A ciklosporin-A-t tartalmazó apoferritin is ígéretes gyógyszerfejlesztés lehet (71). Sejtalapú vizsgálatban a hipoxia során felszabaduló exoszómális miR-210-3p védelmet nyújtott a ferroptózis sejt-károsodással szemben (72), ami felvetheti exoszómális mikroRNS-terápia lehetőségét is.

Megállapíthatjuk, hogy a ferroptózis modulálása a szív I/R károsodásában intenzív kutatási terület ígéretes transzlációs potenciállal.

Egyes sejthalálformák elkülönítésének lehetőségei

Az eltérő sejthaláltípusokat elsősorban biokémiai karakterisztikájuk, molekuláris különbözőségeik alapján lehet vizsgálni és elkülöníteni. A részben átfedő molekuláris hasonlóságok miatt több fehérje, biokémiai változás egyidejű vizsgálata szükséges. A piroptózis és PANoptózis esetén az inflammaszóma és a PANoptoszóma azonosítása a kulcs, amik elsősorban ko-immunprecipitációs vizsgálatokkal lehetségesek.

A piroptózis azonosítása az inflammaszóma, kaszpáz-1-aktivitás, GSDMD és pro-IL-1 β hasítás mértékének egyidejű meghatározásával lehetséges. Az inflammaszómát alkotó molekulák (elsősorban NLRP3 és ASC) Western-blot, immunhisztokémiai, immunfluoreszcens vizsgálatokkal azonosíthatók. A kaszpáz-1-aktivitás (pl. FLICA™ Kit), hasított GSDMD (pl. Western-blot) és IL-1 β közvetlenül mérhető (pl. ELISA).

Mivel a PANoptózist három sejthaláltípus is jellemző, ezért az előző bekezdésben leírt módszerekkel vizsgálni kell a piroptózist (pl. GSDMD, ASC), apoptózist (pl. kaszáz-3/7/8) és nekroptózist (pl. RIPK1, RIPK3, MLKL) markerek egyidejű jelenlétét, továbbá ko-immunprecipitációval azonosítani kell a PANoptoszóma képződését. Ez utóbbi módszerrel a PANoptoszóma alkotó fehérjék pl. a ZBP1, RIPK3, ASC fizikai kapcsolata bizonyítható. A ferroptózis elkülönítésére három jellemző egyidejű vizsgálata javasolt:

- lipidperoxidáció fluoreszcens detektálással (pl. LiperFluo, MitoPeDPP), vagy malondialdehid-meghatározással (pl. TBARS-módszer);
- intracelluláris (pl. FerroOrange) és/vagy mitokondriális (pl. Mito-Ferro-Green) vasakkumuláció;
- magas oxidált/redukált glutation arány fluoreszcens vagy kolorimetriás módszerrel (pl. GSH/GSSG Ratio Detection Assay Kit).

Következtetések

A szív I/R károsodásában számos különböző sejthalál-forma szerepet játszik és valószínűleg további folyamatokat is azonosítani fognak az infarktus kialakulásában. Az eltérő sejthaláltípusok valószínűleg átfedésben, egymással interakcióban valósulnak meg, amely magyarázhatja a folyamat komplexitásából adódó transzlációs kudarcokat. Széles ismeretekkel rendelkezünk a piroptózisról és a ferroptózisról, amelyek farmakológiai modulálására biztató preklinikai eredmények vannak. A sejthalál-interakciók és PANoptózis molekuláris mechanizmusának, valamint szabályozásának mélyebb megértése a jövőben nemcsak kísérletes támpontokat nyújthat a programozott sejthalál tanulmányozásához és a transzlálhatóság sikerességéhez, hanem ígéretes terápiás modulálási célpontokat is feltárhat a szív I/R károsodásában.

Nyilatkozat

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

Támogatók

A jelen közlemény az Innovációs és Technológiai Minisztérium Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal által támogatott NKFIH K143889, illetve TKP2021-EGA-32 projektek keretében készült el.

Irodalom

1. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus* 2020; 12(7): e9349–e. <https://doi.org/10.7759/cureus.9349>
2. He J, Liu D, Zhao L, Zhou D, et al. Myocardial ischemia/reperfusion injury: Mechanisms of injury and implications for management (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine* 2022; 23(6): 430. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11357>
3. Stone GW, Selker HP, Thiele H, et al. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. *Journal of the American College of Cardiology* 2016; 67(14): 1674–83. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.069>
4. Lodrini AM, Goumans MJ. Cardiomyocytes Cellular Phenotypes After Myocardial Infarction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2021; 8. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.750510>
5. Del Re DP, Amgalan D, Linkermann A, et al. Fundamental Mechanisms of Regulated Cell Death and Implications for Heart Disease. *Physiological Reviews* 2019; 99(4): 1765–817. <https://doi.org/10.1152/physrev.00022.2018>
6. McCully JD, Wakiyama H, Hsieh YJ, et al. Differential contribution of necrosis and apoptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology* 2004; 286(5): H1923–35. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00935.2003>
7. Gáspár R, Halmi D, Igaz N, Kiricsi M, Csont T, editors. Cytoprotective effect of kynurenic acid involves the modulation of apoptotic pathways against simulated ischemia/reoxygenation injury of cardiac cells. *European Section Meeting of the International Academy of Cardiovascular Sciences*. Szeged: University of Szeged; 2022.
8. Zhang Y, Zhang Y, Zang J, Li Y, Wu X. Pharmaceutical Therapies for Necroptosis in Myocardial Ischemia&Reperfusion Injury. *Journal of Cardiovascular Development and Disease* 2023; 10(7).

<https://doi.org/10.3390/jcdd10070303>

9. Popov SV, Maslov LN, Naryzhnaya NV, et al. The Role of Pyroptosis in Ischemic and Reperfusion Injury of the Heart. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 2021; 26(6): 562–74. <https://doi.org/10.1177/10742484211027405>
10. Brennan MA, Cookson BT. Salmonella induces macrophage death by caspase-1-dependent necrosis. *Molecular Microbiology* 2000; 38(1): 31–40. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2000.02103.x>
11. Fink SL, Bergsbaken T, Cookson BT. Anthrax lethal toxin and Salmonella elicit the common cell death pathway of caspase-1-dependent pyroptosis via distinct mechanisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2008; 105(11): 4312–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707370105>
12. Zheng Y, Xu X, Chi F, et al. Pyroptosis: A Newly Discovered Therapeutic Target for Ischemia-Reperfusion Injury. *Biomolecules* 2022; 12(11). <https://doi.org/10.3390/biom12111625>
13. Kayagaki N, Warming S, Lamkanfi M, et al. Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11. *Nature* 2011; 479(7371): 117–21. <https://doi.org/10.1038/nature10558>
14. Yanpiset P, Maneechote C, Sriwichaiin S, et al. Gasdermin D-mediated pyroptosis in myocardial ischemia and reperfusion injury: Cumulative evidence for future cardioprotective strategies. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2023; 13(1): 29–53. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.08.007>
15. Toldo S, Mauro AG, Cutter Z, Abbate A. Inflammasome, pyroptosis, and cytokines in myocardial ischemia-reperfusion injury. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2018; 315(6): H1553–H68. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00158.2018>
16. Csont T, Viappiani S, Sawicka J, et al. The involvement of superoxide and iNOS-derived NO in cardiac dysfunction induced by pro-inflammatory cytokines. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2005; 39(5): 833–40. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2005.07.010>
17. Pipicz M, Kocsis GF, Sarvary-Arantes L, et al. Low-Dose Endotoxin Induces Late Preconditioning, Increases Peroxynitrite Formation and Activates STAT3 in the Rat Heart. *Molecules* 2017; 22(3). <https://doi.org/10.3390/molecules22030433>
18. Gáspár R, Pipicz M, Hawchar F, et al. The cytoprotective effect of biglycan core protein involves Toll-like receptor 4 signaling in cardiomyocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2016; 99: 138–50. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.08.006>
19. Yang Y, Wang H, Kouadir M, et al. Recent advances in the mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its inhibitors. *Cell Death & Disease* 2019; 10(2): 128. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1413-8>
20. Ye B, Chen X, Dai S, Han J, et al. Emodin alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting gasdermin D-mediated pyroptosis in cardiomyocytes. *Drug Design, Development and Therapy* 2019; 13: 975–90. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S195412>
21. Xu XN, Jiang Y, Yan LY, et al. Aesculin suppresses the NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis via the Akt/GSK3beta/NF-kappaB pathway to mitigate myocardial ischemia/reperfusion injury. *Phytomedicine* 2021; 92: 153687. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153687>
22. Nazir S, Gadi I, Al-Dabet MM, et al. Cytoprotective activated protein C averts Nlrp3 inflammasome-induced ischemia-reperfusion injury via mTORC1 inhibition. *Blood* 2017; 130(24): 2664–77. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-782102>
23. Jiang Q, Dong X, Hu D, Chen L, Luo Y. Aquaporin 4 inhibition alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by restraining cardiomyocyte pyroptosis. *Bioengineered* 2021; 12(1): 9021–30. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1992332>
24. Shen S, He F, Cheng C, Xu B, Sheng J. Uric acid aggravates myocardial ischemia-reperfusion injury via ROS/NLRP3 pyroptosis pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2021; 133: 110990. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110990>
25. Audia JP, Yang XM, Crockett ES, et al. Caspase-1 inhibition by VX-765 administered at reperfusion in P2Y(12) receptor antagonist-treated rats provides long-term reduction in myocardial infarct size and preservation of ventricular function. *Basic Research in Cardiology* 2018; 113(5): 32. <https://doi.org/10.1007/s00395-018-0692-z>
26. Kawaguchi M, Takahashi M, Hata T, et al. Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation* 2011; 123(6): 594–604. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.982777>
27. Jiang K, Tu Z, Chen K, et al. Gasdermin D inhibition confers antineutrophil-mediated cardioprotection in acute myocardial infarction. *The Journal of Clinical Investigation* 2022; 132(1). <https://doi.org/10.1172/JCI151268>
28. Chen Y, Du J, Zheng L, Wang Z, et al. Chemical screening links disulfiram with cardiac protection after ischemic injury. *Cell Regeneration* 2023; 12(1): 25. <https://doi.org/10.1186/s13619-023-00170-x>
29. Zhong Y, Li YP, Yin YQ, Hu BL, Gao H. Dexmedetomidine inhibits pyroptosis by down-regulating miR-29b in myocardial ischemia reperfu-

- sion injury in rats. *International Immunopharmacology* 2020; 86: 106768. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106768>
30. Liu N, Xie L, Xiao P, et al. Cardiac fibroblasts secrete exosome microRNA to suppress cardiomyocyte pyroptosis in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2022; 477(4): 1249–60. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04343-7>
 31. Zhang B, Sun C, Liu Y, Bai F, Tu T, Liu Q. Exosomal miR-27b-3p Derived from Hypoxic Cardiac Microvascular Endothelial Cells Alleviates Rat Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury through Inhibiting Oxidative Stress-Induced Pyroptosis via Foxo1/GSDMD Signaling. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2022; 2022: 8215842. <https://doi.org/10.1155/2022/8215842>
 32. Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cellular & Molecular Immunology* 2021; 18(5): 1106–21. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00630-3>
 33. Malireddi RKS, Kesavardhana S, Kanneganti TD. ZBP1 and TAK1: Master Regulators of NLRP3 Inflammasome/Pyroptosis, Apoptosis, and Necroptosis (PAN-optosis). *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2019; 9: 406. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00406>
 34. Samir P, Malireddi RKS, Kanneganti T-D. The PANoptosome: A Deadly Protein Complex Driving Pyroptosis, Apoptosis, and Necroptosis (PANoptosis). *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2020; 10. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00238>
 35. Chen W, Gullett JM, Tweedell RE, Kanneganti T-D. Innate immune inflammatory cell death: PANoptosis and PANoptosomes in host defense and disease. *European Journal of Immunology*.n/a(n/a): 2250235. <https://doi.org/10.1002/eji.202250235>
 36. Xu X, Lan X, Fu S, et al. Dickkopf-1 exerts protective effects by inhibiting PANoptosis and retinal neovascularization in diabetic retinopathy. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2022; 617: 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.05.001>
 37. Ye D, Xu Y, Shi Y, et al. Anti-PANoptosis is involved in neuroprotective effects of melatonin in acute ocular hypertension model. *Journal of Pineal Research* 2022; 73(4): e12828. <https://doi.org/10.1111/jpi.12828>
 38. Olcum M, Fan S, Rouhi L, et al. Genetic Inactivation of β -Catenin Attenuates and Its Activation Aggravates Desmoplakin Cardiomyopathy. *bioRxiv* 2023; 2023.03.02.530831. <https://doi.org/10.1101/2023.03.02.530831>
 39. Olcum M, Rouhi L, Fan S, et al. PANoptosis is a prominent feature of desmoplakin cardiomyopathy. *The Journal of Cardiovascular Aging* 2023; 3(1). <https://doi.org/10.20517/jca.2022.34>
 40. Bi Y, Xu H, Wang X, et al. FUNDC1 protects against doxorubicin-induced cardiomyocyte PANoptosis through stabilizing mtDNA via interaction with TUFM. *Cell Death & Disease* 2022; 13(12): 1020. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05460-x>
 41. Cai C, Wu F, Zhuang B, et al. Empagliflozin activates Wnt/ β -catenin to stimulate FUNDC1-dependent mitochondrial quality surveillance against type-3 cardiorenal syndrome. *Molecular Metabolism* 2022; 64: 101553. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2022.101553>
 42. Li J, Zhang X, Ren P, et al. Landscape of RNA-binding proteins in diagnostic utility, immune cell infiltration and PANoptosis features of heart failure. *Frontiers in Genetics* 2022; 13: 1004163. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1004163>
 43. Yan WT, Zhao WJ, Hu XM, et al. PANoptosis-like cell death in ischemia/reperfusion injury of retinal neurons. *Neural Regeneration Research* 2023; 18(2): 357–63. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.346545>
 44. Yan WT, Yang YD, Hu XM, et al. Do pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis) exist in cerebral ischemia? Evidence from cell and rodent studies. *Neural Regeneration Research* 2022; 17(8): 1761–8. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.331539>
 45. González-Rodríguez P, Fernández-López A. PANoptosis: new insights in regulated cell death in ischemia/reperfusion models. *Neural Regeneration Research* 2023; 18(2): 342–3. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.343910>
 46. Shi H, Gao Y, Dong Z, et al. GSDMD-Mediated Cardiomyocyte Pyroptosis Promotes Myocardial I/R Injury. *Circulation Research* 2021; 129(3): 383–96. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.318629>
 47. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 2012; 149(5): 1060–72. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
 48. Chen Y, Fan H, Wang S, et al. Ferroptosis: A Novel Therapeutic Target for Ischemia-Reperfusion Injury. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2021; 9. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.688605>
 49. Leng Y, Luo X, Yu J, et al. Ferroptosis: A Potential Target in Cardiovascular Disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2021; 9: 813668. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.813668>
 50. Lu B, Chen XB, Ying MD, et al. The Role of Ferroptosis in Cancer Development and Treatment Response. *Frontiers in Pharmacology* 2018; 8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00992>
 51. Dolma S, Lessnick SL, Hahn WC, Stockwell BR. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells. *Cancer Cell* 2003; 3(3): 285–96. [https://doi.org/10.1016/s1535-6108\(03\)00050-3](https://doi.org/10.1016/s1535-6108(03)00050-3)
 52. Zhang Z, Jiang W, Zhang C, et al. Frataxin inhibits the sensitivity of the myocardium to ferroptosis by regulating iron homeostasis. *Free Radical Biology and Medicine* 2023; 205: 305–17. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2023.06.016>
 53. Lillo-Moya J, Rojas-Solé C, Muñoz-Salamanca D, et al. Targeting Ferroptosis against Ischemia/Reperfusion Cardiac Injury. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10(5). <https://doi.org/10.3390/antiox10050667>
 54. Yu Y, Yan Y, Niu F, et al. Ferroptosis: a cell death connecting oxidative stress, inflammation and cardiovascular diseases. *Cell Death Discovery* 2021; 7(1): 193. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00579-w>
 55. Szabó MR, Pipicz M, Csont T, Csonka C. Modulatory Effect of Myokines on Reactive Oxygen Species in Ischemia/Reperfusion. *International Journal of Molecular Sciences* 2020; 21(24): 9382.
 56. Chen L, Yin Z, Qin X, et al. CD74 ablation rescues type 2 diabetes mellitus-induced cardiac remodeling and contractile dysfunction through pyroptosis-evoked regulation of ferroptosis. *Pharmacological Research* 2022; 176: 106086. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106086>
 57. Guo G, Yang W, Sun C, Wang X. Dissecting the potential role of ferroptosis in liver diseases: an updated review. *Free Radical Research* 2023; 1–12. <https://doi.org/10.1080/10715762.2023.2232941>
 58. Zhang T, Deng W, Deng Y, et al. Mechanisms of ferroptosis regulating oxidative stress and energy metabolism in myocardial ischemia-reperfusion injury and a novel perspective of natural plant active ingredients for its treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2023; 114706. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114706>
 59. Snyder J, Wu Z. Origins of nervous tissue susceptibility to ferroptosis. *Cell Insight* 2023; 2(3): 100091. <https://doi.org/10.1016/j.cellin.2023.100091>
 60. Beretta GL, Zaffaroni N. Radiotherapy-induced ferroptosis for cancer treatment. *Frontiers in Molecular Biosciences* 2023; 10: 1216733. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1216733>
 61. Kim R, Taylor D, Vonderheide RH, Gabrilovich DI. Ferroptosis of immune cells in the tumor microenvironment. *Trends in Pharmacological Sciences* 2023; 44(8): 542–52. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2023.06.005>
 62. Cai W, Liu L, Shi X, et al. Alox15/15-HpETE Aggravates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Promoting Cardiomyocyte Ferroptosis. *Circulation* 2023; 147(19): 1444–60. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060257>
 63. Jiang YQ, Yang XY, Duan DQ, et al. Inhibition of MALT1 reduces ferroptosis in rat hearts following ischemia/reperfusion via enhancing the Nrf2/SLC7A11 pathway. *European Journal of Pharmacology* 2023; 950: 175774. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175774>
 64. Fu C, Yu S, Liu Z, et al. PFKFB2 inhibits ferroptosis in myocardial ischemia/reperfusion injury through AMPK activation. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2023. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001437>
 65. Lin JH, Yang KT, Lee WS, et al. Xanthohumol Protects the Rat Myocardium against Ischemia/Reperfusion Injury-Induced Ferroptosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2022; 2022: 9523491. <https://doi.org/10.1155/2022/9523491>
 66. Wang IC, Lin JH, Lee WS, et al. Baicalein and luteolin inhibit ischemia/reperfusion-induced ferroptosis in rat cardiomyocytes. *International Journal of Cardiology* 2023; 375: 74–86. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.12.018>
 67. Li T, Tan Y, Ouyang S, et al. Resveratrol protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via attenuating ferroptosis. *Gene* 2022; 808: 145968. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145968>
 68. Yang KT, Chao TH, Wang IC, et al. Berberine protects cardiac cells against ferroptosis. *Tzu Chi Medical Journal* 2022; 34(3): 310–7. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_236_21
 69. Wu Z, Bai Y, Qi Y, et al. Metformin ameliorates ferroptosis in cardiac ischemia and reperfusion by reducing NOX4 expression via promoting AMPK α . *Pharmaceutical Biology* 2023; 61(1): 886–96. <https://doi.org/10.1080/13880209.2023.2212700>
 70. Li S, Lei Z, Yang X, et al. Propofol Protects Myocardium From Ischemia/Reperfusion Injury by Inhibiting Ferroptosis Through the AKT/p53 Signaling Pathway. *Frontiers in Pharmacology* 2022; 13: 841410. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.841410>
 71. Qian W, Liu D, Han Y, et al. Cyclosporin A-loaded apoferritin alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by simultaneously blocking ferroptosis and apoptosis of cardiomyocytes. *Acta Biomaterialia* 2023; 160: 265–80. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2023.02.025>
 72. Lei D, Li B, Isa Z, Ma X, Zhang B. Hypoxia-elicited cardiac microvascular endothelial cell-derived exosomal miR-210-3p alleviate hypoxia/reoxygenation-induced myocardial cell injury through inhibiting transferin receptor 1-mediated ferroptosis. *Tissue Cell* 2022; 79: 101956. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2022.101956>

Mátrix-metalloproteináz-2-gátlás kardioprotektív szerepe a miokardiális iszkémia/reperfúziós károsodásban: preklinikai és klinikai adatok

Kiss Krisztina¹, Bencsik Péter^{2,3}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika, Tűzoltó utcai Részleg, Budapest

²Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Szeged

³Pharmahungary Csoport, Szeged



A társszerző
video-összefoglalója

Levelezési cím:

Dr. Bencsik Péter PhD, 6720 Szeged, Dóm tér 12. E-mail: bencsik.peter@med.u-szeged.hu

Az iszkémiás szívbetegségek, beleértve a heveny szívizomelhalást, jelenleg vezetnek a magyarországi halálozási statisztikákat. Az elmúlt közel négy évtizedben intenzív kutatás folyt iszkémiaellenes kardioprotektív folyamatok és célmolekulák felderítésére és gyógyszeres befolyásolására. Ennek ellenére továbbra sem áll rendelkezésre az infarktus mértékét csökkentő törzskönyvezett gyógyszer. Ezért rendkívül fontosnak tartjuk az új potenciális gyógyszer-célpontok keresését és az ezirányú gyógyszerfejlesztést. A mátrix-metalloproteinázok (MMP), különösen az MMP-2 szerepe a miokardiális iszkémia/reperfúziós károsodásban több mint 2 évtizede ismert és intenzíven kutatott terület. Kutatócsoportunk a 2000-es évek elején kapcsolódott be ebbe a témába gyógyszerfejlesztési szándékkal. Korábban erős, magyar kémiai fejlesztői háttér segítségével több ígéretes gyógyszermolekula-jelöltet sikerült előállítanunk, amelyek reprodukálható módon kardioprotektívnek bizonyultak több preklinikai modellben, azonban a kémikusi háttér vizsgálatokból való későbbi kiesése miatt a további kutatások megtorpantak. Jelen tanulmány célja, hogy átfogó betekintést nyújtson részben a kardioprotektív irányú MMP-2-gátlás alap kutatási hátteréről, az általunk végzett gyógyszerfejlesztési kísérletek, valamint a nemzetközi irodalomban fellelhető klinikai vizsgálatok eredményeiről.

Kulcsszavak: akut miokardiális infarktus, mátrix-metalloproteináz-2, kardioprotekció, MMP-inhibitor, gyógyszerfejlesztés

The cardioprotective role of matrix metalloproteinase-2 inhibition in myocardial ischemia/reperfusion injury: preclinical and clinical data

Ischemic heart disease, including acute myocardial infarction, currently leads the mortality statistics in Hungary. Over the past nearly four decades, intensive research has been conducted to identify and pharmacologically target cardioprotective processes and molecules against myocardial ischemia/reperfusion injury. Despite this huge effort, there is still no registered drug available that reduces the rate of myocardial infarction. Therefore, the search for new potential drug targets and drug development in this direction is of utmost importance. The role of matrix metalloproteinases (MMPs), particularly MMP-2, in myocardial ischemia/reperfusion injury has been known and intensively studied for more than two decades. Our research group became involved in this field in the early 2000s with the intention of drug development. With the help of a strong Hungarian chemistry background, we have developed several promising drug candidates that have shown reproducible cardioprotection in several preclinical models, but currently, due to the lack of professional chemical support, further experiments have been suspended. The aim of this manuscript is to provide a comprehensive insight, in part, into the basic research background of MMP-2 inhibition toward ischemic cardioprotection, the results of our drug development trials, as well as into the clinical trials available in the international literature.

Keywords: acute myocardial infarction, matrix metalloproteinase-2, cardioprotection, MMP inhibition, drug development

Bevezetés

Hasonlóan a nyugati országokhoz az iszkémiás szívbetegségek (ISZB) immáron több, mint harminc éve a vezető halálokok közé tartoznak hazánkban (1, 2). Habár a heveny szívizomelhalás okozta halálozás a kilencvenes évek óta jelentősen csökkent, a kardiovaszkuláris betegségek okozta mortalitás aránya mit sem változott (1). Ezen adatok alátámasztják annak fontosságát, hogy napjainkban is intenzív kardiológiai kutatások történjenek mind az iszkémiás szívbetegségek patofiziológiájának pontosabb megértésére, mind a diagnosztikus markerek, terápiás lehetőségek bővítésére.

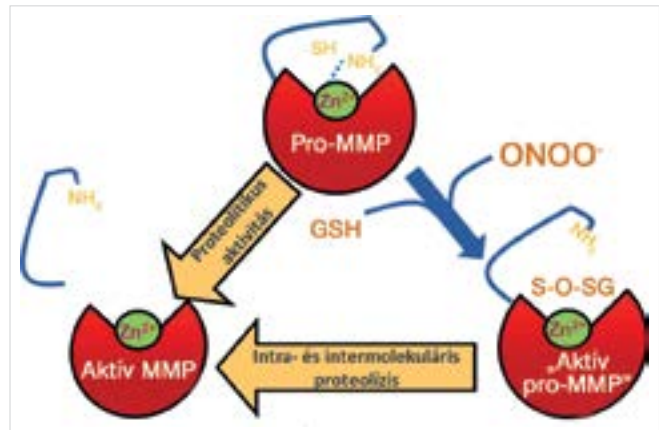
Az ISZB és a mátrix-metalloproteinázok

Az iszkémiás szívbetegségek legfőbb rizikófaktorára, az ateroszklerózisra jelenleg, mint krónikus gyulladásos folyamatra tekintünk, amelynek során a felszabaduló proinflammatorikus citokinek mellett egyéb enzimek, többek között a mátrix-metalloproteinázok (MMP) is aktiválódnak (3). Az MMP-k patológiai szerepét a kardiovaszkuláris betegségekben elsőként éppen az ateroszklerotikus plakk növekedésében és ruptúrájában, valamint az akut miokardiális infarktust (AMI) követő remodellációs folyamatokban igazolták (3–5).

A mátrix-metalloproteináz-2 biokémiája, aktiválódása

A mátrix-metalloproteinázok cinktartalmú endopeptidázok, amelyek kollagénbontó tulajdonságát elsőként 1962-ben, az ebihalak farkának felszívódása során fedték fel (6). 1975-ben mutatták ki az első kollagenolitikus fehérjét humánszövetből (7), majd egy évtizeddel később azonosították a humán fibroblaszt kollagénáz szekvenciáját, amelyet MMP-1-nek neveztek el (8). A későbbiekben több fehérjét is találtak, amelyek az MMP-1 katalitikus doménjével mutattak szekvencia-homológiát; ezek a fehérjék alkotják jelenleg az MMP-k megközelítőleg 30 tagú családját (9, 10). Ezek az enzimek számos fiziológiai folyamatban vesznek részt, ilyen például az embriogenezis, vagy az angiogenezis; emellett olyan kóros folyamatokban is szerepük van, mint a malignus tumorok áttétképződése, vagy az ízületi-, illetve egyéb gyulladásos folyamatok (11).

Az MMP-k közül az MMP-2 az, amely a szív különböző típusú sejtjeiben megtalálható, beleértve a cardiomyocytákat is (12, 13). Eredetileg ezt a kettes típusú MMP-t nevezték zselatináz-A-nak, a fő extracelluláris szubsztrátja után, és gyakran a mai napig így hivatkoznak rá (14). „Testvér” enzime az MMP-9-zselatináz B-, amely főként az aktivált leukocitákhoz, makrofágokhoz kötődik, ezáltal szerepet játszva a gyulladásos folyamatokban, többek között a fent említett ateroszklerotikus



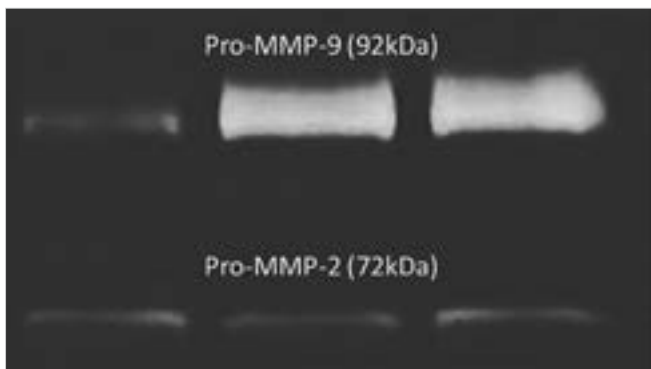
1. ÁBRA. Az MMP-k aktiválódásának lehetséges útvonalai. Az inaktív formában szintetizálódó pro-MMP-ből az inhibitor propeptid domén lehasadhat proteolízis útján (bal oldali nyíl), ez kisebb molekulatömegű aktív MMP-t eredményez. Az aktiválódás másik lehetséges módja (jobb oldali nyíl) a nitro-oxidatív stressz során képződő peroxinitrit (ONOO⁻) és az egyidejűleg jelenlévő celluláris glutation (GSH) által végbemenő S-glutatioiláció az aktív centrum cinkionját blokkoló ciszteinmolekulán; ennek során az inaktív pro-MMP-vel megegyező molekulásúlyú aktív pro-MMP képződik. Az aktív pro-MMP-ről további proteolízissel ugyancsak a kisebb molekulásúlyú aktív MMP is képződhet (módosított ábra [11] referencia alapján)

plakk patofiziológiájában is (15). Ez a fajta elnevezés azonban abból a szempontból is megtévesztő, hogy azóta az MMP-2-nek is nemcsak számos extracelluláris, hanem több intracelluláris szubsztrátját is azonosították (részletesen lásd alább) (14).

Az MMP-2, a többi MMP-hez hasonlóan, inaktív zimogén formában szintetizálódik, ahol az aktív centrumban egy cinkion és a propeptid domén cisztein molekulája közötti hidrogénkötés blokkolja a katalitikus aktivitást (15). Ennek a kötésnek a felszakadása, illetve a propeptid domén lehasítása szükséges az enzim aktiválásához, amely történhet többek között reaktív oxigén-nitrogén gyökök, például a szívizom iszkémia/reperfúziós (I/R) károsodása során felszabaduló peroxinitrit molekula által (9), vagy egyéb enzimek, például az MMP-14 indukálta proteolízissel (1. ábra) (14, 16). Az aktivációban ezen kívül számos egyéb folyamat játszhat szerepet: foszforiláció, S-glutatioiláció, allosztérikus aktiváció (urea, SDS) stb. További aktivátorok lehetnek a hőshock-fehérjék, a proteinkináz-A és -C, vagy a glikogén-szintáz-kináz is, amelynek az AMI-ban, valamint a leginkább elfogadott endogén kardioprotektív adaptációs mechanizmusban, az iszkémiás prekondicionálás folyamatában van kiemelkedő szerepe (15).

A MMP-2 gyakoribb kimutatási lehetőségei

Az MMP-2 és MMP-9 mennyisége mérhető Western blot vagy ELISA-módszerrel (16, 17). Ezen módszerek



2. ÁBRA. Reprezentatív zimogram gélelektroforézist követően. Az eltérő molekulatömegű aktív pro-MMP-9 és pro-MMP-2 az elektroforézis során egymástól jól elkülönül. Az értékelés során az egyes sávok területének és denzitásának szorzata adja meg az MMP-k aktivitását

legfőbb hátránya, hogy az enzimek működéséről nem adnak információt, ami sok esetben nem áll arányban az enzimek mennyiségével. A meghatározás során az MMP-k redukáló közegbe kerülnek, amelynek hatására a natív konformációjuk megbomlik és elvesztik működőképességüket. A Western blot további nehézsége, hogy az eltérő molekulatömegű izoenzimek detektálásához különböző antitestek szükségesek.

A MMP-k működéséről pontosabb adatokat kaphatunk aktivitásuk meghatározásával, amely zimográfiával (enzimzimográfiával) lehetséges. Ennek lényege, hogy a molekulatömegük alapján elválasztott enzimeket (MMP-2, MMP-9) zselatintartalmú géltre visszük fel, ami az enzimek fiziológias szubsztrátja. Az enzimek a szubsztrátot a molekulatömegüknek megfelelően egy-egy meghatározott sávban bontják. A gél Coomassie kékkel történő megfestése után a zselatin emésztése láthatóvá válik (ahol az enzim működik, ott a gél nem festődik), ennek denzitása szemkvantitativ módon meghatározható (2. ábra) (16, 18).

Az MMP-2 szubsztrátjai és szerepe a szív iszkémia/reperfúziós károsodásában

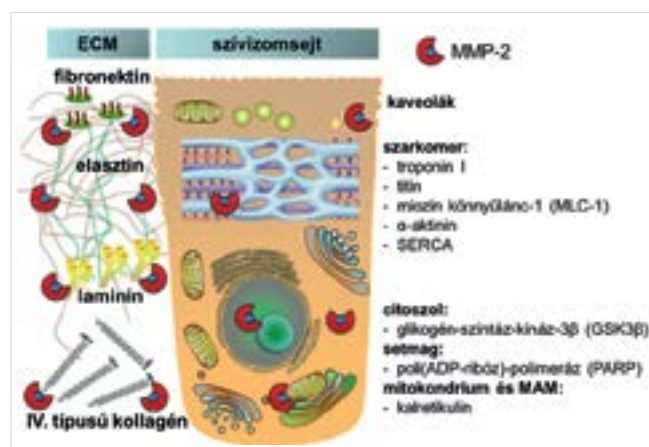
Az szívizom iszkémia/reperfúziós károsodása során az aktiválódó MMP-2 jelentős szerepet játszik úgy az akut, reverzibilis kontraktilis diszfunkció kialakulásában, mint a remodelláció folyamatában (19). Az I/R károsodás során másodperceken-perceken belül felszabaduló reaktív oxigén-nitrogén szabadgyökök hasonló időablakon belül aktiválják az MMP-2-t, ami olyan kontraktilis fehérjéket képes bontani, mint a troponin-I, a titin, a miozin könnyűlánc-1 vagy az alfa-aktinin (13, 20, 21). Az MMP-2 a szívizomsejteken belül további intracelluláris sejtalkotókkal is kapcsolatban áll, ilyenek többek között a szarkomerek, a citoszkeleton, a nukleusz, a mitokondriumok, a mitokondrium-asszociált membrán vagy a kaveolák (lásd még (3. ábra) (11–13, 20). Ezen organelumokon belüli konkrét szubsztrátok, illetve

azok pontos szerepe az iszkémiás szívbetegségekben jelenleg még nem tisztázott.

Miokardiális infarktushoz vezető súlyos iszkémia esetén az extracelluláris mátrix fehérjéi is – úgy mint a kollagén, a laminin, az elasztin, vagy a fibronectin – károsodhatnak az MMP-2 indukálta proteolízis során (3. ábra) (22–24), hozzájárulva ezzel az infarktus késői következményeként kialakuló szívelégtelenséghez (11). Egy korábbi tanulmányban MMP-2 génkiütött egerekben csökkent a mortalitás miokardiális infarktust követően, illetve az MMP-2 hiánya pozitív hatással volt a remodelláció folyamatára is; megelőzte például az extracelluláris mátrix egyes komponenseinek degradációját (25, 26). Transzgén egerekben a konstitutívan aktív MMP-2 csökkent bal kamrai ejekciós frakciót eredményezett, valamint egyéb szövettani elváltozásokat úgy, mint szívizomsejt-hipertrofiát, miofilamentum-lízist (27). Ezek az egerek érzékenyebbek voltak a szívizom-iszkémia/reperfúziós károsodására, bennük nagyobb volt az elhalt szívizomterület mérete, illetve a kontraktilis funkció romlása is (28).

Az MMP-2 mint biomarker iszkémiás szívbetegségben

Ismerve az MMP-2 kardiális hatásait, adódik a kérdés, hogy vajon az iszkémia-reperfúzió során aktiválódó MMP-2 használható lenne-e új biomarkerként iszkémiás szívbetegségben. Kutatócsoportunk stabil angina pectorisban szenvedő egy-ér koronáriabetegekben igazolta, hogy a peroxinitrit markereként vizsgált 3-nitro-rozín mennyisége negatívan korrelál a bal kamrai ejekciós frakcióval, szignifikáns korrelációt mutat a lipidpanel egyes komponenseivel, míg az MMP-2 aktivitása pozitívan korrelál az össz- és az LDL-koleszterin-szinttel (29). További kísérletek igazolják, hogy a



3. ÁBRA. Az MMP-2 lokalizációja és szubsztrátjai a miokardiális intra- és extracelluláris térben. SERCA: szarko-endoplazmatikus Ca²⁺-ATPáz; MAM: mitokondrium asszociált membrán (módosított ábra Hughes és munkatársai 2014 [14] alapján)

vérsz plazma MMP-2 és MMP-9 aktivitása megemelkedik a koronáriabetegek vérében (30), ST-elevációs miokardiális infarktusból szenvedő betegekben az MMP-2 mennyisége korrelál a infarktus méretével, a bal kamrai diszfunkcióval, és a szérum troponin-I szinttel (3). Ismert továbbá, hogy az MMP-2 a humán myocardiumban az iszkiémiát követően 10 percen belül aktiválódik és az aktivitás maximuma egybeesik a kontraktilis funkció „mélypontjával”, 3 órával a reperfúziót követően (31). Ezek alapján az MMP-2 mennyiségének és aktivitásának mérése segítség lehet akár a miokardiális károsodás mértékének meghatározásában, akár a terápia tervezésében.

Az MMP-2 gátlásának lehetőségei

Az MMP-k aktivitásának „egyensúlyban tartásáért” az aktivátorok mellett endogén inhibitorok felelősek, ezek a TIMP-ek (tissue inhibitors of metalloproteinases), amelyeknek jelenleg négy izoenzime ismert emlősökben (28). Ezek közül a TIMP-4, amely a cardiomyociták vékony filamentumában is kimutatható, peroxinitrit hatására inaktiválódik (32) és az iszkémia/reperfúziós károsodás során az aktiválódott MMP-2-t nem tudja hatékonyan gátolni (15, 33).

Tekintettel arra, hogy az aktiválódott MMP-k számos, különböző patológiás folyamatban vesznek részt, farmakológiai gátlásuk ígéretes terápiás célpont már a kilencvenes évek óta (14). A 2000-es években számos MMP-gátlót azonosítottak, köztük hidroxamátok, tiolok, karbamoil-foszfónátok, hidroxikarbamidok, hidrazinok, β -laktámok, szquarinsavak és nitrogéntartalmú ligandumok (34). Ezek közül a legtöbb egy fémkoordináló funkciós csoporton, az úgynevezett cinkkötő csoporton (ZBG) keresztül fejt ki hatását, amely az MMP-k katalitikus cink ionjához kötődik. A legkorábbi inhibitorok a hidroxamát típusú vegyületek voltak (legismertebb közülük az ilomastat), amik az aktív centrum cink ionjához kötődtek, gátolva ezzel az MMP-k összes izoenzimjét, illetve a többi cinktartalmú metalloproteinázt is (14). Habár ezek a molekulák a preklinikai kísérletekben hatékonyak voltak, a klinikai vizsgálatok során súlyos mellékhatások jelentkeztek (muszkuloszkeletális-szindróma néven összefoglalt ízületi fájdalom, merevség, csökkent mobilitás), amik miatt az effektív dózis nem volt alkalmazható (35). A mellékhatások elkerülésére ma már több, úgynevezett „harmadik generációs” MMP-inhibitor létezik, amiknek első sorban az MMP-1-re gyakorolt gátló hatásuk redukálódott. Jelenleg a legvalószínűbb feltételezés szerint az MMP-1-gátlás lehet felelős a muszkuloszkeletális-szindrómáért (36).

Egyetlen, nem szelektív, hidroxámsav típusú MMP-gátlóval (PG-116800), relatív nagyszámú STEMI-beteg bevonásával végzett, korai klinikai vizsgálatról van elérhető közlemény, amely a PREMIER-study néven futott (37) és 2006-ban neutrális eredménnyel zárult (ld.

később). Jelenleg az egyetlen, klinikumban is használt MMP-inhibitor (MMPI) a széles spektrumú, fehérjeszintézis-gátló antibiotikumként ismert doxiciklin, amelyet gyógyszer-repozícionálást (indikációbővítés) követően periodontitis és rosacea indikációban alkalmaznak (38, 39). A tetraciklinek mint cink-kelátorok gátolják az MMP-eket és ezt a hatásukat már szub-antimikrobiális dózisban is képesek kifejteni, ezáltal kevesebb mellékhatást okoznak (40).

MMP-2-gátlás szerepe az ISZB-ben, preklinikai és klinikai studyk

A különböző széles spektrumú, illetve szelektívebb MMPI-okkal számos preklinikai kísérlet történt az elmúlt két évtizedben [részletesen bemutatva Hughes és Schulz (14) összefoglaló közleményében]. Ezek eredményei alapján összességében megállapítható, hogy az MMPI-kkel való kezelésnek védő hatása van a miokardiális infarktust követő bal kamrai remodellációra. Továbbá, az MMPI-k csökkentik az infarktus méretét *in vivo* iszkémia-reperfúziós modellekben és javítják az *ex vivo* I/R kísérletekben indukált miokardiális „stunning” jelenséget (14).

Egy fentebb már említett, korai vizsgálatban a PG-116800 kódjelű nem-szelektív, hidroxámsav típusú MMP-gátlóval 128 kontroll és 125 MMP-gátlóval kezelt beteg bevonásával végzett, korai klinikai vizsgálatban (PREMIER-study) az MMPI-nek nem volt hatása a bal kamrai remodellációra és a súlyos nemkívánatos kardiológiai eseményekre (major adverse cardiac events; MACE) (37).

Számos preklinikai tanulmányt követően, amelyekben a doxiciklint alkalmazva több kutatócsoport által is sikerült kardioprotektív hatást elérni miokardiális infarktust követően akután és hosszabb távon vizsgálva is a késői szövődményeket, ezidáig összesen négy klinikai kísérlet folyt a témában (1. táblázat).

A MIDAS (MMP Inhibition with sub-antimicrobial doses of Doxycyclin to prevent Acute coronary Syndromes) kísérletben 6 hónapon keresztül, napi 2x20 mg dózisban adott doxiciklin csökkentette a plazma MMP-9 aktivitását és a C-reaktív protein mennyiségét, viszont nem volt hatással a klinikai végpontokra (például a hirtelen halál valószínűsége, vagy a miokardiális infarktus előfordulása) (41).

2013-ban randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálatban tesztelték a doxiciklin hatását elektív kardiopulmonalis bypass graft (CPB) műtétre kerülő pácienseknél. A doxiciklint szub-antimikrobiális dózisban alkalmazták (20 mg naponta kétszer) legalább két nappal a műtét előtt kezdve, a műtét napján és az első három posztoperatív napon. A doxiciklint kapó betegeknek a jobb pitvari biopsziában mért MMP-2 aktivitása alacsonyabb volt a placebokontrollhoz képest, ugyanakkor a doxiciklin nem volt hatással a kamrai stroke work indexre a reperfúziót követően. Mivel a vizsgálatban a

1. TÁBLÁZAT. Az MMP-2-gátlókkal végzett klinikai vizsgálatok

Study név	Kontroll (fő)	Kezelt (fő)	Kezelés	Vizsgálati időtartam	Eredmény/kimenetel	Ref. száma
PERMIER	128	125	PG-116800 2×200 mg 90 napon át	90 nap	Az MMP-gátló kezelésnek nem volt hatása a bal kamrai remodelációra és a klinikai végpontokra	37
MIDAS	24	26	doxiciklin 2×20 mg 6 hónapon át	6 hónap	A doxiciklin csökkentette az MMP-9 aktivitását és a C-reaktív protein mennyiségét. A klinikai végpontokban nem volt különbség	41
Doxiciklin CPB-re kerülő betegekben	22	20	doxiciklin 2×20 mg a műtét előtti napokon és 3 posztoperatív napon át	24 óra	A doxiciklin csökkentette az MMP-2 aktivitását; nem volt hatással a kamrai stroke work indexre	42
TIPTOP	55	55	doxiciklin a PCI után majd 2×100 mg 7 napon át	6 hónap	A kezelt csoportban alacsonyabb volt az infarktus mérete, súlyossága, és a bal kamrai végdiasztolés térfogatindex	43
SALVAGE-MI	53	50	doxiciklin a PCI előtt majd 2×100 mg 7 napon át	6 hónap	A doxiciklin nem csökkentette az infarktus méretét és nem volt hatással a bal kamrai remodelációra sem	44
NCT03508232	bevonás alatt	bevonás alatt	doxiciklin telítődózis 200 mg, majd 100 mg 12 óránként 7 napon át	3 hónap – 1 év	folyamatban lévő klinikai vizsgálat, várható eredmény: 2023 decemberében	–

troponin-I szintjében nem volt különbség a két csoport között, a kísérlet egyik fő limitációja, hogy a szívizomkárosodás olyan minimális volt, hogy a doxiciklin ezért sem mutatott protektív hatást (42).

2014-ben TIPTOP-trial néven, *Cerisano és munkatársai* klinikai körülmények között is tesztelték a doxiciklin kardioprotektív hatását 110 akut, első STEMI-n átesett beteget bevonva a vizsgálatba (fele-fele arányban a placebo és a doxiciklinel kezelt csoportba sorolva) (43). A betegeket 100 mg doxiciklinel kezelték közvetlenül a primer koronáriaintervenciót (PCI) követően, valamint az azt követő 7 napon, naponta kétszer. Vizsgálatuk pozitív eredménnyel zárult: a doxiciklinkezelésben részesült betegek csoportjában alacsonyabb volt az infarktus mérete és súlyossága, mint a kontrollcsoport betegei között, valamint a bal kamrai végdiasztolés térfogatindex értékei is alacsonyabbak voltak 6 hónappal az infarktust és a kezelést követően a kontrollcsoportéhoz viszonyítva. Amint a szerzők a következtetések között is rámutattak, eredményeik megerősítéséhez nagyobb számú beteg bevonásával történő, multicentrikus vizsgálatokra van szükség.

A doxiciklinel való legutóbbi klinikai vizsgálat eredménye 2023 áprilisában jelent meg. A SALVAGE-MI (upStreAm doxycycline in ST-eLeVation myocArdial infarction: targetinG infarct hEaling and Modulaton) kísérletben a TIPTOP-trial-hoz hasonlóan, PCI-re kerülő STEMI-ben szenvedő betegek egy csoportja részesült doxiciklinkezelésben: 100 mg bólus doxiciklin közvetlenül a PCI előtt, majd naponta 2×100 mg további 7 napon keresztül. A vizsgálat eredménye alapján a doxiciklin nem csökkentette az infarktus méretét sem akután, sem hat hónappal a beavatkozás után a placebo-kontrollcsoportéhoz képest. Nem volt továbbá pozitív hatás a bal kamrai remodelációra sem (44).

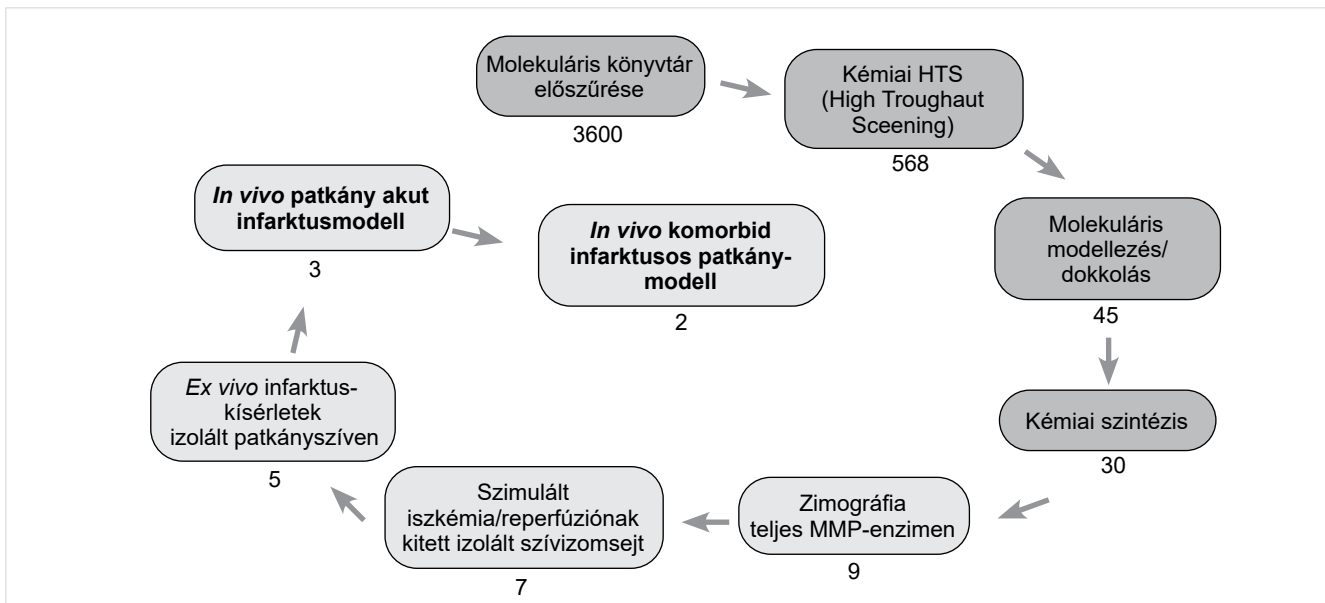
A clinicaltrials.org adatbázisa alapján egy további klinikai vizsgálat zajlik jelenleg a témában (NCT03508232; Doxycycline to Protect Heart Muscle After Heart Attacks), amelynek befejezése és eredménye várhatóan 2023 decemberében fog nyilvánosságra kerülni.

Jelenleg repozicionálással alkalmazott gyógyszerek MMP-gátló hatása

A fenti kísérleteken túl további vizsgálatok folynak azzal kapcsolatban, hogy az iszkémiás szívbetegeknél jelenleg is alkalmazott gyógyszerek milyen hatással vannak az MMP-2-re; az ismert hatásaik mellett vajon van-e MMP-gátló tulajdonságuk is?

Az egyik ilyen tanulmány a spironolakton hatását vizsgálta akut dekompenzált szívelégtelenségben (45). A spironolakton-kezelés hatására nagyobb mértékben csökkent az MMP-2 mennyisége a kontrollcsoportéhoz képest, ez a változás azonban nem érte el a szignifikancia határát. A levosimendan csökkentette az MMP-2 mennyiségét krónikus szívelégtelenség akut dekompenzációja során, ami vélhetőleg pozitívan befolyásolja az extracelluláris mátrix remodelációját (46). Érdekes módon az N-acetilcisztein is csökkenti az MMP-2 és MMP-9 mennyiségét akut miokardiális infarktuson átesett betegekben, továbbá csökkentette a hospitalizáció idejét, valamint a reinfarktus előfordulását (47).

A statinok közül a pravasztatinról (48) és az atorvastatinról (49) mutatták ki, hogy csökkentik az MMP-2 mennyiségét akut miokardiális infarktust követően, illetve akut szívelégtelenségben. Kutatócsoportunk az MMP-2 és MMP-9 aktivitását mérve nem talált szignifikáns különbséget a statinnal kezelt betegeknek egy-ér koronáriabetegekben (29).



4. ÁBRA. Az általunk kivitelezett preklinikai gyógyszerfejlesztés lépései 2006–2019 között. Sötét szürke színnel a vegyészeti/kémiai szakértelmet és technikákat igénylő lépéseket, míg világos szürke színnel a biológiai *in vitro*, *ex vivo* és *in vivo* kísérletsozokat tüntettük fel. A számok az egyes kísérletsozokban tesztelt molekulák számát jelzik. Az ábra egy korábbi közleményünkben bemutatott folyamatábra módosítása által készült (53)

Kutatócsoportunk gyógyszerfejlesztési megoldása a mérsékelt és szelektív MMP-2-gátlásra

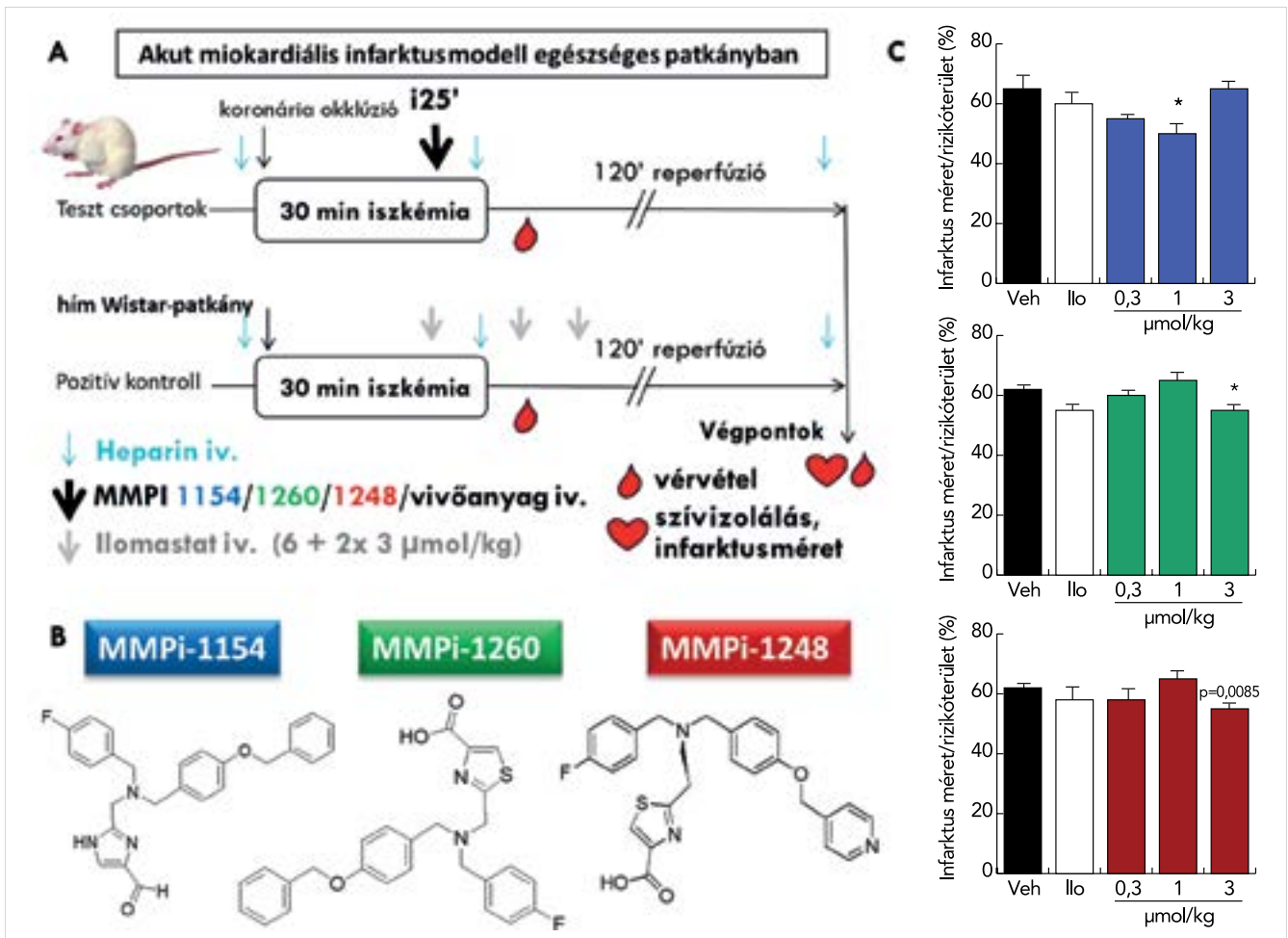
A hidroxámsav típusú MMPI, a PG-116800 klinikai bukását követő kutatások szelektív vegyületek kifejlesztésére összpontosítottak, amelyek képesek különbséget tenni az MMP-család különböző tagjai között, kihasználva ezzel a cinkmegkötő hidroxamátcsoporttól eltérő funkciós csoportokat, doméneket (50). Korábban azt is kimutattuk, hogy nincs szükség az MMP-2 teljes gátlására a kardioprotektív hatás eléréséhez, mivel a MMP-2 mérsékelt (~20-25%-os) gátlása is elegendő aktivitásának csökkentéséhez, valamint az infarktus méretének csökkentéséhez normo- és hyperlipidaemiás izolált patkányszíveken (51), majd későbbi tanulmányunkban az AMI *in vivo* patkánymodelljében is (52). Következésképpen céljaink között szerepelt olyan új MMP-2-gátlók kifejlesztése, amelyek erős anti-iszkémiás hatékonysággal és magas MMP-2-szelektivitással rendelkeznek, azonban az MMP-2 aktivitását csak részlegesen gátolják.

Mivel ismert volt, hogy az MMP-k aktív centrumában elhelyezkedő cinkatom gátlása nem alkalmas szelektív inhibitorok kifejlesztésére, alternatív megközelítést alkalmaztunk a molekulatervezésben. Az MMP-k konfigurációja ún. zsebeket és alzsebeket alakít ki a molekula térszerkezetében. Ezen (al)zsebek jellemzőinek jelentős különbségei és a kötő/aktív helyek eltérő tulajdonságai lehetővé teszik az egyes MMP-izoformák könnyű megkülönböztetését, ezáltal lehetővé téve az egyes MMP-izoenzimek szelektív gátlását. Az MMP-2 esetében az S1' jelzésű zseb főként hidrofób és vi-

szonylag nagy, míg az MMP-1 esetében rövid és sekély. Az S1'-zseb térfogatának növelése megváltoztathatja az enzim aktivitásprofilját, és némi szelektivitást tesz lehetővé az MMP-1-gyel szemben. Kutató konzorciumunk kémikusai olyan tiazol- és imidazol-karbonsav származékokat hoztak létre, amelyek az MMP-2 S1' zsebébe nagy affinitással illeszkedtek ezáltal részleges gátlást hozva létre az enzim aktivitásában (53).

Csoportunk komplex szűrési folyamatot alkalmazott olyan jelöltek azonosítására, amelyek az MMP-2 gátlásán keresztül csökkenthetik a szívizom akut iszkémia/reperfúziós károsodását. Komplex szűrési protokollunk során a tiazol- és imidazol-karbonsav származékok virtuális szűrését dokkolási számításokkal kombináltuk, majd az MMP-2 katalitikus doménjének felhasználásával nagy áteresztőképességű (HTS, high throughput screening) szűrést végeztünk. A következő lépésben a gátló hatást a szívszövetből izolált teljes hosszúságú MMP-2-enzimen igazoltuk. Végül a kiválasztott molekulák kardioprotektív hatását biológiai modelleken, elsőként szimulált iszkémiának és reoxigenizációnak kitett újszülött patkányból izolált szívizomsejt-tenyészteten teszteltük, majd a sejtek életképességét leghatékonyabban növelő molekulákat izolált patkányszíveken kialakított *ex vivo* akut infarktuszmodellben vizsgáltuk (4. ábra, ld. részletesebben az [53] referenciát).

A sejtenyésztéseken és *ex vivo* patkányszíven végzett kísérletek alapján leghatékonyabbnak bizonyult molekulák iszkémia ellenes kardioprotektív hatását *in vivo* állatmodellekben teszteltük tovább (54). Normál koleszterinszinttel és metabolizmussal rendelkező, felnőtt hím Wistar-patkányokon 30 perces koszorúér-elzárás, majd 120 perces reperfúziót alkalmaztunk akut szívin-



5. ÁBRA. A preklinikai vizsgálatok protokollja (A), a tesztelt új típusú, szelektív MMP-2-gátló molekulák szerkezeti képlete (B), és egészséges patkányban létrehozott akut miokardiális infarktusmodellben elért infarktus méret csökkentő, kardioprotektív hatása (C). Kék színű oszlopokkal az MMPi-1154, zölddel az MMPi-1260, míg bordó színűvel az MMPi-1248 kódjelű testanyagok eredményeit mutatjuk be. A statisztikai analízis egyutas varianciaanalízissel történt, majd Fisher LSD poszthoc tesztet alkalmaztunk a részletes, vivőanyaghoz hasonlítás érdekében. A diagramokon az átlag ± standard hibát (S.E.M.) ábrázoltuk, * $p < 0,05$ vs. vivőanyag (Veh); $n = 10-13$. (Veh, vehicle, vivőanyag; Ilo, ilomastat, pozitív kontroll MMP-gátló vegyület) Eredeti ábra: ref. (54)

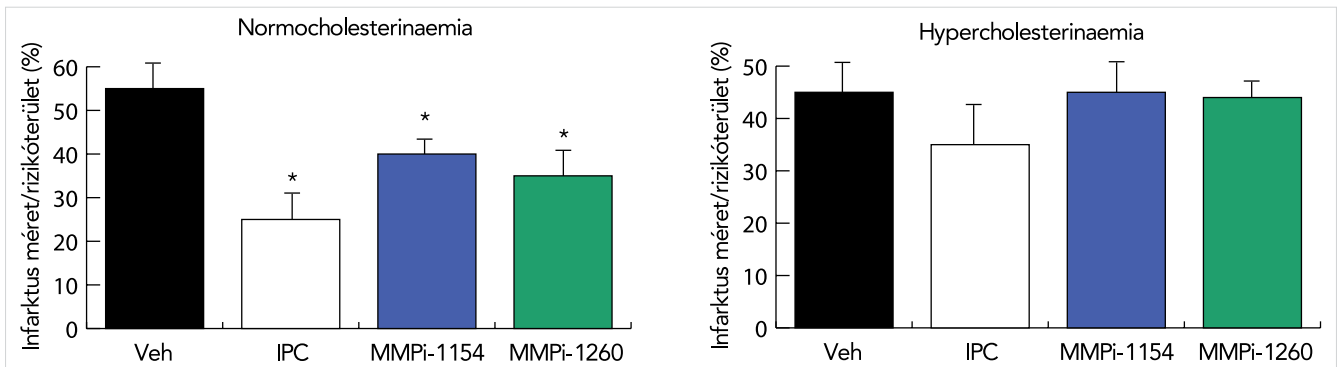
infarktus kiváltása céljából. Az MMPI-ket (MMPi-1154 és -1260) 0,3, 1 és 3 μmol/kg, MMPi-1248 1, 3 és 10 μmol/kg dózisban az iszkémia 25. percében intravénásan adtuk be (5. ábra, A panel). Az infarktus/rizikó terület méretét a reperfúzió végén minden csoportban standard Evans-kék és 2,3,5-trifeniltetrazolium-klorid (TTC) festéssel határoztuk meg. A szívizom mikrovaszkuláris elzáródását (MVO) pedig tioflavin-S festéssel határoztuk meg. Az MMPi-1154 1 μmol/kg, az MMPi-1260 pedig 3 μmol/kg dózisban jelentősen csökkentette az infarktus méretét fiziológias lipidszint mellett, míg az MMPi-1248 infarktus méret csökkentő hatása nem érte el a statisztikailag szignifikáns mértéket (5. ábra, C panel).

Külön kísérletsorozatban 12 hetes diétával (2% koleszterin, 0,25% koleszterinsav) hypercholesterinaemiát idéztünk elő, majd a patkányokat ugyanannak az AMI-protokollnak vetettük alá, és a normocholesterinaemiás állatokban legnagyobb hatékonyságot mutató MMPI-k egyszeri dózisát a hypercholesterinaemiás

állatokon vizsgáltuk. Életkor-arányos (age-matched) kontrollként 12 hétig normál rágcsálótáppal etetett, azonos életkorú patkányokat használtunk. Mind a két tesztelt MMPI, mind az iszkémiás prekondicionálás (IPC) mint pozitív kontroll jelentősen csökkentette az infarktus méretét a normocholesterinaemiás állatokban; ez a hatás azonban nem volt megfigyelhető a hypercholesterinaemiás állatokban egyik MMPI és az IPC esetében sem [6. ábra, illetve lásd részletesen az (54) referenciát]. A hypercholesterinaemiás állatokban egyedül az MVO mértékében tudtunk csökkenést megfigyelni az IPC hatására, a két MMPI azonban ezen paraméter esetén sem mutatott eltérést a kontrollhoz képest.

Következtetések

A MMP-2 kórélettani szerepe a szívizom iszkémia/reperfúziós károsodásában, illetve diagnosztikus és/vagy



6. ÁBRA. A normál állapotban kardioprotektív aktivitást mutató, új típusú, szelektív MMP-2-gátló molekulák infarktus méretre gyakorolt hatása hypercholesterinaemiás, és annak megfelelő korú (age-matched) kontroll, akut miokardiális infarktusnak kitett patkányokon. A diagramokon az átlag ± standard hibát (S.E.M.) ábráztuk, * $p < 0,05$ vs. vivőanyag (Veh); $n = 10-13$. (Veh, vehicle, vivőanyag; IPC, iszkémiás prekondicionálás, pozitív kontroll). Eredeti ábra: ref. (54)

terápiás célpontként való klinikai felhasználása az akut miokardiális infarktus korai, vagy késői szakaszában több mint 2 évtizede intenzíven kutatott terület. Kutatócsoportunk szinte a kezdetektől részt vesz az enzim diagnosztikus és terápiás felhasználásának fejlesztésében, és mára rendelkezik számos országban bejegyzett nemzetközi szabadalommal több molekulára, köztük a bemutatott három MMPI-re, amelyek közül kettő normál metabolizmusú patkányokban reprodukálható módon kardioprotektív hatást váltott ki a szívizom iszkémia/reperfúziós károsodása során. Továbbra is nyitott kérdés azonban az optimális MMP-2-gátlás megfelelő klinikai alkalmazása akut infarktusos betegekben. Annak ellenére, hogy a preklinikai adatok bőségesen, több forrásból megerősítve alátámasztják az MMP-2-gátlás létjogosultságát és pozitív hatásait a miokardiális iszkémia/reperfúziós károsodás mérséklésében, továbbra sincs megfelelő intenzitású fejlesztés és klinikai vizsgálat ezzel kapcsolatban. Az egyetlen gyógyszer, amellyel egy évtizede folynak klinikai vizsgálatok STEMI-betegek bevonásával, a doxiciklin, amelyről ellentmondásos közlemények érhetők el az irodalomban. Ennek ellenére jelenleg is van aktívan zajló klinikai vizsgálat a doxiciklinnel kiváltott MMP-2-gátlás pozitív hatásainak bizonyítására STEMI-betegekben. Amennyiben sikerül új kémiai partnert és megfelelő pályázati forrást bevonni kutatásunkba, kutatócsoportunk is folytatja a szelektív és mérsékelt MMP-2-gátlást kifejtő molekulák fejlesztését és preklinikai tesztelését, valamint a küzdelmet az infarktusos betegek életminőségének és élettartamának javítása érdekében.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetünket szeretnénk kifejezni a Pharmahungary 2000 Kft. vezérigazgatójának, prof. dr. Ferdinandy Péternek, valamint a cég valamennyi korábbi és jelenlegi alkalmazottjának, továbbá a TargetEx Kft. korábbi vezérigazgatójának, dr. Cseh Sándornak, illetve a jelenlegi cégvezetőnek, dr. Lőrincz Zsoltnak és a vállalat egyik fő tanácsadójának, dr. Dormán Györgynek, akiknek ál-

dozatos munkája nélkül a közleményben részletezett saját eredmények nem valósultak volna meg. Együttal ezt a közleményt dr. Cseh Sándor emlékének ajánljuk. Ezt a tanulmányt az RRF-2.3.1-21-2022-00003 „Nemzeti Szívlaboratórium, Magyarország” azonosítójelű projekt támogatta, amely az Európai Unió támogatásával valósult meg. A kutatást a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH) támogatta TÉT_15_IN-1-2016-0068, és GINOP-2.3.2-15-2016-00040 azonosító jelű pályázatokkal, valamint a kísérletek egy része a korábbi Nemzeti Fejlesztési Ügynökség NKFP_06_A1-MMP_2006 azonosítójelű pályázati forrásából valósult meg. B.P.-t témavezetőként a Kooperatív Doktori Program (KDP-2020) keretében az Innovációs és Technológiai Minisztérium támogatta, valamint a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíja (bo_481_21) által is támogatott. B.P. szintén támogatást kapott az Emberi Erőforrások Minisztériuma által az ÚNKP-23-5-704 azonosítójelű Új Nemzeti Kiválósági Program pályázatból, valamint az Országos Tudományos Kutatási Alap (OTKA-138223) forrásaiból.

Nyilatkozat

B.P. a Pharmahungary 2000 Kft. alkalmazottja, azonban a szerzők egybehangzóan kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütkezés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, illetve az azokból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

1. No author provided. Halálozások a gyakoribb halálokok és nem szerint, in https://www.ksh.hu/stadat_files/nep/hu/nep0010.html. Budapest: Központi Statisztikai Hivatal Hungary; 2022.
2. No author provided. Main causes of mortality”, in Health at a Glance: Europe 2022: State of Health in the EU Cycle, in Health at a Glance: Europe 2022. 2022, OECD Publishing: Paris; <https://doi.org/10.1787/a72a34af-en>
3. Nilsson L, Hallen J, Atar D, et al. Early measurements of plasma matrix metalloproteinase-2 predict infarct size and ventricular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. Heart 2012; 98(1): 31–6. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300079>

4. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, et al. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994; 94(6): 2493–503. <https://doi.org/10.1172/JCI117619>
5. Spinale FG. Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ Res* 2002; 90(5): 520–30. <https://doi.org/10.1161/01.res.0000013290.12884.a3>
6. Gross J, Lapiere CM. Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1962; 48(6): 1014–22. <https://doi.org/10.1073/pnas.48.6.1014>
7. Woolley DE, Glanville RW, Crossley MJ, Evanson JM. Purification of rheumatoid synovial collagenase and its action on soluble and insoluble collagen. *Eur J Biochem* 1975; 54(2): 611–22. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1975.tb04173.x>
8. Goldberg GI, Wilhelm SM, Kronberger A, et al. Human fibroblast collagenase. Complete primary structure and homology to an oncogene transformation-induced rat protein. *J Biol Chem* 1986; 261(14): 6600–5.
9. Bassiouni W, Ali Mam, Schulz R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease. *FEBS J* 2021; 288(24): 7162–7182. <https://doi.org/10.1111/febs.15701>
10. Murphy GM, Nagase H. Progress in matrix metalloproteinase research. *Mol Aspects Med* 2008; 29(5): 290–308. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.05.002>
11. Chow AK, Cena J, Schulz R. Acute actions and novel targets of matrix metalloproteinases in the heart and vasculature. *Br J Pharmacol* 2007; 152(2): 189–205. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707344>
12. Coker ML, Doscher MA, Thomas CV, et al. Matrix metalloproteinase synthesis and expression in isolated LV myocyte preparations. *Am J Physiol* 1999; 277(2): H777–87. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1999.277.2.H777>
13. Wang W, Schulze CJ, Suarez-Pinzon WL, et al. Intracellular action of matrix metalloproteinase-2 accounts for acute myocardial ischemia and reperfusion injury. *Circulation* 2002; 106(12): 1543–9. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000028818.33488.7b>
14. Hughes BG, Schulz R. Targeting MMP-2 to treat ischemic heart injury. *Basic Res Cardiol* 2014; 109(4): 424. <https://doi.org/10.1007/s00395-014-0424-y>
15. Cauwe B, Opdenakker G. Intracellular substrate cleavage: a novel dimension in the biochemistry, biology and pathology of matrix metalloproteinases. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2010; 45(5): 351–423. <https://doi.org/10.3109/10409238.2010.501783>
16. Kupai K, Szucs G, Cseh S, et al. Matrix metalloproteinase activity assays: Importance of zymography. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2010; 61(2): 205–9. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2010.02.011>
17. Lалу MM, Pasini E, Schulze CJ, et al. Ischaemia-reperfusion injury activates matrix metalloproteinases in the human heart. *Eur Heart J* 2005; 26(1): 27–35. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi007>
18. Bencsik P, Bartekova M, Gorbe A, et al. MMP Activity Detection in Zymograms. *Methods Mol Biol* 2017; 1626: 53–70. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7111-4_6
19. Cheung PY, Sawicki G, Wozniak M, et al. Matrix metalloproteinase-2 contributes to ischemia-reperfusion injury in the heart. *Circulation* 2000; 101(15): 1833–9. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.15.1833>
20. Ali MA, Cho WJ, Hudson B, et al. Titin is a target of matrix metalloproteinase-2: implications in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation* 2010; 122(20): 2039–47. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.930222>
21. Van Eyk JE, Powers F, Law W, et al. Breakdown and release of myofibrillar proteins during ischemia and ischemia/reperfusion in rat hearts: identification of degradation products and effects on the pCa-force relation. *Circ Res* 1998; 82(2): 261–71. <https://doi.org/10.1161/01.res.82.2.261>
22. Danielsen CC, Wiggers H, Andersen HR. Increased amounts of collagenase and gelatinase in porcine myocardium following ischemia and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30(7): 1431–42. <https://doi.org/10.1006/jmcc.1998.0711>
23. Mizuno T, Yau TM, Weisel RD, et al. Elastin stabilizes an infarct and preserves ventricular function. *Circulation* 2005; 112(9 Suppl): I81–8. <https://doi.org/10.1161/01.CIRCULATIONAHA.105.523795>
24. Rodriguez M, Cai WJ, Kostin S, et al. Ischemia depletes dystrophin and inhibits protein synthesis in the canine heart: mechanisms of myocardial ischemic injury. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 38(5): 723–33. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2005.02.019>
25. Hayashidani S, Tsutsui H, Ikeuchi M, et al. Targeted deletion of MMP-2 attenuates early LV rupture and late remodeling after experimental myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285(3): H1229–35. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00207.2003>
26. Matsumura S, Iwanaga S, Mochizuki S, et al. Targeted deletion or pharmacological inhibition of MMP-2 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice. *J Clin Invest* 2005; 115(3): 599–609. <https://doi.org/10.1172/JCI22304>
27. Bergman MR, Teerlink JR, Mahimkar R, et al. Cardiac matrix metalloproteinase-2 expression independently induces marked ventricular remodeling and systolic dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292(4): H1847–60. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00434.2006>
28. Zhou HZ, Ma X, Gray MO, et al. Transgenic MMP-2 expression induces latent cardiac mitochondrial dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 358(1): 189–95. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.04.094>
29. Bencsik P, Sasi V, Kiss K, et al. Serum lipids and cardiac function correlate with nitrotyrosine and MMP activity in coronary artery disease patients. *Eur J Clin Invest* 2015; 45(7): 692–701. <https://doi.org/10.1111/eci.12458>
30. Muzzio ML, Miksztovcz V, Brites F, et al. Metalloproteinases 2 and 9, Lp-PLA(2) and lipoprotein profile in coronary patients. *Arch Med Res* 2009; 40(1): 48–53. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2008.10.011>
31. Spinale FG, Koval CN, Deschamps AM, et al. Dynamic changes in matrix metalloproteinase activity within the human myocardial interstitium during myocardial arrest and reperfusion. *Circulation* 2008; 118(14 Suppl): S16–23. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.786640>
32. Donnini S, Monti M, Roncone R, et al. Peroxynitrite inactivates human-tissue inhibitor of metalloproteinase-4. *FEBS Lett* 2008; 582(7): 1135–40. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.02.080>
33. Schulze CJ, Wang W, Suarez-Pinzon WL, et al. Imbalance between tissue inhibitor of metalloproteinase-4 and matrix metalloproteinases during acute myocardial [correction of myocardial] ischemia-reperfusion injury. *Circulation* 2003; 107(19): 2487–92. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000065603.09430.58>
34. Durrant JD, de Oliveira CA, McCammon JA. Pyrone-based inhibitors of metalloproteinase types 2 and 3 may work as conformation-selective inhibitors. *Chem Biol Drug Des* 2011; 78(2): 191–8. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2011.01148.x>
35. Dorman G, Kocsis-Szommer K, Spadoni C, et al. MMP inhibitors in cardiac diseases: an update. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2007; 2(3): 186–94. <https://doi.org/10.2174/157489007782418964>
36. Dorman G, Cseh S, Hajdu I, et al. Matrix metalloproteinase inhibitors: a critical appraisal of design principles and proposed therapeutic utility. *Drugs* 2010; 70(8): 949–64. <https://doi.org/10.2165/11318390-000000000-00000>
37. Hudson MP, Armstrong PW, Ruzyllo W, et al. Effects of selective matrix metalloproteinase inhibitor (PG-116800) to prevent ventricular remodeling after myocardial infarction: results of the PREMIER (Prevention of Myocardial Infarction Early Remodeling) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(1): 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.02.055>
38. Berman B, Perez OA, and Zell D. Update on rosacea and anti-inflammatory-dose doxycycline. *Drugs Today (Barc)* 2007; 43(1): 27–34. <https://doi.org/10.1358/dot.2007.43.1.1025697>
39. Caton J and Ryan ME. Clinical studies on the management of periodontal diseases utilizing subantimicrobial dose doxycycline (SDD). *Pharmacol Res* 2011; 63(2): 114–20. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2010.12.003>
40. Hu J, Van den Steen PE, Sang QX, et al. Matrix metalloproteinase inhibitors as therapy for inflammatory and vascular diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6(6): 480–98. <https://doi.org/10.1038/nrd2308>
41. Brown DL, Desai KK, Vakili BA, et al. Clinical and biochemical results of the metalloproteinase inhibition with subantimicrobial doses of doxycycline to prevent acute coronary syndromes (MIDAS) pilot trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(4): 733–8. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000121571.78696.dc>
42. Schulze CJ, Castro MM, Kandasamy AD, et al. Doxycycline reduces cardiac matrix metalloproteinase-2 activity but does not ameliorate myocardial dysfunction during reperfusion in coronary artery bypass patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 2013; 41(11): 2512–20. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318292373c>
43. Cerisano G, Buonamici P, Valenti R, et al. Early short-term doxycycline therapy in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction to prevent the ominous progression to adverse remodeling: the TIPTOP trial. *Eur Heart J* 2014; 35(3): 184–91. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi420>
44. Noaman S, Neil C, O'Brien J, et al. UpStreAm doxycycline in ST-elevation myocardial infarction: targetinG infarct hEaling and Modulaton (SALVAGE-MI trial). *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2023; 12(3): 143–152. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuac161>
45. Ferreira JP, Santos M, Oliveira JC, et al. Influence of spironolactone on matrix metalloproteinase-2 in acute decompensated heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2015; 104(4): 308–14. <https://doi.org/10.5935/abc.20140205>
46. Tziakas DN, Chalikias GK, Hatzinikolaou HI, et al. Levosimendan use reduces matrix metalloproteinase-2 in patients with decompensated heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19(6): 399–402. <https://doi.org/10.1007/s10557-005-5417-5>
47. Talasaz AH, Khalili H, Fahimi F, et al. Effects of N-acetylcysteine on the cardiac remodeling biomarkers and major adverse events following acute myocardial infarction: a randomized clinical trial. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14(1): 51–61. <https://doi.org/10.1007/s40256-013-0048-x>
48. Nakaya R, Uzui H, Shimizu H, et al. Pravastatin suppresses the increase in matrix metalloproteinase-2 levels after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2005; 105(1): 67–73. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.12.024>
49. Shirakabe A, Asai K, Hata N, et al. Immediate administration of atorvastatin decreased the serum MMP-2 level and improved the prognosis for acute heart failure. *J Cardiol* 2012; 59(3): 374–82. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2012.01.009>
50. Fisher JF, Mobashery S. Recent advances in MMP inhibitor design. *Cancer Metastasis Rev* 2006; 25(1): 115–36. <https://doi.org/10.1007/s10555-006-7894-9>
51. Giricz Z, Lалу MM, Csonka C, et al. Hyperlipidemia attenuates the infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning: role of matrix metalloproteinase-2 inhibition. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316(1): 154–61. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.091140>
52. Bencsik P, Paloczi J, Kocsis GF, et al. Moderate inhibition of myocardial matrix metalloproteinase-2 by ilomastat is cardioprotective. *Pharmacol Res* 2014; 80: 36–42. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.12.007>
53. Bencsik P, Kupai K, Gorbe A, et al. Development of Matrix Metalloproteinase-2 Inhibitors for Cardioprotection. *Front Pharmacol* 2018; 9: 296. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00296>
54. Gomori K, Szabados T, Kenyeres E, et al. Cardioprotective Effect of Novel Matrix Metalloproteinase Inhibitors. *Int J Mol Sci* 2020; 21(19). <https://doi.org/10.3390/ijms21196990>

Triptofán-származékok, mint lehetséges biomarkerek és terápiás célpontok egyes kardiovaszkuláris megbetegedésekben

Nógrádi-Halmi Dóra^{1,2}, Erdélyi-Furka Barbara^{1,2}, Gáspár Renáta^{1,2},
Csont Tamás^{1,2}

¹Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Biokémiai Intézet, Metabolikus Betegségek és Jelátvitel (MEDICS) Kutatócsoport, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, Interdiszciplináris Kutatásfejlesztési és Innovációs Kiválósági Központ, Szeged



A szerző
video-összefoglalója

Levelezési cím: Dr. Csont Tamás, Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Biokémiai Intézet, 6720 Szeged, Dóm tér 9. E-mail: csont.tamas@med.u-szeged.hu

A gyulladáshoz kapcsolódó folyamatok kiemelkedő szereppel bírnak a vezető halálokok közé sorolható koszorúér-betegségek patomechanizmusában és progressziójában. Ismert, hogy az ezen folyamatok során felszabaduló proinflammatorikus molekulák képesek elősegíteni a triptofán-aminosav kinurenin-útvonalon történő lebomlását. Ez számos immunmodulátor kinurenin-metabolit felszabadulását teszi lehetővé, amelyek között egyaránt szerepelnek jótékony, valamint káros hatással bíró vegyületek. Mai tudásunk szerint a különböző kinurenin-származékok előállításáért felelős metabolikus útvonalak egyensúlyának felborulása fontos szereppel bírhat bizonyos betegségek, köztük egyes kardiovaszkuláris megbetegedések kórlefolyásában. Több tanulmány is alátámasztja, hogy számos kinurenin-metabolit koncentrációjának változása kimutatható koszorúér-betegségben szenvedő páciensektől nyert vér- és/vagy vizeletmintákban. Egyes közlemények szerint bizonyos kinureninek szérumszintje korrelálhat a koronáriabetegségek progressziójával. Összefoglaló tanulmányunk célja annak áttekintése, hogy a kinureninek szereppel bírhatnak-e a jövőben egyes kardiovaszkuláris betegségek rizikóbecslésében, mint biomarkerek, illetve segíthetik-e új terápiás stratégiák kidolgozását.

Kulcsszavak: kinureninek, kardiovaszkuláris rizikóbecslés, prognózis, jövőbeni terápiás lehetőségek

Tryptophan metabolites as potential biomarkers and therapeutic targets in certain cardiovascular diseases

Inflammation plays a fundamental role in the pathomechanism and progression of coronary artery diseases (CAD), which belong to the leading causes of death globally. Pro-inflammatory signals may facilitate the degradation of the amino acid tryptophan along the kynurenine pathway, which eventually results in the release of several immunomodulatory molecules, including compounds with either toxic or beneficial effects. According to our current knowledge, disbalance in the kynurenine pathway may play a key role in the pathomechanism of certain diseases, including cardiovascular disorders. Multiple studies indicate that altered level of certain kynurenine metabolites can be detected in serum and/or urine samples of CAD patients, which alteration may correlate with the progression of CAD. This review focuses on the potential role of kynurenine metabolites as future biomarkers in the estimation of CAD risk. We also aim to describe whether kynurenine pathway enzymes or metabolites could serve as targets in potential future treatment strategies.

Keywords: kynurenines, cardiovascular risk estimation, prognosis, future treatment strategies

Bevezetés

A szív- és érrendszeri megbetegedések világszerte vezető halálokként számontartott kórképek, amelyek évente közel 17,9 millió ember halálát okozzák (1). A betegségcsoport számos kórképet foglal magába, amelyek közül a szívinfarktus és a stroke jár leggyakrabban végzetes kimenetellel. A szívinfarktus kialakulását az esetek legnagyobb százalékában a koszorúerek elmeszesedése, valamint az ennek talaján kialakuló koronáriakeringés-zavar előzi meg. Az érlemeszesedés patomechanizmusában kulcsfontosságú jelentőséggel bír a gyulladásos folyamatok megindulása, amely során számos citokin szabadul fel (2). Ezek képesek aktiválni a triptofán-aminosav kinurenin-útvonalon történő metabolizmusának kulcsenzimjeit (3), így lehetővé téve számos immunmodulátor kinurenin-metabolit létrejöttét. Ezen vegyületek közül néhány, így például a kinurénsav (KYNA) képes az immunfolyamatok csendesítése révén immuntoleranciát kialakítva megelőzni a krónikusan fennálló gyulladás kóros következményeit, míg más vegyületek, mint például a kvinolénsav (QUIN) az inflammatorikus folyamatok elmélyítésével, illetve egyéb sejtkárosító mechanizmusok aktiválásával súlyosbíthatják a kialakuló károsodásokat (4, 5). A kinurenin-útvonal diszregulációja, az annak során keletkező védő és károsító hatással bíró vegyületek között fiziológiásan fennálló egyensúly felborulása így számos kórkép, köztük a koszorúér-betegségek patomechanizmusában is érintett lehet (6). Összefoglaló közleményünk célja így annak vizsgálata, hogy a kinurenin-metabolitok szereppel bírhatnak-e a jövőben egyes kardiovaszkuláris megbetegedések, mint például az érlemeszesedés, az akut koronáriaszindróma vagy a szívelégtelenség rizikóbecslésében, valamint új terápiás stratégiák kidolgozásában.

A kinurenin-útvonal

Az emberi szervezetben a triptofán közel 95%-ban a kinurenin-útvonalon (1. ábra) metabolizálódik. A folyamat sebességmeghatározó lépése a triptofán N-formil-L-kinureninné alakulása, amelyet az extrahepatikus szövetekben az indolamin-2,3-dioxigenáz-1 és -2 (IDO-1,-2), míg a májban a triptofán-2,3-dioxigenáz (TDO) enzim katalizálnak (7). Az N-formil-L-kinureninből képződik ezt követően az útvonal központi intermediere, az L-kinurenin (KYN), amely három lehetséges útvonalon metabolizálódhat (1. ábra):

- kinurenin-monooxygenáz (KMO) katalizálta reakcióban 3-hidroxi-kinureninné (3-HK);
- kinurenin aminosztransferázok segítségével kinurénsavvá (KYNA) míg
- kinurenináz-enzimmel antranilsavvá (AA) alakulhat.

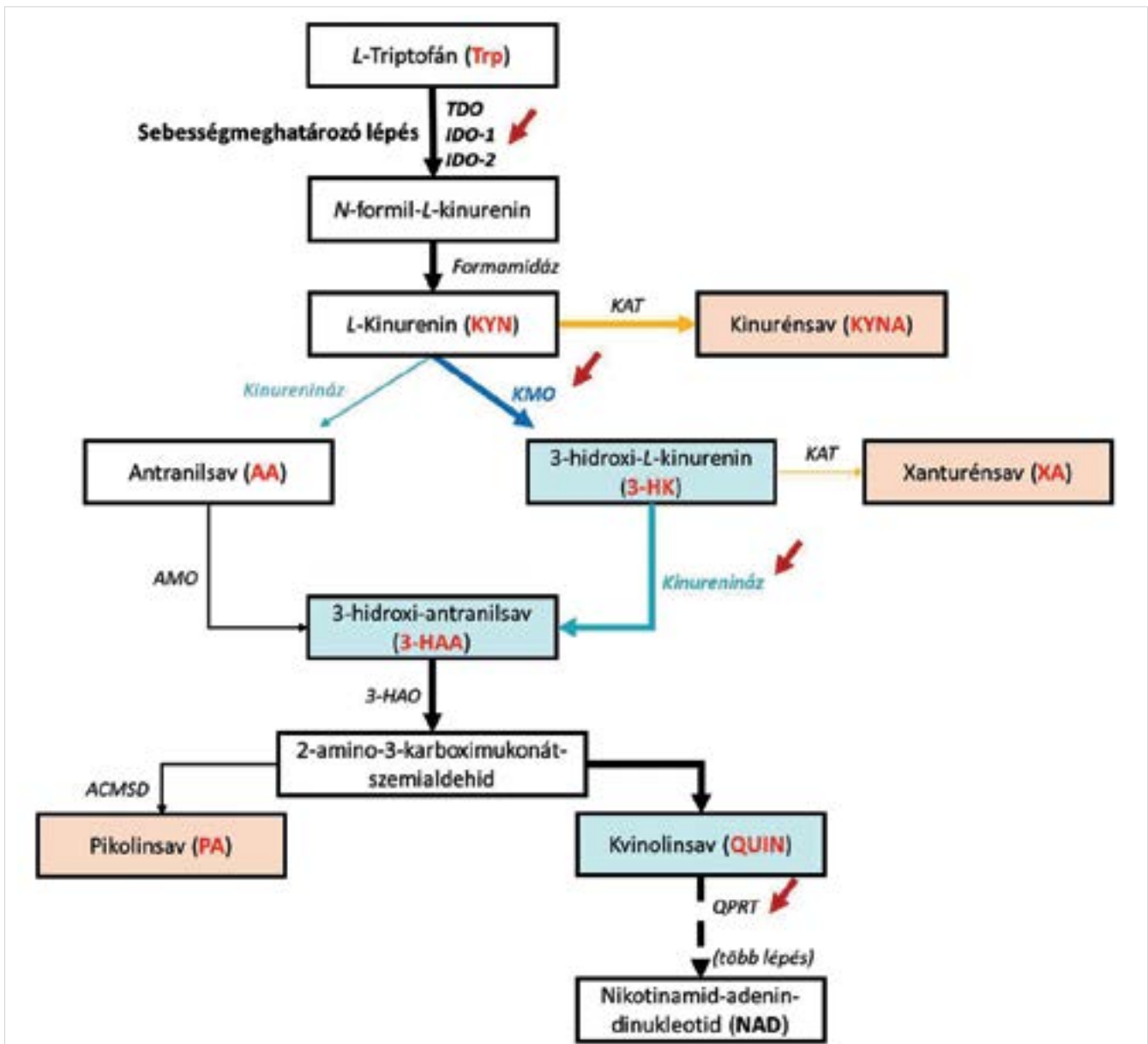
A továbbiakban a 3-HK-ből és az AA-ból egyaránt 3-hidroxi-antranilsav (3-HAA) keletkezhet, amelyből több lépéses reakcióban pikolinsav (PA), illetve kvin-

olinsav (QUIN) jöhet létre. A kinurenináz enzim jóval nagyobb affinitással rendelkezik a 3-HK-hez, mint a KYN-hez, így határozva meg fiziológiás körülmények között a domináns reakciót az emberi szervezetben. Míg 3-HK-ből képződhet xanturénsav (XA) is, addig a QUIN-ből egy több lépésből álló reakciósor végén nikotinamid-adenin-dinukleotid (NAD⁺) keletkezése válik lehetővé (8). A folyamat során keletkező metabolitok közül hármak hoztak szorosabb összefüggésbe sejtkárosító folyamatokkal. Több tanulmány is leírja, hogy a QUIN- az NMDA-receptorok agonizmusa révén excitotoxikus hatást fejthet ki, míg a 3-HK és a 3-HAA a szabadgyök-képződés serkentése révén károsíthatja a sejteket. Ezzel szemben mind a KYNA, a XA, mind pedig a PA protektív szereppel bírhatnak egyes betegségek esetén (9).

Kinureninek, mint potenciális kardiovaszkuláris biomarkerek

Kinurenin-metabolitok és a kardiovaszkuláris rizikó megítélése

A koszorúér-betegségek hátterében álló egyik legfontosabb patomechanizmus az ateroszklerotikus plakk kialakulása, amelyet különböző genetikai, környezeti, életmódbeli és farmakológiai tényezők befolyásolhatnak (10). A legfőbb befolyásolható rizikófaktorok közé tartozik a dohányzás, a mozgásszegény életmód és az elhízás, amely kockázati tényezők proinflammatorikus folyamatokat indítanak meg az emberi szervezetben (11). A gyulladás kulcsfontosságú szerepet játszik a plakk képződésében és annak ruptúrájában is, amely súlyos kórképek kialakulásához vezethet (12). Ezen gyulladásos folyamatok mediálásában alapvető jelentőséggel bírnak bizonyos kinurenin-metabolitok (13, 14). Következésképpen a biológiailag aktív kinurenin-származékok szintjének mérése biomarkerként szolgálhat gyulladással kísért különböző patológias állapotokban, így akár a koszorúér-betegségekben is (1. táblázat). Az interferon-gamma (IFN- γ) szintjének emelkedése az immunrendszer aktiválódásának jele, amely a monocitákban pozitívan befolyásolja a kinurenin-útvonalat. Ennek következtében emelkedett kinurenin/triptofán (KYN/Trp) arányt (KTR) tapasztalhatunk, amely korrelálhat különböző kardiovaszkuláris események rizikójának növekedésével (15, 16). Több tanulmány is leírja, hogy a kinurenin-metabolitok közt fennálló egyensúly felborulása összefüggésben állhat az érlemeszesedéssel (1. táblázat) (17). Kimutatták, hogy előrehaladott ateroszklerotikus betegek vérplazmájában csökkent Trp-koncentráció detektálható, valamint ezzel szimultán emelkedett a KTR, vagyis a kinurenin-útvonal aktivitása fokozódott (17, 18). Érdemes megjegyezni, hogy a kinurenin-metabolitok szintjében történő változások mértéke összefügg az érlemeszesedés súlyosságával (17), mivel leírták, hogy a KTR-arány változása korrelál az ateroszklerózis egy megbízható kísérő markerével,



1. ÁBRA. A kinurenin útvonal (8). TDO: triptofán-2,3-dioxigenáz, IDO-1: indolamin-2,3-dioxigenáz 1, IDO-2: indolamin-2,3-dioxigenáz 2, KAT: kinurenin aminotranszferáz, AMO: antranilát-3-monooxygenáz, 3-HAO: 3-hidroxi-antranilsav-3,4-dioxigenáz, ACMSD: 2-amino-3-karboximukonát-6-szemialdehid-dekarboxiláz, QPRT: Kvinolinsav-foszforibozil-transzferáz; nyíl: potenciális farmakológiai támadáspontok; kék színnel: toxikus kinurenin metabolitok; narancs színnel: potenciális protektív hatással bíró kinurenin vegyületek

az intima-media vastagsággal (19). Fontos lehet továbbá, hogy egy tanulmány a kinurenin-útvonalban kulcs szereppel bíró IDO-enzim aktivitásának változását összefüggésbe hozta az ateroszklerózis kialakulásának korai szakaszával fiatal nőkben (20).

Kinurenin-metabolitok változása az akut koronáriszindrómában

Az akut koronáriszindróma („acute coronary syndrome”, ACS) a koszorúér-betegségek egy olyan súlyos típusa, amely általában egy ateroszklerotikus plakk ruptúrájának következtében alakul ki, és klinikailag megnyilvánulhat akut miokardiális infarktus (AMI), instabil angina, akut szívelégtelenség vagy aritmiák képében

is. A Hordaland Health Study részeként több mint 2500 egészséges időst vontak be, akiknek nem volt korábban koronáriaeseményük. A kutatás célja a kinureninek szintjének vizsgálata volt, valamint annak megfigyelése, hogy vajon változásuk jelezheti-e az ACS végpontjainak bekövetkeztét. A tanulmány következtetéseként azt a megállapítást tették, hogy az eleve emelkedett szintje a metabolitoknak, különösen a kinureninnek és a 3-HK-nek, korrelál az ACS eseményeinek bekövetkeztével (1. táblázat) (14). Több tanulmány is leírja, hogy a KTR emelkedése egyes kardiovaszkuláris megbetegedések (szignifikáns koroáriabetegség, stabil angina) esetén összefüggésbe hozható a kardiovaszkuláris mortalitás növekedésével (21), bizonyos súlyos kime-

1. TÁBLÁZAT. Kinurenin metabolizmus egyes kardiovaszkuláris megbetegedésekben

	Betegpopuláció	Páciensek száma	Minta	Nem, kor	Fő megfigyelés	Ref.
ÉRELMESZESEDÉS	Előrehaladott érlelmeszedésben szenvedő páciensek	100 (78 beteg, 22 kontroll)	szérum	mindkét nem 69–70 év	↑KTR arány; ↓Trp	(17, 18)
	II-III. stádiumú ateroszklerózis betegek	51	szérum	mindkét nem 42–91 év	↑KTR arány	(18)
	Health 2000 Study	921	szérum	mindkét nem 46–76 év	↑KTR arány korrelál a fokozott intima-media vastagsággal („intima-media thickness, IMT)	(19)
	Finn Study (fiatal felnőttek)	986	szérum	mindkét nem 24–39 év	azIDO enzim szerepet játszik a korai ateroszklerózis mediálásában fiatal nőkben	(20)
AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMA	Hordaland Health Study (egészséges idősök)	2819	szérum	mindkét nem 71–74 év	↑KYN, ↑KYNA, ↑3-HK magas alapszint magasabb rizikóval jár ACS kialakulására	(14)
	Igazolt stabil angina és szignifikáns CAD-betegek	2380	szérum	mindkét nem 64±10 év	↑KTR arány, KTR prediktálja egyes kardiovaszkuláris betegségek mortalitását	(21)
	Feltételezett stabil anginás páciensek	4122	szérum	mindkét nem 55–70 év	↑KTR arány összefüggésben áll az AMI kialakulásával	(22)
	Feltételezett stabil CAD-betegek	3224	vizelet	mindkét nem 62±11 év	↑KTR arány előrejelzi az AMI-t és a mortalitást	(23)
	ACS-páciensek és egészségesek	36	vizelet	mindkét nem 59±8 év	ACS-betegek vizeletében ↑Trp, valamint ↓KYNA és XA	(13)
KRÓNIKUS SZÍVELÉGTELENSÉG	Krónikus szívelgtelen betegek	114	szérum	mindkét nem 71±12 év	↑KYN korrelál a mortalitással és a KSZE súlyosságával	(29)
	Krónikus szívelgtelen betegek ICD-vel	156	szérum	mindkét nem 79±11 év	↑KYN korrelál rLVEF-val és CAD súlyosságával	(29)
	CAD megtartott ejekciós frakcióval	807	szérum	mindkét nem 63±10 év	↑3-HK kapcsolatban áll megemelkedett mortalitással	(33)
	Szívelgtelen betegek és kontrollpáciensek	202	szérum	mindkét nem 63±9 év	↑KTR arány, 3-HK	(33)

KTR: kinurenin/triptofán arány, Trp: triptofán, 3-HK: 3-hidroxi-L-kinurenin, QUIN: kvinolin-sav, IDO: indolamin-2,3-dioxigenáz, KYN: L-Kinurenin, KYNA: Kinurenin-sav, ACS: akut koronáriszindróma, CAD: „coronary artery disease”, AMI: akut miokardiális infarktus, KSZE: krónikus szívelgtelenség, ICD: implantálható kardioverter-defibrillátor, rLVEF: csökkentett bal kamrai ejekciós frakció

netelű komplikációk, mint például az AMI kialakulásával (22). A kinurenin-útvonal molekuláit nemcsak vérből, hanem vizeletmintából is meghatározhatjuk egyes kardiovaszkuláris betegségek kockázatának becslésére. *Pedersen és kollégái* publikálták, hogy a vizeletben emelkedett KTR-t prezentáló betegek között nagyobb volt az incidenciája a major koronáriaeseményeknek, mint például az AMI, vagy a hirtelen szívhalál (23). Egy másik tanulmány szerint ACS-betegek vizeletében az egészséges kontrollokéhoz képest emelkedett Trp, valamint csökkent KYNA- és XA-szint mutatható ki (13).

Kinurenin-útvonal krónikus szívbetegségben

A stabil angina és az iszkémiás szívbetegség gyakori manifesztációi a krónikus koronáriszindrómának. Preklinikai tanulmányokból ismert, hogy a kinurenin-metabolitok mediálják az immunmodulációt, az oxidatív védekezést és a programozott sejthalált is (24–26). Mindezen mechanizmusok fontos szerepet játszanak a szívelgtelenség létrejöttében (27, 28), vagyis

a kinurenin-útvonalban résztvevő molekulák befolyásolhatják a szívelgtelenség kialakulását és progresszióját (1. táblázat) (29). Egyre több kutatás fókuszában áll új krónikus szívelgtelenség-markerek detektálása, s ezek között lehetséges jelöltnek tűnnek a kinureninek (29–33). Az irodalomban leírták, hogy a KYN a szívelgtelenség súlyosságával párhuzamosan emelkedett (29). Érdekes megfigyelés továbbá, hogy a klinikumban rutinszerűen alkalmazott NT-proBNP-vel összehasonlítva jobban teljesített a mortalitás predikciójában (29).

A kinurenin-útvonal potenciális terápiás jelentősége a kardiovaszkuláris betegségek kezelésében preklinikai tanulmányok alapján

Bár számos tanulmány hozza összefüggésbe bizonyos kinurenin-metabolitok rendellenes szérumszintjét a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásával, arra

vonatkozó egyértelmű bizonyíték jelenleg még nem ismert, hogy ezen metabolitok kóroki szerepet töltenek be, vagy a betegségek kialakulása során kompenzatórikusan emelkedik koncentrációjuk a vérben. Ezen összefüggések pontos feltérképezése a jövőben segítheti új diagnosztikus és terápiás stratégiák kidolgozását. Ez utóbbi törekvésre számos, jelenleg preklinikai fázisú, experimentális, a kinurenin-útvonal modulálását célzó vizsgálat folyik napjainkban (2. táblázat), amelyek három fő elgondolás mentén befolyásolhatják különböző kinurenin-származékok koncentrációját:

- a kinurenin-útvonal kulcsenzimeit aktivitásának modulálása,
- a kinurenin-metabolitok exogén bevitelével,
- a kinurenin-metabolitok target receptorainak modulálása egyéb farmakonokkal.

A kinurenin-útvonalban érintett enzimek aktivitásának modulálása

A kinurenin-útvonal kulcsenzimeit moduláló szerek közül az IDO- és a KMO-enzimeket gátló farmakonok a legszélesebb körben tanulmányozott vegyületek. Egyes kutatók leírták, hogy az IDO-enzim farmakológiai gátlása, valamint az enzimet kódoló gén teljes, vagy csak endothelsejteket érintő deléciója egyaránt mérsékli a miokardiális infarktust követően kialakuló kardiális diszfunkciót az AMI *in vivo* egérmodelljében (34). Ugyanakkor más kutatócsoportok szerint az IDO-enzim farmakológiai gátlása súlyosbítja az érlemezésedés folyamatát hypercholesterinaemiás egerekben (35), ami limitálhatja ezen potenciális jövőbeni támadáspont jelentőségét egyes kardiovaszkuláris kórképek esetében. A KMO-enzim gátlószereinek hatásait több, a kardio-

2. TÁBLÁZAT. A kinurenin-útvonal befolyásolásának potenciális terápiás jelentősége a kardiovaszkuláris betegségek kezelésében preklinikai tanulmányok alapján

Kísérleti modell	Kísérleti állatok	Tesztelt anyag	Fő megfigyelés	Ref.
<i>in vivo</i> AMI modell	egér	1-metil-L-Trp (IDO inhibitor)	2 mg/ml dózisban 4 hétig az AMI előtt, 14 napig az AMI-t követően csökkenti a kialakuló infarktusméretet, az interstitialis fibrózis mértékét, javítja a szívfunkciókat; csökkenti a laktátszintet, valamint az apoptózis mértékét	(34)
<i>in vitro</i> oxigén és glükóz depriváció (OGD) indukálta sejtkárosodás-modell	H9c2 sejtek (patkány)	UPF-648 (KMO inhibitor)	A KMO gátlása javította a sejtek életképességét, csökkentette az LDH kiszabadulás mértékét	(36)
<i>in vivo</i> AMI-modell	egér	UPF-648 (KMO inhibitor)	A KMO gátlása csökkentette a szérumban BNP, TNF-alfa, hs-CRP-szinteket, mérsékelte az ultrastrukturális károsodásokat, és a celluláris ödéma mértékét	(36)
<i>in vivo</i> AMI-modell	egér	KYNA	I/R előtt és után 2 órával ip. adagolva csökkenti a kialakuló infarktusméretet	(41)
<i>in vivo</i> AMI-modell	egér	L689,560 (KYNA mimetikum)	40 mg/ttkg közvetlenül I/R előtt ip. adagolva csökkenti a kialakuló infarktusméretet	(41)
<i>in vivo</i> AMI-modell	patkány	KYN	miokardiális iszkémiát megelőzően 300 mg/ttkg dózisban ip. adagolva csökkenti az infarktusméretet	(42)
<i>in vitro</i> AMI-modell	H9c2 sejtek (patkány)	KYNA	kardiocitoprotektív hatás szimulált iszkémia/reoxigenizáció (SI/R) okozta károsodással szemben [64 µM kezelés a SI/R alatt]	(47)
<i>ex vivo</i> AMI-modell	patkány	memantin (NMDAR antagonist)	20 mg/ttkg/nap dózissal, az I/R-t megelőző, 7 napos kezelés csökkenti az infarktusméretet	(44)
<i>in vivo</i> izoproterenol-indukálta miokardiális infarktus modell	patkány	memantin (NMDAR antagonist)	10 és 20 mg/ttkg előkezelés csökkentette az infarktus során kialakuló gyulladást (MPO aktivitás, TNF-alfa) kardiális hipertrófiát és fibrózist	(44)
<i>in vivo</i> AMI-modell	egér	KYNA	2 és 24 órával az I/R-t megelőzően ip. adagolva csökkenti a kialakuló infarktusméretet; GPR35/- genotípusú egerekben a védőhatás nem érvényesült	(46)
<i>ex vivo</i> AMI-modell	egér	KYNA	10 vagy 30 perccel az I/R-t megelőző átmosás (500 nM) csökkenti a kialakuló infarktusméretet; GPR35/- genotípusú egerekben a védőhatás nem érvényesült	(46)

I/R: iszkémia/reperfúzió; AMI: akut miokardiális infarktus; OGD: oxigén és glükóz-depriváció; ip.: intraperitoneális; IDO: indolamin-dioxigenáz; KMO: kinurenin-monooxigenáz; LDH: laktát-dehidrogenáz; BNP: „brain natriuretic peptide”; hs-CRP: „high-sensitivity” C-reaktív protein; TNF-alfa: tumor-nekrózis-faktor-alfa; mNBA: (m-nitrobenzoi)-alanin; KYNA: kinurénsav; KYN: kinurenin; NMDAR: N-metil-D-aszpartát receptor; MPO: mieloperoxidáz; GPR35: G-protein-kapcsolt receptor 35; SI/R: szimulált iszkémia/reoxigenizáció

vaszkuláris betegségek közé sorolható, vagy azokkal hasonló patomechanizmusú kórkép esetén vizsgálják. Ezen vegyületek leginkább a kvinolénsav-képződés megakadályozása, valamint az ennek következtében felhalmozódó kinurenin citoprotektív kinurénsavvá való átalakulása révén képesek jótékony hatást kifejteni. Egy friss tanulmányban leírták, hogy a KMO farmakológiai gátlása a mitokondriális fúzió/fisszió egyensúlyának fenntartása révén csökkenti a szívizomkárosodást az AMI *in vitro* és *in vivo* modelljeiben (36). Kimutatták továbbá, hogy a szintén KMO-gátlószerként számoltartott (m-nitrobenzoil)-alanin (mNBA), valamint a 3,4-dimetoxi-[N-4-(nitrofenil)tiazol-2yl]-benzénszulfonamid (Ro 61-8048) jótékony hatást képes kifejteni az AMI-hoz hasonló patomechanizmusú iszkémiás stroke patkánymodelljében (37, 38). *Zheng és munkatársai* megállapították, hogy transzgen KMO^{null} egerekben jelentősen csökken az iszkémia/reperfúzió talaján kialakuló akut vesekárosodás mértéke, így bizonyítva, hogy az enzim által katalizált folyamatok alapvető jelentőséggel bírhatnak az iszkémia/reperfúzió indukálta celluláris ártalmak mediálásában (39). A TDO, a kinurenináz és a QPRT-enzimek szintén rendelkeznek néhány ismert gátlószerezrel, ezek potenciális, kardiovaszkuláris megbetegedések kapcsán felmerülő jótékony szerepéről azonban jelenleg nem állnak rendelkezésre adatok. Mivel ismert, hogy a kinurenináz enzim aktivitása a gyulladásos folyamatok során fokozódik, így elősegítve a káros hatásokkal bíró QUIN képződését, az enzim gátlásának vizsgálata a különböző kardiovaszkuláris megbetegedések kísérleti modelljeiben értékes információval szolgálhat a jövőben (40).

Kinurenin-metabolitok alkalmazása

A kinurenin-útvonal során keletkező metabolitok közül a legtöbb tanulmányban a KYNA, valamint az L-KYN merülnek fel, mint potenciális exogén módon bevitt, védőhatással bíró szerek. A kinurénsav kardiovaszkuláris rendszerben betöltött jótékony szerepét több, a közelmúltban megjelent, preklinikai vizsgálatokon alapuló közlemény igazolja. *Olenchock és munkatársai*, valamint saját munkacsoportunk több különböző, az akut miokardiális infarktust szimuláló experimentális modellben (*in vitro*, *ex vivo* és *in vivo* körülmények között egyaránt) igazolták, hogy a kinurénsav alkalmazása csökkentheti az I/R talaján kialakuló szívizom-károsodást és az infarktusméretet (41, 47). Kimutatták továbbá azt is, hogy a KYNA jelentős szereppel bír az ún. remote iszkémiás kondicionálás mediálásában, amely során távoli szövetekből hipoxia hatására felszabaduló protektív vegyületek fokozzák a szívizomsejtek toleranciáját (41). Az exogén módon bevitt KYN hatását *de la Barca és munkatársai* vizsgálták *in vivo* miokardiális iszkémia patkánymodellben. Kutatásuk során kimutatták, hogy 300 mg/ttkg dózisú, intraperitoneálisan, az iszkémiás periódust megelőzően adagolt KYN szignifikánsan csökkenti az infarktust követően kialakuló infark-

tusméretet (42). A KYN egy további potenciális jótékony hatását egy másik tanulmány is alátámasztja, amely leírja, hogy az IDO-enzim hatására termelődő KYN a szívizomsejt-proliferáció, regeneráció és a kardialis angiogenezis egy fontos endogén szabályozója (43).

A kinurenin-származékok target receptorainak modulálása

A védőhatással bíró kinureninek közé sorolható KYNA több különböző receptoron képes kifejteni hatásait: az N-metil-D-aszpartát (NMDA), a 2-amino-3-(5-metil-3-oxo-1,2-oxazol-4-il)-propánsav (AMPA) és a kainát-receptorokon antagonist, míg a G-protein-kapcsolt receptor-35 (GPR35) és az aromás szénhidrogén-receptorokon (AhR) agonista hatást fejt ki. Több tanulmány is igazolja, hogy az NMDA-receptorok különböző antagonistákkal történő gátlása kardioprotektív hatással bírhat. *Jannesar és munkatársai* mind *ex vivo*, mind *in vivo* körülmények között vizsgálták és kimutatták, hogy az NMDA-antagonista memantin védőhatással bír a miokardiális iszkémia okozta szívizom-károsodásokkal szemben (44). Leírták továbbá, hogy a kinurénsavval azonos módon ható szintetikus MK-801 véd az intrauterin hipoxia okozta kardialis mitokondriális diszfunkció ellen (45). A KYNA mimetikumok közé sorolható, szintén NMDA-antagonista hatással bíró L689,560 nevű szerről szintén leírták, hogy előkezelésben alkalmazva képes csökkenteni az infarktusméretet (41). Az egyéb target receptorok közül a GPR35-receptor modulálásának vizsgálatára került sor a közelmúltban. *Wyant és munkatársai* leírták, hogy a KYNA védőhatásában kiemelkedő fontossággal bírhat a GPR35-receptorokon kifejtett agonizmus (46).

Következtetések

Számos tanulmány elemzi az összefüggéseket a kinurenin-metabolitok rendellenes szérumszintje, valamint különböző kardiovaszkuláris betegségek között. Ezen klinikai vizsgálatok szerint a kinurenin-útvonal aktiválódása összefüggésbe hozható az érlemezésedés, az akut koronáriszindróma, valamint a krónikus szívelégtelenség kialakulásával is. Az említett kórképek, valamint a kinurenin-metabolitok fokozott képződése közti kapcsolat számos vérszérumból mérhető paraméter kimutatásával igazolható. Ezek közül az áttekintett tanulmányok alapján az IDO-enzim aktivitását jellemző KTR arány, valamint a KYN-szint emelkedése figyelhető meg a legtöbb esetben. Fontos lehet megjegyezni, hogy ezen paraméterek nemcsak az egyes kardiovaszkuláris kórképek fennállásával, hanem azok progressziójával is korrelálni látszanak. Ennek megfelelően a kinurenin-útvonal aktivitásának vizsgálata nemcsak bizonyos szív- és érrendszeri betegségek kialakulásának előrejelzését, hanem azok súlyosságának, valamint az említett kórképek esetén

felmerülő, potenciálisan halálos kimenetellel bíró komplikációk rizikóbecslését is segítheti.

Érdemes megjegyezni, hogy az jelenleg még nem tisztázott, vajon a különböző kinureninek kóros szerepet töltenek-e be az említett betegségek kialakulásában, avagy koncentrációjuk kompenzatórikusan emelkedik. Bár ezen összefüggés pontosabb megértése elengedhetetlen új terápiás stratégiák kidolgozásához, a közelmúltban végzett preklinikai vizsgálatok alapján a kinurenin-útvonalba különböző módokon történő beavatkozás képes lehet enyhíteni bizonyos kardiovaszkuláris kórképek súlyosságát, kimenetelét. Ezen tanulmányok szerint a KMO-gátlók alkalmazása, a KYNA és a KYN exogén bevitele, valamint a kinureninek target receptorai közül az NMDA- és a GPR35-receptorok modulálása tűnnek a legígéretesebb potenciális terápiás stratégiáknak.

Mindezekből arra következtethetünk, hogy a kinurenin-metabolitok szérumból történő kimutatása a jövőben szélesítheti a kardiovaszkuláris kórképek diagnosztikus repertoárját, valamint arra is, hogy az útvonalba történő beavatkozás új terápiás lehetőségeket hordozhat magában. Természetesen fontos azonban kihangsúlyozni további preklinikai és klinikai vizsgálatok szükségességét a kinureninek kardiovaszkuláris rendszerben betöltött pontos szerepének megismerése, az ismert eredmények megerősítése, valamint az új, a kardiovaszkuláris betegségekben szenvedők túlélését, életminőségét javítani hivatott terápiás stratégiák kidolgozása terén.

Nyilatkozat

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

Támogatások

A jelen közlemény a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal NKFIH FK138992 és K143889, illetve TKP2021-EGA-32 azonosítójú projektjei támogatásával készült. Gáspár Renáta a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj támogatásában részesült (BO/00574/22).

Irodalom

- WHO [Internet]. World Health Organization; 2020 [cited 2020 Jul 24]. WHO/Global Hearts Initiative, working together to promote cardiovascular health. Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/global-hearts/en/
- Su C, Lu Y, Wang Z, et al. Atherosclerosis: The Involvement of Immunity, Cytokines and Cells in Pathogenesis, and Potential Novel Therapeutics. *Aging Dis* 2022; <https://doi.org/10.14336/AD.2022.1208>
- Baumgartner R, Forteza MJ, Ketelhuth DFJ. The interplay between cytokines and the Kynurenine pathway in inflammation and atherosclerosis. *Cytokine* 2019 Oct; 122: 154148. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.09.004>

- Sorgdrager FJH, Naudé PJW, Kema IP, et al. Tryptophan Metabolism in Inflammation: From Biomarker to Therapeutic Target. *Frontiers in Immunology* [Internet] 2019.02565; <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02565>
- Auyeung A, Wang HC, Aravagiri K, Knezevic NN. Kynurenine Pathway Metabolites as Potential Biomarkers in Chronic Pain. *Pharmaceuticals* 2023 May; 16(5): 681. <https://doi.org/10.3390/ph16050681>
- Gáspár R, Halmi D, Demján V, et al. Kynurenine Pathway Metabolites as Potential Clinical Biomarkers in Coronary Artery Disease. *Frontiers in Immunology* 2022. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.768560/full>
- Boros FA, Vécsei L. Immunomodulatory Effects of Genetic Alterations Affecting the Kynurenine Pathway. *Front Immunol* [Internet]. 2019. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02570>
- Mándi Y, Vécsei L. The kynurenine system and immunoregulation. *J Neural Transm (Vienna)* 2012 Feb; 119(2): 197–209. <https://doi.org/10.1007/s00702-011-0681-y>
- Hughes TD, Güner OF, Iradukunda EC, et al. The Kynurenine Pathway and Kynurenine 3-Monooxygenase Inhibitors. *Molecules* 2022 Jan; 27(1): 273. <https://doi.org/10.3390/molecules27010273>
- Jensen RV, Hjortbak MV, Bøtker HE. Ischemic Heart Disease: An Update. *Seminars in Nuclear Medicine* 2020 May 1; 50(3): 195–207. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2020.02.007>
- Malakar AK, Choudhury D, Halder B, et al. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol* 2019 Aug; 234(10): 16812–23. <https://doi.org/10.1002/jcp.28350>
- Stoll G, Bendszus M. Inflammation and Atherosclerosis. *Stroke* 2006 Jul; 37(7): 1923–32.; <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000226901.34927.10>
- Wang Y, Sun W, Zheng J, et al. Urinary metabolomic study of patients with acute coronary syndrome using UPLC-QTOF/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2018 Nov 15; 1100–1101: 122–30. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2018.10.005>
- Eussen SJPM, Ueland PM, Vollset SE, et al. Kynurenines as predictors of acute coronary events in the Hordaland Health Study. *International Journal of Cardiology* 2015 Jun 15; 189: 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.413>
- Mangge H, Stelzer I, Reininghaus EZ, et al. Disturbed tryptophan metabolism in cardiovascular disease. *Curr Med Chem* 2014 Jun; 21(17): 1931–7. <https://doi.org/10.2174/0929867321666140304105526>
- Jones SP, Franco NF, Varney B, et al. Expression of the Kynurenine Pathway in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: Implications for Inflammatory and Neurodegenerative Disease. *PLOS ONE* 2015 Jun 26; 10(6): e0131389. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131389>
- Cason CA, Dolan KT, Sharma G, et al. Plasma microbiome-modulated indole- and phenyl-derived metabolites associate with advanced atherosclerosis and post-operative outcomes. *J Vasc Surg* 2018 Nov; 68(5): 1552–1562.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.09.029>
- Liang H, Chen M, Qi F, Shi L, Duan Z, Yang R, et al. The proatherosclerotic function of indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 in the developmental stage of atherosclerosis. *Signal Transduct Target Ther* 2019; 4: 23. <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0058-5>
- Niinisalo P, Raitala A, Pertovaara M, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase activity associates with cardiovascular risk factors: the Health 2000 study. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68(8): 767–70. <https://doi.org/10.1080/00365510802245685>
- Pertovaara M, Raitala A, Juonala M, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase enzyme activity correlates with risk factors for atherosclerosis: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Clinical & Experimental Immunology* 2007; 148(1): 106–11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03325.x>
- Ristagno G, Fries M, Brunelli L, et al. Early kynurenine pathway activation following cardiac arrest in rats, pigs, and humans. *Resuscitation* 2013; 84(11): 1604–10. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.06.002>

22. Pedersen ER, Tuseth N, Eussen SJPM, et al. Associations of plasma kynurenines with risk of acute myocardial infarction in patients with stable angina pectoris. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015 Feb; 35(2): 455–62. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304674>
23. Pedersen ER, Svengen GFT, Schartum-Hansen H, et al. Urinary excretion of kynurenine and tryptophan, cardiovascular events, and mortality after elective coronary angiography. *European Heart Journal* 2013 Sep 7; 34(34): 2689–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf264>
24. Routy JP, Routy B, Graziani GM, et al. Kynurenine Pathway Is a Double-Edged Sword in Immune-Privileged Sites and in Cancer: Implications for Immunotherapy. *Int J Tryptophan Res* 2016; 9: 67–77. <https://doi.org/10.4137/IJTR.S38355>
25. González Esquivel D, Ramírez-Ortega D, Pineda B, et al. Kynurenine pathway metabolites and enzymes involved in redox reactions. *Neuropharmacology* 2017; 112(Pt B): 331–45. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.03.013>
26. Mor A, Tankiewicz-Kwedlo A, Krupa A, et al. Role of Kynurenine Pathway in Oxidative Stress during Neurodegenerative Disorders. *Cells* 2021 Jun 26; 10(7): 1603. <https://doi.org/10.3390/cells10071603>
27. Zhang Y, Bauersachs J, Langer HF. Immune mechanisms in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017; 19(11): 1379–89. <https://doi.org/10.1002/ejhf.942>
28. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther* 2021 Feb; 11(1): 263–76. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-302>
29. Dschietzig TB, Kellner KH, Sasse K, et al. Plasma Kynurenine Predicts Severity and Complications of Heart Failure and Associates with Established Biochemical and Clinical Markers of Disease. *Kidney Blood Press Res* 2019; 44(4): 765–76. <https://doi.org/10.1159/000501483>
30. Midttun O, Townsend MK, Nygård O, et al. Most blood biomarkers related to vitamin status, one-carbon metabolism, and the kynurenine pathway show adequate preanalytical stability and within-person reproducibility to allow assessment of exposure or nutritional status in healthy women and cardiovascular patients. *J Nutr* 2014 May; 144(5): 784–90. <https://doi.org/10.3945/jn.113.189738>
31. Zhang Y, Blasco-Colmenares E, Harms AC, et al. Serum amine-based metabolites and their association with outcomes in primary prevention implantable cardioverter-defibrillator patients. *Europace* 2016 Sep; 18(9): 1383–90. <https://doi.org/10.1093/europace/euv342>
32. Verheyen N, Meinitzer A, Grübler MR, et al. Low-grade inflammation and tryptophan-kynurenine pathway activation are associated with adverse cardiac remodeling in primary hyperparathyroidism: the EPATH trial. *Clin Chem Lab Med* 2017 Jun 27; 55(7): 1034–42. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-1159>
33. Lund A, Nordrehaug JE, Slettom G, et al. Plasma kynurenines and prognosis in patients with heart failure. *PLoS One* [Internet] 2020 Jan 10 [cited 2021 May 16]; 15(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6953806/>; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227365>
34. Melhem NJ, Chajadine M, Gomez I, et al. Endothelial Cell Indoleamine 2, 3-Dioxygenase 1 Alters Cardiac Function After Myocardial Infarction Through Kynurenine. *Circulation* 2021 Feb 9; 143(6): 566–80. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050301>
35. Polyzos KA, Ovchinnikova O, Berg M, et al. Abstract 368: Inhibition of Ido-mediated Tryptophan Metabolism Aggravates Atherosclerosis in Hypercholesterolemic Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2015 May; 35(suppl_1): A368–A368. https://doi.org/10.1161/atvb.35.suppl_1.368
36. Lai Q, Wu L, Dong S, Zhu X, Fan Z, Kou J, et al. Inhibition of KMO Ameliorates Myocardial Ischemia Injury via Maintaining Mitochondrial Fusion and Fission Balance. *International Journal of Biological Sciences* 2023 Jun 12; 19(10): 3077–98. <https://doi.org/10.7150/ijbs.83392>
37. Cozzi A, Carpenedo R, Moroni F. Kynurenine hydroxylase inhibitors reduce ischemic brain damage: studies with (m-nitrobenzoyl)-alanine (mNBA) and 3,4-dimethoxy-[-N-4-(nitrophenyl)thiazol-2yl]-benzenesulfonamide (Ro 61-8048) in models of focal or global brain ischemia. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* [Internet]. 1999 Jul; <https://doi.org/10.1097/00004647-199907000-00007>
38. Carpenedo R, Meli E, Peruginelli F, et al. Kynurenine 3-mono-oxygenase inhibitors attenuate post-ischemic neuronal death in organotypic hippocampal slice cultures. *Journal of Neurochemistry* 2002; 82(6): 1465–71. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.01090.x>
39. Zheng X, Zhang A, Binnie M, et al. Kynurenine 3-mono-oxygenase is a critical regulator of renal ischemia-reperfusion injury. *Exp Mol Med* 2019 Feb; 51(2): 1–14. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0210-x>
40. Jacobs KR, Castellano-González G, Guillemin GJ, Lovejoy DB. Major Developments in the Design of Inhibitors along the Kynurenine Pathway. *Current Medicinal Chemistry* 2017 Jul; 24(23): 2471. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170502123114>
41. Olenchok BA, Moslehi J, Baik AH, et al. EGLN1 Inhibition and Rerouting of α -Ketoglutarate Suffice for Remote Ischemic Protection. *Cell* 2016 Feb 25; 164(5): 884–95. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.006>
42. Chao de la Barca JM, Bakhta O, Kalakech H, Simard G, Tama-rielle S, Catros V, et al. Metabolic Signature of Remote Ischemic Preconditioning Involving a Cocktail of Amino Acids and Biogenic Amines. *J Am Heart Assoc* 2016 Sep 24; 5(9). <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003891>
43. Zhang D, Ning J, Ramprasath T, et al. Kynurenine promotes neonatal heart regeneration by stimulating cardiomyocyte proliferation and cardiac angiogenesis. *Nat Commun* 2022 Oct 26; 13(1): 6371.; <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33734-7>
44. Jannesar K, Abbaszadeh S, Malekinejad H, Soraya H. Cardioprotective effects of memantine in myocardial ischemia: Ex vivo and in vivo studies. *Eur J Pharmacol* 2020 Sep 5; 882: 173277. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173277>
45. Liu Y, Luo Z, Liao Z, et al. Effects of Excessive Activation of N-methyl-D-aspartic Acid Receptors in Neonatal Cardiac Mitochondrial Dysfunction Induced by Intrauterine Hypoxia. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 837142. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.837142>
46. Wyant GA, Yu W, Doulamis IIP, Nomoto RS, et al. Mitochondrial remodeling and ischemic protection by G protein-coupled receptor 35 agonists. *Science* 2022; 377(6606): 621–9. <https://doi.org/10.1126/science.abm1638>
47. Halmi D, Renáta Gáspár R, Kiricsi M, Igaz N, Csont T. The cytoprotective effect of kynurenic acid against simulated ischemia/reoxygenation-induced damage of cardiac cells Abstract book of Annual Meeting of the Hungarian Biochemical Society ISBN: 9786155270734 2022 Budapest, Magyarország: Diamond Congress Kft. (2022) p. 91

A kardiális miozinaktivátorok klinikai alkalmazhatósága a preklinikai vizsgálatok tükrében

Ráduly Arnold Péter^{1,2}, Sárkány Fruzsina¹, Kovács Máté Balázs¹, Juhász Béla³, Horváth Balázs⁴, Szentandrassy Norbert⁵, Nánási Péter Pál⁵, Édes István⁵, Csanádi Zoltán², Tóth Attila¹, Papp Zoltán¹, Priksz Dániel³, Borbély Attila^{1,2}

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai Intézet, Klinikai Fiziológiai Tanszék, Debrecen

²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai Intézet, Kardiológiai Tanszék, Debrecen

³Debreceni Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Debrecen

⁴Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Élettani Intézet, Debrecen

⁵Debreceni Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Fogorvosi Élettani és Gyógyászati nem önálló Tanszék, Debrecen



A szerző
video-összefoglalója

Levelezési cím:

Dr. Borbély Attila, Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai Intézet, Kardiológiai Tanszék, 4032 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22. E-mail: borbelya@med.unideb.hu

A csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFrEF) gyógyszeres kezelésében az utóbbi évtizedben jelentős fejlődés következett be. A kórkép patomechanizmusának középpontjában álló kontraktilis diszfunkciót közvetlenül javító, úgynevezett pozitív inotróp szerek azonban továbbra sem hoztak átütő sikert. Az ideális pozitív inotróp szer nem fokozza a myocardium energiaigényét és oxigénfelhasználását. Az eddig használt gyógyszerek sajnos maradéktalanul nem tudtak megfelelni ezeknek az elvárásoknak. Az aktin-miozin-interakció direkt modulálása miozinaktivátorokkal egy új terápiás célpont a kontrakciós erő fokozására, a korábbi szerekre jellemző káros mellékhatások nélkül. Klinikai vizsgálatokban az első ilyen gyógyszer, az omecamtiv-mecarbil (OM) – a III. fázis vizsgálatok kezdeti pozitív eredményei ellenére – megfelelő hatékonyság hiánya miatt mégsem került bevezetésre a klinikai gyakorlatba. Ezen vegyület alkalmazhatóságát korlátozó tényezőket számos preklinikai tanulmány vizsgálta. Az OM sikertelensége ugyanakkor egy új típusú miozinaktivátor, a danicamtiv kifejlesztését is potenciálta. A danicamtivvel kapcsolatos preklinikai és klinikai vizsgálatok jelenleg még korlátozott számban érhetőek el. Az eddigi eredmények biztatóbbak a danicamtivvel kapcsolatban, azonban ennek megerősítésére még számos vizsgálatra van szükség. Feltételezhetően mindkét gyógyszerjelölt jövőbeli alkalmazhatóságát diasztolés diszfunkciót okozó hatásuk korlátozhatja.

Kulcsszavak: miozinaktivátor, pozitív inotrópia, omecamtiv-mecarbil, danicamtiv, diasztolés diszfunkció

Clinical applications of cardiac myosin activators in the light of preclinical studies

There have been significant advances in the management of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) over the last decade. However, the so-called positive inotropic agents, which directly correct the contractile dysfunction at the heart of the pathomechanism of the disease, have still not been a resounding success. The ideal positive inotropic agent does not increase myocardial energy demand and oxygen consumption. Unfortunately, the drugs used so far have not fully met these requirements. Direct modulation of the actin-myosin interaction by myosin activators is a new therapeutic target to enhance contractile force without the adverse side effects typical of previous agents. In clinical trials, the first such drug, omecamtiv mecarbil (OM), has not been introduced into clinical practice due to lack of adequate efficacy, despite initial positive results in phase III trials. Several preclinical studies have investigated the limiting factors for the applicability of this compound. However, the failure of OM has also stimulated the development of a new type of myosin activator, danicamtiv. Preclinical and clinical studies on danicamtiv are currently limited. The results to date are more encouraging for danicamtiv, but many more studies are needed to confirm this. Presumably, the future applicability of both candidates may be limited by their adverse effects on diastolic function.

Keywords: myosin activators, positive inotropy omecamtiv mecarbil, danicamtiv, diastolic dysfunction

Bevezetés

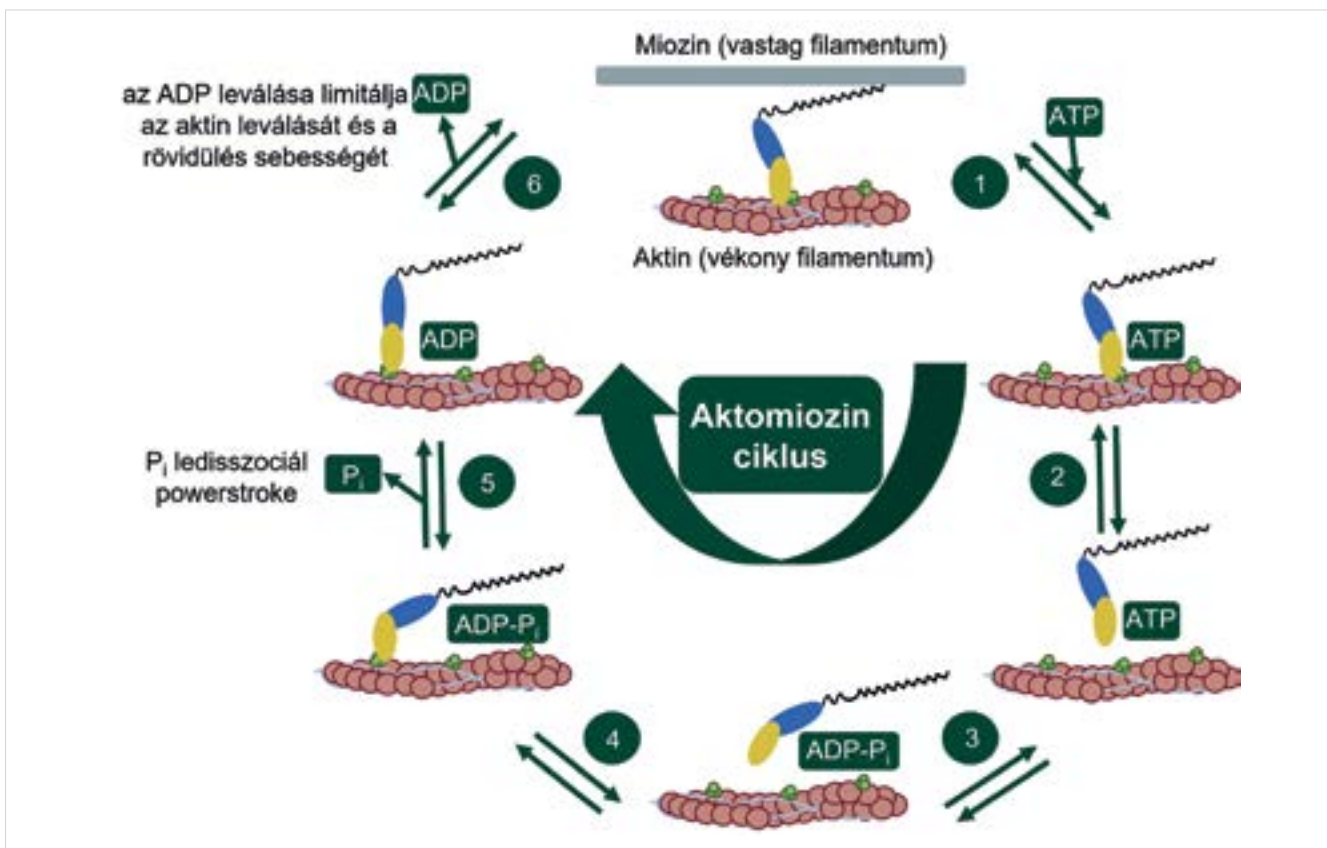
A mizonaktivátorok hatásmechanizmusa

A kontrakciók kialakításáért felelős molekuláris alapegységet, a szarkomert a vékony (aktin) és vastag (miozin) filamentumok együttese alkotja. A miozinmolekula felépítését tekintve két globuláris feji és egy farki részből áll. A miozin feji régiójának a kontrakcióban betöltött szerepe kiemelkedő fontosságú, ugyanis rajta található az aktin és adenosin-trifoszfát (ATP) kötőhely. A miozin ATPáz-aktivitással rendelkezik, így az ATP hidrolízisból nyert a kémiai energiát fizikai energiává képes alakítani (1. ábra) (1). Az omecamtiv-mecarbil (OM) és a danicamtiv, összefoglaló néven miozinaktivátorok, képesek a kardiális típusú miozin S1 régiójához kötődni és ezáltal fokozni az ATP hidrolizáló aktivitását, elősegítve ezzel az ADP és Pi képződését (2–4). A miozinfej allosztérikus aktivációja gyakorlatilag azt eredményezi, hogy az aktomiozin ciklus sebességmeghatározó lépése, a miozin-ADP komplex képződése és az anorganikus foszfát (Pi) disszociációja felgyorsul, elősegítve ezzel, hogy megnövekedjen az időegység alatt erőgenerálásra alkalmas miozinfejek száma. A folyamat végeredménye, hogy a szívizomsejt az energiaigény és oxigénfelhasználás fokozódása nélkül egy erőteljesebb

összehúzódást tud létrehozni, mivel a hatásmechanizusból adódóan ez nem befolyásolja kalciumszintet az szívizomsejten belül (4–7).

A miozinaktivátorok felfedezése, preklinikai és klinikai vizsgálatok Omecamtiv-mecarbil

A tumorelleses terápia fejlődése során nagy áteresztőképességű módszer segítségével olyan molekulákat kerestek, amelyek a sejtosztódásban szerepet játszó motoros funkciót ellátó fehérjéket, a kinezineket képesek gátolni. Azonban egy aktiváló molekulát sikerült azonosítani, amely további módosításaival hozták létre az OM-et (7–9). Ez a molekula már alkalmasnak bizonyult arra, hogy nemcsak *in vitro*, de *in vivo* vizsgálják a hatékonyságát. A preklinikai vizsgálatok során jó hatékonysággal fokozta a miozin-ATPáz aktivitását. Továbbá igazolták, hogy képes növelni a patkányból izolált szívizomsejtek kontrakciós erejét, a kontrakciós idő kisközü elnyújtása révén, mindezt a kalcium transziens befolyásolása nélkül (8–10). *In vivo* kísérletek során különböző szívélgtelenség állatmodellekben a BK-funkció javult az oxigénfelhasználás fokozódása nélkül (9).



1. ÁBRA. Az aktomiozin-ciklus és a miozinaktivátorok hatásmechanizmusa. Az omecamtiv-mecarbil (OM) és a danicamtiv, összefoglaló néven miozinaktivátorok, a kardiális típusú miozin S1 régiójához kötődnek és ezáltal fokozzák az ATP hidrolizáló aktivitását, az ADP és Pi képződését. A miozinfej allosztérikus aktivációja azt eredményezi, hogy az aktomiozin-ciklus sebességmeghatározó lépése, a miozin-ADP komplex képződése és az anorganikus foszfát (Pi) disszociációja (5-ös lépés) felgyorsul, ezáltal megnövekszik az erőgenerálásra alkalmas miozinfejek száma. (Day et al. 2022. alapján saját ábra)

A preklinikai vizsgálatok eredményeinek köszönhetően a gyógyszerjelölt eljutott a klinikai fázisig. Az első dóziskereső klinikai vizsgálat, illetve az ATOMIC-HF-vizsgálat során iv. OM-kezelést hasonlítottak össze placeboval. Később a COSMIC-HF-vizsgálat során per os kezelést alkalmaztak (11–14). A fenti vizsgálatokba döntően 40% alatti ejekciós frakcióval (EF) rendelkező HFrEF-betegeket vontak be. OM hatására a bal kamrai szisztolés funkció javult, jelentős megnyúlt a szisztolés ejekciós idő (SET), ugyanakkor a szer jól tolerálhatónak és biztonságosnak bizonyult. Adverz események esetében nem találtak különbséget az OM-kezelt és a placebocsoport között, habár a TnI-szintekben kismértékű növekedés volt megfigyelhető, amely nem mutatott összefüggést az alkalmazott OM-dózissal az ATOMIC-HF-vizsgálat során. A GALACTIC-HF III. fázis klinikai vizsgálat során az elsődleges összetett végpont előfordulása, azaz a CV-halálozás vagy SzE miatti esemény (hospitalizáció vagy sürgős vizit) az OM-mel kezelt betegekben szignifikánsan alacsonyabb volt a placebocsoportéhoz képest. A kompozit végpont összetevőit külön vizsgálva, a CV okból bekövetkező halálozás tekintetében nem volt szignifikáns különbség, azonban a szívelégtelenség miatti események tekintetében jelentős csökkenés volt megfigyelhető az OM-csoportban. Továbbá kismértékű, de nem szignifikáns növekedést figyeltek meg a szérum TnI-szintben és jelentősen csökkent az NT-proBNP-szint is OM-mel kezelt betegek esetében (15, 16). Fontos továbbá kiemelni, hogy ezen vizsgálatok során az OM diasztolés funkcióra kifejtett hatását kevésbé vizsgálták. Egyedül a COSMIC-HF-vizsgálatnak született egy post hoc analízise, amelyben az IVRT jelentős megnyúlását mutatták ki (14).

Danicamtiv

Feltételezhetően az OM-mel végzett klinikai vizsgálatok bizonytalan eredményei ösztönözték a kutatókat egy új direkt miozinaktivátor, a danicamtiv kifejlesztésére. Az OM-hez hasonlóan a danicamtiv is felgyorsítja a tisztított humán S1 miozinmolekulák ATPáz aktivitásának sebességét *in vitro*, és növeli a SET-et, javítja a BKEF-et, valamint a bal pitvari szisztolés funkciót HFrEF *in vivo* kísérleti kutyamodelljében. Az I. fázis klinikai vizsgálat során igazolták a danicamtiv biztonságosságát, amely eredmények alapján megtervezték és elvégezték a dóziseszkálációs vizsgálatokat HFrEF-betegekben, ahol a BK szisztolés funkció javulása mellett átmeneti tünetmentes troponin plazmakoncentráció-emelkedést tapasztaltak a betegek 23%-ánál. Egy nemrég mesterséges szívizomszöveten végzett preklinikai vizsgálatban az danicamtiv alkalmazásakor az OM-hez képest egy szélesebb terápiás tartomány, nagyobb kontraktilis funkciót javító és kedvezőbb luzitrop hatás volt megfigyelhető (4, 17–19). A danicamtivval kapcsolatos preklinikai vizsgálatok korlátozottan érhetőek az irodalomban.

Az OM-mel végzett összehasonlító preklinikai *in vitro* vizsgálataink

Célkitűzés és módszerek

In vitro vizsgálatunk céljával tűztük ki, hogy megvizsgáljuk az OM kontrakciókra és kalciumtranziesekre kifejtett hatását kutyából enzimatikusan izolált, intakt membránrendszerrel rendelkező bal kamrai (BK-i) szívizomsejteken. Komparátor vegyületként a TnC kalciumaffinitását fokozó levosimendant (Levo) és egy korábbi, szintén aktomiozinciklust befolyásoló gyógyszerjelöltet, az EMD 53998 (EMD)-t használtuk. A szívizomsejteket intracelluláris Ca^{2+} -szintjét Fura-2 AM Ca^{2+} -érzékeny ratiometrikus fluoreszcens festékkel vizsgáltuk. A kísérleti protokoll a következő volt: szobahőmérsékleten a szívizomsejteket 0,1 Hz-en legalább 2-3 percig stimuláltuk, hogy minden kísérlet elején elérjünk egy állandósult „steady-state” állapotot. Az egyes kísérletben alkalmazott gyógyszerekkel, OM-mel (0,03 μ M, 0,1 μ M, 0,3 μ M vagy 1 μ M végkoncentrációban), Levo-val (1 μ M) vagy EMD-vel (1 μ M) 5-8 percig inkubáltuk a sejteket, majd ismételt téringlerléseket kezdtünk és rögzítettük a kontrakciókat és a Fura-2 arány változásait (6, 20–22).

Eredmények

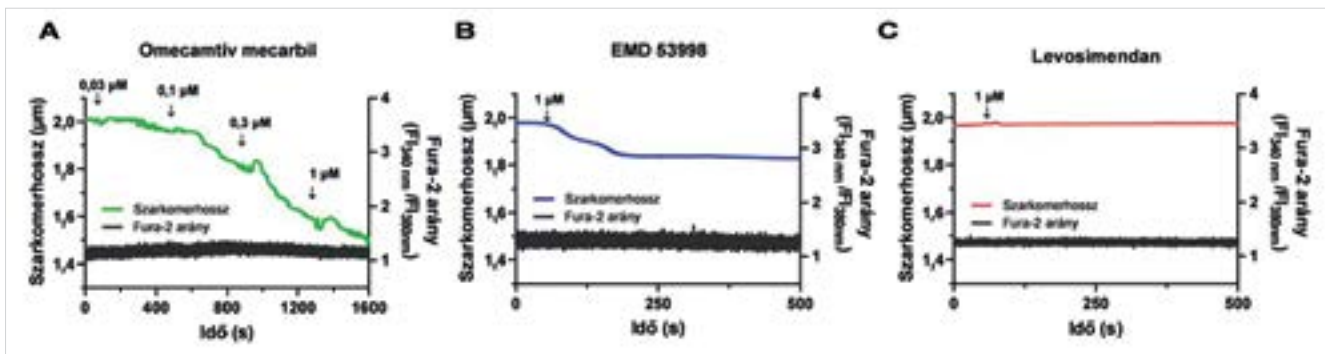
Az OM a kalciumtranzienst megváltoztatásánélkül csökkenti a nyugalmi szarkomerhosszt

Az OM-mel történő kumulatív, stimulus nélküli kezelés hatására a szívizomsejtek nyugalmi szarkomerhossza (RSL) növekvő OM-koncentrációk hatására jelentős mértékben csökkent. Az 1 μ M EMD-kezelés hatására az OM-hez hasonlóan a nyugalmi SL szignifikáns csökkent, míg a Levo nem volt hatással erre a paraméterre. Az IC nyugalmi Ca^{2+} -koncentráció változatlan maradt mind az OM, EMD vagy Levo-kezelések során (2. ábra).

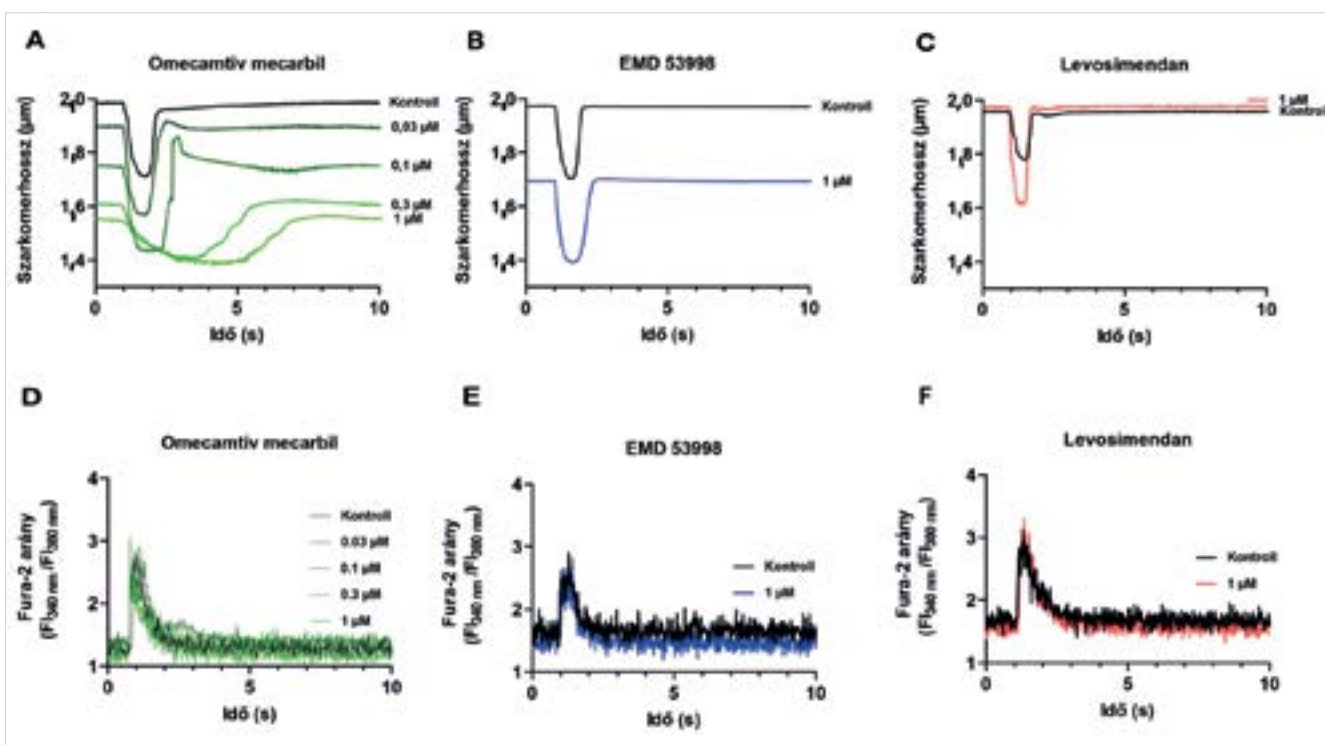
Az OM megváltoztatja a szívizomsejtek kinetikai tulajdonságait *in vitro*

A szisztolés SL szignifikánsan csökkent 0,03 μ M, 0,01 μ M, 0,3 μ M és 1 μ M OM-koncentrációk alkalmazásakor téringlerlést követően. Az OM-hez hasonlóan az EMD és Levo is jelentősen csökkentette a szisztolés SL-t. Az OM növelte a frakcionális szarkomerhossz-rövidülést (FSL) 0,03 μ M-os koncentrációban, de magasabb gyógyszer-koncentrációknál nem volt rá jelentős hatással, míg 1 μ M-os koncentrációban az EMD és a Levo is szignifikánsan növelte ezt a paramétert. A Ca^{2+} -tranziensek amplitúdóit egyik alkalmazott gyógyszer sem befolyásolta (3. ábra).

Az OM-koncentráció növekedésével a kontrakciós idő progresszív megnyúlása volt megfigyelhető, míg az EMD és a Levo nem befolyásolta azt. Növekvő OM-koncentrációkkal (0,03 μ M, 0,1 μ M, 0,3 μ M és 1 μ M) a kontraktilis válaszok, a kontrakciók és a relaxációk sebességének jelentős fokú lassulása volt megfigyelhető. Az OM-mel és az EMD-vel ellentétben a Levo növelte



2. ÁBRA. Az omecamtiv-mecarbil (OM), levosimendan és EMD-53998 hatása a nyugalmi szarkomerhosszra. Az OM stimulus hiányában is dóziszfüggően csökkentette a nyugalmi szarkomerhosszt, akárcsak az EMD-53998, míg a levosimendan nem befolyásolta azt. Az intracelluláris kalciumszintet tükröző Fura-2 arány mindvégig változatlan maradt.



3. ÁBRA. Az omecamtiv-mecarbil (OM), levosimendan és EMD 53998 kezelés során regisztrált reprezentatív kontrakciók és kalciumtranziensek. Az OM-et (A) különböző koncentrációkban (0,03 μM, 0,1 μM, 0,3 μM, 1 μM) adtuk a szívizomsejtekhez. Az egyensúlyi állapot elérését (5-8 perc) követően a kontraktilis paramétereket rögzítettük. Az EMD-t (B) és a Levo-t (C) 1 μM-os koncentrációban alkalmaztuk. Az intracelluláris Ca²⁺-tranziensek (D-F) a kezelések előtt és után (a jelzett gyógyszer-koncentrációk mellett) követtük nyomon. Reprezentatív eredmények az OM (A, D), az EMD (B, E) és a Levo (C, F) jelenlétében

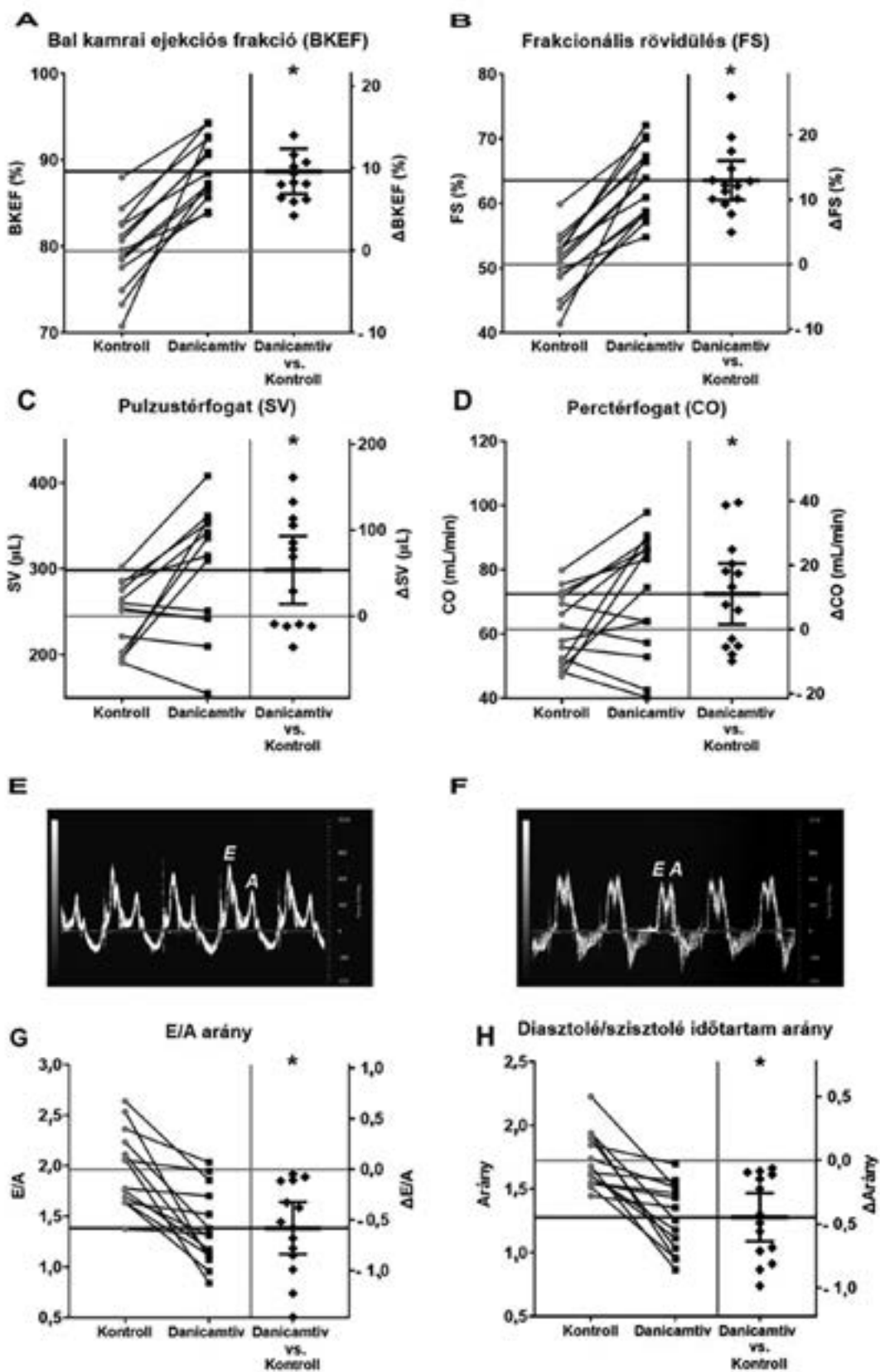
mind az összehúzódások, mind a relaxációk kinetikáját. A Ca²⁺-tranziensek időtartamát, az IC Ca²⁺-tranziensek felfutásainak és lecsengésének kinetikáját egyik gyógyszeres kezelés sem befolyásolta (2. ábra).

Danicamtivval végzett preklinikai *in vivo* vizsgálataink

Célkitűzés és módszerek

Az új típusú miozinaktivátorral, a danicamtivval kapcsolatban az ismereteink korlátozottak, kevés preklini-

kai adat áll rendelkezésre, amely részletesen vizsgálja a szer szisztolés, diasztolés funkcióra kifejtett hatását. *In vivo* vizsgálataink során célul tűztük ki, hogy echokardiográfia segítségével jellemezzük a szer hatását. A kísérleteket 8-12 hetes felnőtt Sprague–Dawley-patkányokon (n=14) végeztük. Az echokardiográfia során három elvezetéses EKG-rögzítés és monitorizálás történt. A danicamtivot iv. 2 mg/kg dózisban, egyszeri bólusban adtuk be az előzőleg kanulált farokvénába. Transthoracalis echokardiográfiát végeztünk kezelés előtt, illetve után. Az adatgyűjtést B-, 2D-, M- és Doppler-módban



4. ÁBRA. A danicamtiv hatására javul a bal kamra szisztolés funkciója, azonban diasztolés diszfunkció alakul ki. Danicamtivkezelés hatására jelentős javulást tapasztaltunk az ejekciós frakció, frakcionális rövidülés, pulzustérfogat és perc-térfogat esetében (A–D). Reprezentatív transmitralis beáramlási görbéken (E, F) jól látható az E/A arány megváltozása (G). A kezelés hatására a szisztolé ideje megnyúlik, a diasztolé ideje rövidül, a kettő aránya felborul (H).

1. TÁBLÁZAT. Az echokardiográfiával és elektrokardiográfiával mért paraméterek változásai danicamtivkezelés hatására

Paraméterek	Kontroll (n=14)	Danicamtiv (n=14)	p-érték (kontroll vs. danicamtiv)
<i>Echokardiográfia</i>			
BK végdiasztolés átmérő (mm)	7,56±0,12	7,74±0,26	0,450
BK végdiasztolés átmérő (mm)	3,76±0,11	2,93±0,17	<0,001
Szisztolés időtartama (ms)	88,6±1,83	106±3,30	<0,001
Diasztolés időtartama (ms)	152±4,18	133±4,66	0,008
Szisztolés ejekciós idő (ms)	72,3±1,52	87,1±3,05	<0,001
Globális longitudinális strain (%)	-24,2±1,28	-33,3±1,45	<0,001
Globális cirkumferenciális strain (%)	-54,6±3,28	-59,3±3,36	0,015
Radiális szisztolés csúcssebesség (cm/s)	3,51±0,13	2,67±0,17	<0,001
Transzmitrális E hullám sebesség (mm/s)	721±11,9	646±29,1	0,013
Transzmitrális A hullám sebessége (mm/s)	379±19,0	507±37,8	0,178
Pulmonalis véna pitvari reverz áramlási sebessége (mm/s)	136,7±11,4	201,1±24,9	0,008
Pulmonalis véna pitvari reverz áramlási időtartama (ms)	20,27±0,77	28,10±2,24	0,004
Mitrális E hullám lassulási idő (ms)	57,57±2,53	51,09±2,63	0,134
Mitrális billentyű szeptális e' (mm/s)	40,47±2,44	36,36±2,36	0,051
Mitrális billentyű szeptális a' (mms/s)	35,21±1,74	42,24±2,27	0,070
Mitrális billentyű szeptális e'/a'	1,21±0,11	0,874±0,10	0,014
Tei index	0,60±0,04	0,50±0,03	<0,001
E/e' arány	18,79±1,31	19,53±1,69	0,549
Izovolumetrikus összehúzódási idő (ms)	14,50±0,53	14,50±0,91	0,999
Izovolumetrikus relaxációs idő (ms)	27,79±1,77	28,71±2,22	0,450
<i>Elektrokardiográfia</i>			
Szívfrekvencia (bpm)	251±15	249±14	0,715
PQ-intervallum (ms)	48±4	51±4	0,245
QRS-időtartam (ms)	17±3	17±2	0,869
QT-intervallum (ms)	42±2	42±1	0,577
T-hullám amplitúdó (mV)	0,13±0,02	0,13±0,03	0,477

végeztük, parasternalis hosszú- és rövidtengelyű (PS-LAX és PSAX), valamint suprasternalis (SST) és csúcsi 4 üregű (A4C) nézetekből. Vizsgáltuk a BK-i dimenziókat (EDD, ESD), BK szisztolés funkciót jellemző paramétereket (EF, FS, SV, CO, GLS, GCS), a szív ciklus egyes időtartamait (diasztolés és szisztolés időtartama, SET, IVCT, IVRT) és a diasztolés funkciót (E, A, e', a') jellemző paramétereket (23–27).

Eredmények

Danicamtiv jelentősen javítja a szisztolés funkciót

Danicamtiv iv. beadása után a BK-i ESD jelentős csökkenését tapasztaltuk, azonban a BK-i EDD nem változott. A releváns BK-i kontraktilis paraméterek, beleértve az BKEF-t, FS-t és az SV-t szignifikánsan javultak a danicamtivkezelést követően. Emellett a CO is jelentősen nőtt, ami alátámasztja a gyógyszerjelölt pozitív inotróp hatását (4. ábra). A danicamtiv hatását a szív-izom-összehúzódás dinamikájára strain-echokardio-

gráfia segítségével részletesebben is megvizsgáltuk. A BK-i radiális szisztolés csúcssebesség szignifikáns csökkenése volt megfigyelhető. A danicamtivkezelés hatására azonban, mind a globális longitudinális strain, mind a globális cirkumferenciális strain-paraméterek szignifikánsan csökkentek, ami a BK szisztolés funkció javulására utal (1. táblázat). A danicamtivkezelések során kialakult aorta- vagy pulmonalis artériás átlag- és csúcssebességekben, illetve átlag- és csúcsgradiensekben nem volt szignifikáns változás.

A danicamtiv diasztolés diszfunkciót okoz és rövidíti a diasztolés időtartamát

A danicamtiv szív ciklus különböző időtartamaira kifejtett hatását is megvizsgáltuk, amely során mind a szisztolés időtartama, mind a SET szignifikáns megnyúlását tapasztaltuk. Az echokardiográfiával mért paramétereiből kalkulált diasztolés időtartam szignifikánsan csökkent, amit a diasztolés és a szisztolés időtartam arányának jelentős csökkenése kísért (1. táblázat, 4. ábra). A danicamtiv hatására a korai (E) transmitralis

beáramlási sebesség szignifikánsan csökkent, a késői (A) transmitralis beáramlási sebesség pedig jelentősen növekedett. Az E/A arány ennek megfelelően jelentősen csökkent, amely a BK-i töltőnyomás emelkedését jelezheti. A szöveti doppler (TDI) sebességek a mitrális E- és A-hullám sebességéhez hasonlóan változtak. A TDI e'/a' arány változásai tovább erősítik a danicamtiv beadásakor megváltozott mitralis beáramlási mintázatot. Mindazonáltal az izovolumetriás relaxációs idő (IVRT) ezzel egy időben változatlan maradt. Ezen túlmenően a pulmonalis véna pitvari reverz áramlási sebességének és az áramlás időtartamának jelentős növekedése volt megfigyelhető, ami a BK diasztolés funkciójának romlását és a bal pitvar kontrakció erősségének fokozódását jelezheti. Továbbá, a folyamatos EKG-monitorizálás során igazoltuk, hogy a szívfrekvencia változatlan marad, és kóros EKG-eltérést nem találtunk (1. táblázat).

Megbeszélés

Eredményeink alapján az OM pozitív inotróp hatásának hátterében elsősorban az összehúzódások idejének megnyúlása, nem pedig a kinetikai paraméterek gyorsulása, vagy a frakcionált szarkomerhossz-rövidülés növekedése áll. Az OM alacsony (diasztolés) IC Ca^{2+} -koncentráció esetén a szívizomsejtek SL-csökkenését idézte elő téringerlés hiányában is. A SL-csökkenés mértéke hasonló volt téringerlést követően a stimulált szívizomsejtekben mérhető diasztolés SL-hez, ami arra utal, hogy az aktin-miozin kölcsönhatás OM-függő aktiválásához nem volt szükség Ca^{2+} -ra. Ezek az eredmények összhangban vannak a patkány permeabilizált szívizomsejtekben diasztolés Ca^{2+} -szintek mellett megfigyelt izometrikus erőfokozódással (2). Az OM-hez hasonlóan az EMD is csökkentette a nyugalmi SL-t, ami hasonlóságot mutat a két szer esetében (28, 29). Vizsgálatunkból az is tisztán látható, hogy a diasztolés és szisztolés SL-ek, valamint a kontrakciós időtartamok csökkenése szorosan összefügg az OM koncentrációjával. A diasztolés SL csökkenése felelős azért, hogy magasabb OM-koncentrációk esetében az FSL nem mutatott jelentős növekedést annak ellenére, hogy a szisztolés SL-ek jelentősen csökkentek, vagyis a nyugalmi SL-csökkenés gátat szab az FSL növekedésének. A szívizomsejtek összehúzódásainak időtartama majdnem hatszorosára nőtt magas OM-koncentráció mellett, ami – a vékony filamentumok inaktiválódásának késleltetése és az erősen kötődő keresztidák számának növekedése miatt – a kontraktilis rendszer elhúzódó aktiválódására utal. Jelen vizsgálatban az OM hatására az intakt szívizomsejtek relaxációja jelentősen csökkent, különösen magasabb (0,3 és 1 μM) koncentrációknál: az EMD vagy a Levo ugyanakkor ezt a paramétert csak kismértékben befolyásolta. Ez összhangban van korábbi vizsgálatunk eredményével, amely során az OM jelentősen megnyújtotta a per-

meabilizált patkány szívizomsejtek relaxációját és megnövelte Ca^{2+} -független passzív erejüket.

In vivo tanulmányunkban átfogó echokardiográfias elemzéssel kimutattuk, hogy patkányszívvekben a danicamtiv jelentős hatást gyakorol mind a szisztolés, mind a diasztolés funkcióra. A fenti adatok és a szív S1 miozinján OM és danicamtiv alkalmazásával végzett preklinikai vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy a miozin ATPáz sebességét még diasztolés Ca^{2+} -szint mellett is növelik a direkt miozinaktivátorok (4, 20, 31). A BK-i kontraktilitást jellemző paraméterek közül danicamtiv hatására jelentősen javult az EF és az FS, továbbá a non-invazívan meghatározott SV és a CO is. Ellentétben az OM-mel, amely humán alkalmazás során az EDD-t és az ESD-t is csökkentette, a danicamtiv csak az ESD-t csökkentette, az EDD-t érdemben nem befolyásolta (4, 9, 32). Ezek az eredmények összhangban vannak a szívelégtelen kutyákon végzett preklinikai adatokkal, és részben egy 2.A fázis klinikai vizsgálat eredményeivel is, ahol az EDD kevésbé tűnt érzékenynek a danicamtivra, mint az ESD. Egy nemrégiben humán mesterséges szívizomszöveten a danicamtiv és az OM hatásait összehasonlító vizsgálatban a danicamtiv hatására a szisztolés funkciót jellemző paraméterekben kifejezettebb javulás volt megfigyelhető a relaxációhoz képest (19). A megnövekedett BK-i töltőnyomást köztudottan a pitvari kontraktilis funkció növekedése kompenzálja. A danicamtiv esetében ezt a jelenséget jól tükrözte a transmitralis A-hullám jelentős növekedése, az E-hullám, az E/A arány, valamint a szöveti dopplerrel mért e'/a' arány is jelentős mértékű csökkenése.

Következtetések

Összességében elmondható, hogy az OM és a danicamtiv szívre gyakorolt hatásai hasonlóak: mindkét vegyület javítja a bal kamra szisztolés funkcióját, ugyanakkor alkalmazásuk során diasztolés diszfunkció kialakulásával is számolnunk kell. A danicamtiv OM-mel szembeni előnye, hogy nem befolyásolja az IVRT-t és a IVCT-t, valamint nem változtatja meg az EDD-t sem.

A danicamtiv az OM-hez hasonlóan a Ca^{2+} -homeosztázis befolyásolása nélkül javítja a BK-i szisztolés funkciót. Vizsgálatunk során pitvari aritmia, malignus kamrai ritmuszavar, vagy vezetési zavar megjelenését nem tapasztaltuk, amely szintén támogatja azt a tényt, hogy a danicamtiv független a konvencionális pozitív inotróp szerekre jellemző mellékhatásoktól. Fontos megjegyezni, hogy kutatócsoportunk egy korábbi *in vivo* vizsgálata során, ahol szintén egészséges patkányokon alkalmaztunk OM-kezelést, egy úgynevezett alternáló elektromechanikus jelenség alakult ki, amelyet a danicamtiv esetében nem tapasztaltunk. Bár a danicamtiv is befolyásolja a BK-i diasztolés funkciót, ez a hatás kevésbé szembetűnő, mint az OM alkalmazása-

kor. Ez a különbség bizonyos mértékig összefügghet a danicamtiv által kiváltott pitvari kontraktilitás fokozódásával. Ezenkívül a diasztolés diszfunkció osztályhatásként jelenik meg a direkt miozinaktivátorok alkalmazása során. Eredményeink alapján a danicamtivval kezelt betegeknél nagy figyelmet kell fordítani a BK diasztolés funkciójának rendszeres ellenőrzésére.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését a GINOP-2.3.2-15-2016-00043. számú, „Szív- és érkeletési kiválóságközpont (IRONHEART)” című projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg és TKP2020-NKA-04- Járműipar, Inzulinrezisztencia, Űrkutatás (DE-SPACE) támogatta.

„A Kulturális és Innovációs Minisztérium ÚNKP-23-3-ii-de-183 kódszámú új nemzeti kiválóság programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.”

Irodalom

- Katz AM, Lorell BH. Regulation of cardiac contraction and relaxation. *Circulation* 2000; 102: IV69–74. https://doi.org/10.1161/01.cir.102.suppl_4.iv-69.
- Nagy L, Kovács Á, Bódi B, et al. The novel cardiac myosin activator omecamtiv mecarbil increases the calcium sensitivity of force production in isolated cardiomyocytes and skeletal muscle fibres of the rat. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 4506–18. <https://doi.org/10.1111/bph.13235>
- Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2021; 384: 105–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025797>. Epub 2020 Nov 13.
- Voors AA, Tamby J-F, Cleland JG, Koren M, Forgosh L et al. Effects of danicamtiv, a novel cardiac myosin activator, in heart failure with reduced ejection fraction: experimental data and clinical results from a phase 2a trial. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 1649–58. <https://doi.org/10.1002/ehf.1933>
- Kooiker KB, Mohran S, Turner KL, et al. Danicamtiv increases myosin recruitment and alters the chemomechanical cross bridge cycle in cardiac muscle. *bioRxiv*: the preprint server for biology. United States; 2023. <https://doi.org/10.1101/2023.01.31.526380>
- Horváth B, Szentandrassy N, Veress R, et al. Frequency-dependent effects of omecamtiv mecarbil on cell shortening of isolated canine ventricular cardiomyocytes. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2017; 390: 1239–46. <https://doi.org/10.1007/s00210-017-1422-z>
- Morgan BP, Muci A, Lu P, et al. Discovery of Omecamtiv Mecarbil the First, Selective, Small Molecule Activator of Cardiac Myosin. *ACS Med Chem Lett* 2010; 472–7. <https://doi.org/10.1021/ml100138q>
- Malik FI, Hartman JJ, Elias KA, et al. Cardiac myosin activation: a potential therapeutic approach for systolic heart failure. *Science* 2011; 331: 1439–43. <https://doi.org/10.1126/science.1200113>
- Shen Y-T, Malik FI, Zhao X, et al. Improvement of cardiac function by a cardiac Myosin activator in conscious dogs with systolic heart failure. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 522–7. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930321>
- Fearnley CJ, Roderick HL, Bootman MD. Calcium signaling in cardiac myocytes. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011; 3(11): a004242. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004242>
- Teerlink JR, Clarke CP, Saikali KG, Lee JH, Chen MM, Escandon RD, et al. Dose-dependent augmentation of cardiac systolic function with the selective cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil: a first-in-man study. *Lancet* 2011; 378: 667–75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61219-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61219-1)
- Greenberg BH, Chou W, Saikali KG, et al. Safety and tolerability of omecamtiv mecarbil during exercise in patients with ischemic cardiomyopathy and angina. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 22–9. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.07.009>
- Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJV, et al. Acute Treatment with Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure: The ATOMIC-AHF Study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1444–55. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.031>
- Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ V, et al. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 388(10062): 2895–903. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32049-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32049-9)
- Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Omecamtiv Mecarbil in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Rationale and Design of GALACTIC-HF. *JACC Heart Fail* 2020; 8: 329–40. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.12.001>
- Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Effect of Ejection Fraction on Clinical Outcomes in Patients Treated With Omecamtiv Mecarbil in GALACTIC-HF. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 97–108. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.065>
- Tamby JF, Fang L, Lickliter J, et al. MYK-491, a Novel Cardiac Myosin Activator, Increases Cardiac Contractility in Healthy Volunteers (Abstract 60668). *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 423.
- Grillo MP, Markova S, Evanchik M, et al. Preclinical in vitro and in vivo pharmacokinetic properties of danicamtiv, a new targeted myosin activator for the treatment of dilated cardiomyopathy. *Xenobiotica*; the fate of foreign compounds in biological systems 2021; 51: 222–38. <https://doi.org/10.1080/00498254.2020.1839982>
- Shen S, Sewanan LR, Jacoby DL, et al. Danicamtiv Enhances Systolic Function and Frank-Starling Behavior at Minimal Diastolic Cost in Engineered Human Myocardium. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e020860. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.020860>
- Horváth B, Váczki K, Hegyi B, et al. Sarcolemmal Ca(2+)-entry through L-type Ca(2+) channels controls the profile of Ca(2+)-activated Cl(-) current in canine ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2016; 97: 125–39. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.05.006>
- Hegyi B, Horváth B, Váczki K, et al. Ca(2+)-activated Cl(-) current is antiarrhythmic by reducing both spatial and temporal heterogeneity of cardiac repolarization. *J Mol Cell Cardiol* 2017; 109: 27–37. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2017.06.014>
- Andrei SR, Ghosh M, Sinharoy P, et al. TRPA1 ion channel stimulation enhances cardiomyocyte contractile function via a CaMKII-dependent pathway. *Channels* 2017; 11: 587–603. <https://doi.org/10.1080/19336950.2017.1365206>
- Zacchigna S, Paldino A, Falcão-Pires I, et al. Towards standardization of echocardiography for the evaluation of left ventricular function in adult rodents: a position paper of the ESC Working Group on Myocardial Function. *Cardiovasc Res* 2021; 117: 43–59. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa110>
- Moran C, Thomson A. Preclinical Ultrasound Imaging – A Review of Techniques and Imaging Applications. *Front Phys* 2020; 8: 124. <https://doi.org/10.3390/ijms24043812>
- Stokke TM, Hasselberg NE, Smedsrud MK, et al. Geometry as a Confounder When Assessing Ventricular Systolic Function: Comparison Between Ejection Fraction and Strain. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 942–54. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.046>
- Beyhoff N, Brix S, Betz IR, et al. Application of Speckle; Tracking Echocardiography in an Experimental Model of Isolated Subendocardial Damage. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; 30: 1239; 1250. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.08.006>
- Hein SJ, Lehmann LH, Kossack M, et al. Advanced echocardiography in adult zebrafish reveals delayed recovery of heart function after myocardial cryoinjury. *PLoS one* 2015; 10(4): e0122665. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122665>
- Beier N, Harting J, Jonas R, et al. The novel cardiotonic agent EMD 53 998 is a potent “calcium sensitizer”. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18: 17–27. <https://doi.org/10.1097/00005344-199107000-00004>
- Ferroni C, Hano O, Ventura C, et al. A novel positive inotropic substance enhances contractility without increasing the Ca²⁺ transient in rat myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1991; 23(3): 325–31. [https://doi.org/10.1016/0022-2828\(91\)90068-w](https://doi.org/10.1016/0022-2828(91)90068-w)
- Olivetto I, Oreziak A, Barriales, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLO-RER-HCM): a randomised, double; blind, placebo; controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 396: 759–69. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31792-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31792-X)
- Fülöp GA, Oláh A, Csipo T, et al. Omecamtiv mecarbil evokes diastolic dysfunction and leads to periodic electromechanical alternans. *Basic Res Cardiol* 2021; 116(1): 24. <https://doi.org/10.1007/s00395-021-00866-8>
- Cleland JGF, Teerlink JR, Senior R, et al. The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind, placebo; controlled, crossover, dose; ranging phase 2 trial. *Lancet* 2011; 378(9792): 676–83. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61126-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61126-4)

A rendszeres testedzés hatására kialakuló kardiális változások dinamikája

Oláh Attila, Sayour Alex Ali, Ruppert Mihály, Barta Bálint András,
Bottlik Olívia, Merkely Béla, Kovács Attila, Radovits Tamás



A szerző
video-összefoglalója

Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Oláh Attila, PhD, Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika
1122 Budapest, Városmajor utca 68. E-mail: o.attilio@gmail.com

A rendszeres, intenzív fizikai aktivitás hatásait a sportkardiológia számos kutatása tanulmányozta: mind a kardiovaszkuláris prevencióban betöltött szerepét, mind az éltsportolók esetén a testedzés kiváltotta miokardiális hipertrofiát, a sportszívet részletesen jellemzi az irodalom. Ebben a rövid áttekintésben összefoglaljuk a hosszú távú, rendszeres edzés által kiváltott kardiális adaptáció kialakulásának, és a sportolás felfüggesztése utáni visszafejlődésének ütemét, a szakirodalomban leginkább leírt három fő aspektus (morfológia, funkció, elektromos tulajdonságok) figyelembe vételével.

Míg a legtöbb sportkardiológiai tanulmány egészséges kontrollokhoz hasonlította az éltsportolók adatait egy adott időpontban, mi az utánkövetéses (longitudinális) eredményekre fókuszáltunk, amelyek alapját a sportolók rendszeres edzés és/vagy az edzés felfüggesztése előtti, saját adatai képezték. Az intenzív fizikai edzés már körülbelül 2 hét után szignifikáns kardiális funkcionális javulást váltott ki, míg a sinus bradycardia és bal kamrai hipertrofia első jelei általában 2 hónap edzés után mutatkoztak. Ezen változások hasonló tendenciáját korábbi kisállatmodelles kísérletek során is megfigyelték. Mind a humán, mind a kísérletes eredmények szerint az edzés felfüggesztését gyors morfológiai, funkcionális és elektromos regresszió követi.

Az eredmények arra utalnak, hogy az edzés kiváltotta kardiális funkcionális javulás (korai diasztolés funkció, maximális oxigénfelvétel) korábban megjelenik, mint a morfológiai és elektromos változások. Az eredmények azt sugallják, hogy a kardiális funkcionális javulás lehet a sport elsődleges következménye, míg a morfológiai és elektromos változások a szív és a szisztémás keringés rendszeres hemodinamikai terhelésének másodlagos következményei lehetnek. Az edzés okozta eltérések a kialakulásukhoz képest gyorsabb ütemben fejlődnek vissza.

Kulcsszavak: edzés kiváltotta miokardiális hipertrofia, sportszív, edzésfelfüggesztés, kifejlődés, fiziológiás hipertrofia

Dynamics of exercise training and detraining induced cardiac adaptations

The effect of intense, regular physical activity has been provided by numerous studies in sports cardiology: both its role in the cardiovascular prevention, as well as exercise-induced cardiac hypertrophy in elite athletes have already been well characterized. In this review, we would point out and summarize the rate of development and regression of the cardiac adaptations induced by long-term, regular exercise training and its cessation, focusing on three main aspects of cardiac remodeling.

While most of the cross-sectional investigations in sports cardiology compared elite athletes to healthy individuals, we focused on longitudinal follow-up investigations those also have initial data before regular exercise program and/or detraining period. Intensified exercise training induces significant improvement in functional capacity only after approximately 2 weeks, while the first marked alterations in sinus bradycardia and left ventricular hypertrophy have been observed after 2 months of regular physical activity. Comparable alterations has been observed in animal studies, with some earlier observation of morphological alterations. Both human and experimental evidences suggest rapid cardiac morphological, functional and electrical regression after the cessation of exercise training (detraining).

These data imply that regular exercise-associated cardiac functional improvement (early diastolic function, maximal oxygen uptake) develops earlier than the morphological and electrical remodeling. The improved functional capacity might be the primary alteration while the morphological and electrical adaptations might be a secondary consequence resulted by the long-term regular cardiovascular hemodynamic overload. The reversion of exercise-induced changes looks to be an accelerated, rapid regression compared to the development phase.

Keywords: exercise-induced myocardial hypertrophy, athlete's heart, detraining, development, physiological hypertrophy

Ezen összefoglaló cikk készült „Oláh A, et al. Dynamics of exercise training and detraining induced cardiac adaptations. *Current Opinion in Physiology* 2023; 33: 100657.” cikke alapján a kiadó írásbeli engedélyével.

A kézirat 2023. 07. 17-én érkezett a szerkesztőségbe, 2023. 08. 03-án került elfogadásra.

Bevezetés

A testmozgás különböző szervekre, különösen a szívre és artériákra gyakorolt pozitív hatásait számos klinikai és kísérletes tanulmány támasztja alá (1, 2). A rendszeres, intenzív edzés okozta tranzienst terhelés stimulálja a kardiovaszkuláris rendszert, a szív és az erek komplex adaptív válaszreakcióját váltja ki. A sportszív a myocardium kiegyensúlyozott megnagyobbodásával (hipertrófia) az azt kísérő „szupernormális” funkcionális paraméterekkel és elektromos változásokkal, például a csökkent nyugalmi szívfrekvenciával jellemezhető (3). Az említett eltérések nagyobb verővolumen és perctérfogat elérését teszik lehetővé fizikai terhelés során. A myocardium hipertrófiájának mintázata számos tényező függvénye, amelyek közül a hemodinamikai terhelés típusának kiemelt jelentősége van (4, 5). Az állóképességi edzés (amely főként volumenterheléssel jár), a bal kamra üregének és falvastagságának arányos növekedését idézi elő, megtartott a relatív falvastagság-értékkel jellemezhető. Az erőnléti sportolók szívében (a nyomásterhelés hatására) ezzel szemben leginkább az abszolút és relatív falvastagság növekedése figyelhető meg. A kardiális remodelláció mintázatát egyéb faktorok is meghatározzák, többek között a sportot végző illető kora, neme, illetve a kísérőbetegségek. Míg a fiziológias hipertrófia különböző kialakuló fenotípusai részletesen voltak vizsgálva és jellemezve, a rendszeres testedzés indukálta változások dinamikája eddig nem került összefoglalásra. Rövid áttekintésünk célja ezért betekintést nyújtani a hosszú távú, rendszeres edzés és ennek felfüggesztése által előidézett kardiális adaptáció és regresszió lefolyásába.

A sportszív kialakulása

Habár az edzés indukálta miokardiális hipertrófia összehasonlítása kontrollegyének szív-morfológiájával részletesen leírásra került az irodalomban, az adaptív változások kialakulásának és regressziójának dinamikája kevésbé jellemzett. A sportkardiológiai tanulmányok általában keresztmetszeti jellegűek, amelyek a hónapokig-évekig edző élsportolókat vagy kisállatmodelleket többnyire korosztályban illesztett, egészséges kontrollokhoz hasonlítják. Csupán néhány tanulmány követett korábban mozgásszegény életmódot folytató, egészséges alanyokat (főként fiatal felnőtteket vagy serdülőket) az intenzív edzés előtt és után (6, 7, 8).

Morfológiai adaptáció

A rövidtávú edzés hatására kialakuló kardiális morfológiai változásokról kevés adattal rendelkezünk. Az ilyen tanulmányok egyike során, ahol számos férfi résztvevő teljesített különböző edzésprogramokat, sem az állóképességi, sem az erőnléti magas intenzitású intervall-edzés nem tudott szignifikáns hipertrófiát előidézni

12 nap után (9). A legkorábban kialakuló jelentős bal kamrai morfológiai változásokról (az excentrikus vagy koncentrikus hipertrófia okozta növekedett miokardiális izomtömegekről) 8-10 hét edzés után számoltak be. Ezek közül kiemelhető az a tanulmány, ahol a fiatal, elhízott felnőttek szíve rendszeres evezés elkezdése hatására a 8. hét után mutatott jelentős bal és jobb kamrai hipertrófiát (10). Hasonlóan egy másik, 10 hetes evezési program is elégségesnek bizonyult a férfi résztvevők kiegyensúlyozott bal kamrai növekedéséhez (fokozott falvastagság és végdiasztolés dimenziók) (7). Egy másik tanulmány szerint fiatal, nem edzett felnőttekben 24 hetes állóképességi edzés volt szükséges a szignifikáns hipertrófia kialakulásához (11). Meglepő módon a hasonló időintervallumú erőnléti edzés nem tudott szignifikáns változásokat előidézni. Professzionális férfi evezősök hosszú távú követése során a strukturális eltérések időbeli lefolyása az akut augmentációs (3 hónap) és a krónikus fenntartó szakaszra (3 év) volt osztható (12). Az első szakasz fő adaptációs változása a bal kamra dilatációja és korai diasztolés funkciójavulása volt, míg a kamra falvastagságának növekedése a fenntartó szakaszra volt jellemző. Egy másik hosszú távú követéses vizsgálat szerint a korábban edzetlen felnőttek esetén az első 3 hónap során kifejlődött hipertrófiája tovább fokozódott az első 6 hónap végére, majd változatlan maradt a 12 hónapos utánkövetés során (13).

Az állatmodellek lehetőséget biztosítanak a változások egységesebb vizsgálatára; a legtöbb experimentális adat kisállatmodelles tanulmányoknak köszönhető. Ezen kísérletek többségében futópados-, vagy úszóedzést teljesítő rágcsálókat vizsgáltak, akiknél a 4-8 hetes edzésprogramok (de az ennél rövidebbek nem) elegendőnek bizonyultak a releváns mértékű miokardiális hipertrófia indukálásához (14, 15, 16, 17). Kutatócsoportunk longitudinális követéses vizsgálatunk megmutatta, hogy egy hónapnyi rendszeres fizikai aktivitás (fokozatosan emelt edzésidővel) elő tudja idézni a szignifikáns bal kamrai hipertrófiát, amely a további 3 hónapos edzés során tovább fejlődik (18).

Funkcionális változások

Míg a miokardiális hipertrófia rutinszerűen mérhető echokardiográfiával és mágneses rezonanciás képalkotással, a funkcionális jellemzés nagyobb kihívást jelent, mert a hagyományosan használt nyugalmi funkcionális paraméterek sportolók esetében többnyire nem mutatnak eltérést az edzetlen populációtól. Csupán a legújabb echokardiográfiai módszerek képesek lehetnek a sportolók és egészséges kontrollok nyugalmi funkcionális paramétereinek megkülönböztetésére (19, 20). A fentiek miatt azonban az eddigi követéses tanulmányok a maximális oxigénfelvétellel (VO_{2max}) és a fizikai terhelés közben mért perctérfogattal jellemezték a funkcionális kapacitás változásait. Fiatal felnőttekben mind a magas intenzitású erőnléti és állóképességi

ségi sportok módosítani tudták a VO_{2max} -értéket, korai diasztolés telődést és perctérfogatot terhelés közben, már csupán 12 nap edzés után is, amikor szignifikáns morfológiai eltérések még nem voltak megfigyelhetőek (9). Egy másik tanulmány szerint már mindössze 6 nap állóképességi edzés elegendő volt ezen paraméterek változásához, jelezve a miokardiális funkció korai adaptációs eltéréseit (21). A koradiasztolés telődés sebességének növekedése 3 hónap edzés után alakult ki, majd változatlan maradt a további 12 hónapos követés során (12). Az állatmodelleket alkalmazó kísérletek számos bizonyítékot nyújtottak az edzés előnyeire mind a diasztolés, mind a szisztolés funkció szempontjából. Az egyik kutatócsoport futópadon edzett patkányokat vizsgálva kimutatta, hogy a VO_{2max} és az izolált cardiomyocita-kontraktilitás már 2 hét után növekedést mutatott. Továbbá, az utánkövetés során megfigyelték, hogy a VO_{2max} 6-8 hét után érte el a plató értékét, míg a kontraktilitás a 4. hétig javult, majd a 13. hétig változatlan maradt azonos mértékű terhelés mellett (22, 23). Hasonló időbeli változás a magas intenzitású és állóképességi edzésprogramok esetén is leírásra került (24). Kutatócsoportunk *in vivo* longitudinális követéses vizsgálatunk során a bal kamrai strain-paraméterek javulását már 4 hét úszóedzés után megfigyeltük, amelyek a 8. hét végéig tovább javultak, majd további utánkövetés során (a 12. hétig) változatlanok maradtak. A kontraktilitás mérésére és részletes diasztolés funkció jellemzésére több időpontban nem volt módunk, azonban a 12. héten már jelentős javulást mutattak (18).

Elektromos remodeláció

A rendszeres testmozgás kiváltotta változások harmadik leginkább vizsgált aspektusa az elektromos eltéréseket foglalja magába. A sportkardiológia máig vitatott egyik legérdekesebb kérdése, hogy az edzés által kialakuló bradycardia a fokozott paraszimpatikus szabályozás vagy a sinuscsomó intrinszik módosulásának következménye-e (25, 26). Számos humán vizsgálat során leírásra került a szív autonóm szabályozásának változásait (alacsony nyugalmi szívfrekvencia és szívfrekvencia-variabilitás), azonban ezek csupán a hosszú (8 és 24 hetes), mérsékelt vagy fokozott intenzitású edzés után alakultak ki (11, 27), szemben a rövid idejű edzésprogramokkal, ahol ezen változások nem mutatkoztak (9, 28). Egy másik hosszú távú követéses vizsgálat azonban nem mutatott ki nyugalmi vagy maximális frekvenciaváltozást a szignifikáns mértékű fiziológias hipertrófia indukálását követően sem (10). A hosszú távú követéses vizsgálatokból úgy tűnik, hogy a nyugalmi szívritmus csökkenése az első 3-6 hónap után éri el platóját (12, 29). Az állóképességi testedzés hatásait vizsgáló állatmodelles kísérletek azt mutatták, hogy futópadon edző patkányokban mind a vagustonus, mind az intrinszik szívritmus módosult a 8-12 hetes, fokozatosan növekvő intenzitású edzés után (30, 31, 32). Az egyik legrészletesebb elektrofiziológiai ex-

perimentális tanulmány szerint a paraszimpatikus aktivitással összefüggő jelentős elektromos változások a 16. héten már megfigyelhetőek, de a 8. hét után még nem detektálhatóak (13).

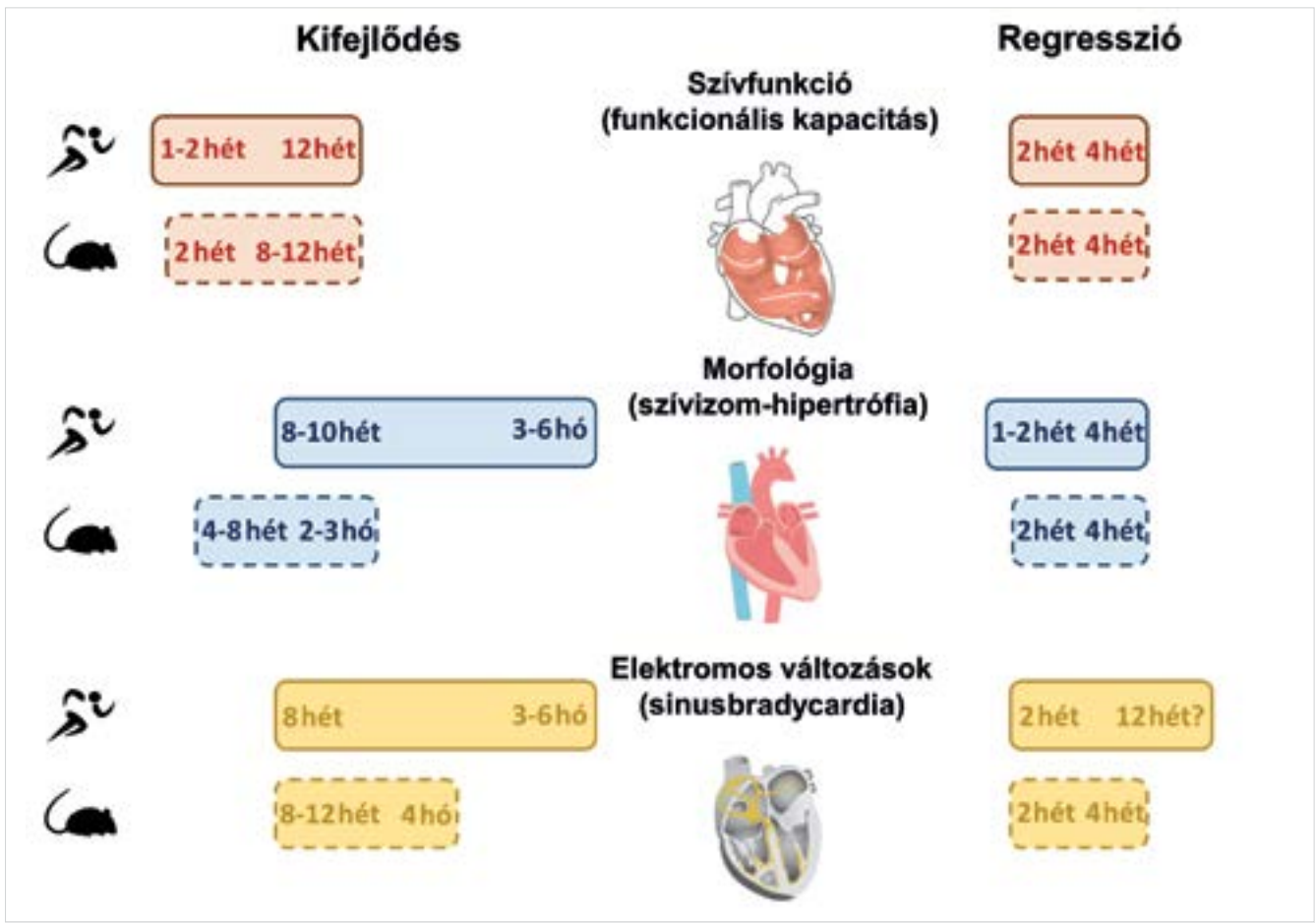
Regresszió

Morfológiai adaptáció

A fizikai aktivitás felfüggesztését követő gyors változásokat már évtizedekkel ezelőtt megfigyelték (33). A rendszeres testedzés abbahagyása (az úgynevezett detraining) a sportolóknál a kardiovaszkuláris adaptív változások visszaalakulásához vezet. Ezen visszafejlődés számos aspektusát vizsgálták részletesen (34). A humán tanulmányok szerint, amelyek élsportolókat követtek az edzésprogramuk felfüggesztése után, a bal kamrai izomtömeg értékek a 4. hét után mutatott csökkenést, amely érték a későbbiekben, a 8-12. heti mérésnél változatlan maradt (35, 36). További adatok azt sugallják, hogy a bal kamrai hipertrófia visszafejlődéséhez már 1 hét is elég, és csupán az aerob testedzés által előidézett bal kamrai dilatáció reverz remodelációja igényel ennél több időt (3 hetet) (37). A morfológiai visszaalakulással kapcsolatban csupán a dilatáció fennmaradásának kérdése vitatott, ugyanis egyes sportolóknál a közepes-, illetve hosszú távú dekondicionálást követően is perzisztál a bal kamra üregének tágulata (38, 39). Az edzés felfüggesztése utáni rapid hipertrófia regresszióval kapcsolatban a kisállatmodelles kísérletek is további bizonyítékokkal szolgálnak. A kísérletek többnyire úszással edzett patkányokat vizsgáltak, akiknél a komplett morfológiai regresszió már 2 hét után megfigyelhető volt, a következő időszakban további változás nélkül (18, 40). Egy intenzív edzésprogramot teljesítő kisállatmodelles kísérletben 4 hét kellett a bal kamrai emelkedett izomtömeg, 8 pedig a fokozott végdiasztolés átmérő csökkenéséhez (14). Ez megfelel a sportolóknál megfigyelt kétfázisú regresszióknak: a bal kamrai izomtömeg regresszióját követően a bal kamrai dilatáció is visszaalakulhat.

Funkcionális változások

Nem csupán a hipertrófia, hanem az edzés kiváltotta funkcionális változások is gyorsan visszafejlődnek a mozgásmentes életmód hatására. Az edzés abbahagyását követően már két hét után megfigyelhető a VO_{2max} csökkenése mind elit hosszútávfutók, mind rövid idejű edzésprogramot teljesített fiatal felnőtt férfiak esetében (41, 42). Egy metaanalízis szerint a VO_{2max} fokozatos csökkenése az első 30 nap során követhető, azonban ezen túl nem tapasztalható további regresszió (43). A „detraining” hatására gyorsan regrediál továbbá az edzés által javuló diasztolés telődés is sportolók esetén (6). *In vitro* kísérletek szintén igazolták cardiomyocytákban az edzés kiváltotta kontraktilitás-javulás gyors visszafejlődését: 2 hét elegendő volt az edzéssel nyert VO_{2max} és kontraktilitás-javulás szignifikáns



1. ÁBRA. A rendszeres testedzés kiváltotta kardiális változások kialakulásának és regressziójának valószínűsíthető dinamikája. A vonalon az első érték a szignifikáns eltérések kialakulásához, a második pedig a plató eléréséhez szükséges időt (változatlan terhelés esetén) jelöli. A felső, folytonos vonalak a humán, az alsó szaggatottak pedig a kísérletes tanulmányok alapján becsült értékeket mutatják

csökkenéséhez, a teljes regresszió pedig 4 hét után volt megfigyelhető (23, 44). Egy másik tanulmány még ennél is gyorsabb visszafejlődésről számolt be: már 2 hét edzésmentes időszak után teljes funkcionális regresszió mutatkozott (40). Kutatócsoportunk saját *in vivo* vizsgálataink szintén azt mutatták, hogy 2 hét elegendő volt az edzéssel szerzett strain-értékekben észlelt javulás visszaalakulására, az előterheléstől független kontraktilitási indexek pedig a vizsgált végpontban, 8 hét után tértek vissza eredeti értékeikre (18).

Elektromos remodeláció

A szív ingerületvezetési rendszerének reverz remodelációja talán a legvitatottabb terület. Egyrészt a követéses vizsgálatok azt mutatták, hogy egy 8-12 hetes edzésprogram teljesítése után 2-8 hét „detraining” lehetővé teszi a kardiovaszkuláris autonóm adaptáció visszaalakulását (41, 47). Másrészt viszont azt is megfigyelték, hogy a rövid idejű edzés-felfüggesztés nem változtatott az edzés kiváltotta bradycardián és EKG-paramétereken élsportolóknál. A szerzett sinusbradycardia nem volt befolyásolható a rövid-, illetve kö-

zeps hosszúságú edzésmentes időszakokkal (33, 38). Egy másik tanulmány arra mutatott rá, hogy a sportvékenység hosszú távú abbahagyása ezzel szemben egyértelműen összefüggésbe hozható az elektromos változások visszafejlődésével (39). A különböző eredmények magyarázata a korábbi, edzéssel töltött periódusok hosszának különbségeiben lehet keresendő. Bár a humán vizsgálatok az elektromos változások késői regressziójára utalhatnak, a kisállatmodelles kísérletek az ingerületvezető rendszer változásainak gyors visszaalakulását igazolták. Egy hét ugyan nem volt ehhez elegendő, de két hét után az intrinszik szívfrekvencia és az autonóm változások is visszafejlődtek, amelyek a korábbi 10 hetes futópados edzés során alakultak ki (31). Egy másik tanulmány szerint továbbá a 2 hetes „detraining” periódus után a sinuscsomó ioncsatornáinak változásai is visszaalakultak (32). Egy intenzív, 16 hetes edzésprotokoll (16 hét) után továbbá, ahol igazolható volt az edzés és a pitvarfibrilláció indukálhatóságának kapcsolata, az elektrofiziológiai változások és autonóm különbségek 4 hét nyugalmi periódus után teljes reverzibilitást mutattak (14).

Megbeszélés

Rövid tudományos áttekintésünkben a sportkardiológia longitudinális, követéses vizsgálataira fókuszáltunk. Az általunk vizsgált adatok arra utalnak, hogy a szív edzés kiváltotta funkcionális javulása (korai diasztolés telődés, maximális oxigénfelvétel) megelőzi a morfológiai és elektromos változások kialakulását (1. ábra). Felmerülhet, hogy a rövidtávú edzés csupán a Frank–Starling-mechanizmus által fokozza a szív teljesítményét (21), azonban már rövid távú edzés után is igazolták a cardiomyocyták korán fokozódó Ca^{2+} -szenzitivitását, és az izolált cardiomyocytá rostok kontraktilitás-fokozódását is (22). A Ca^{2+} -szenzitivitás javulását kutatócsoportunk tanulmánya is alátámasztja, amely szerint ez összefüggésben állhat a szarkomer fehérjerendszer, főként a troponin-foszforilációs állapotának változásával (46). A vizsgálatok eredményei így azt is mutatják, hogy a miokardiális hipertrófia és bradycardia a funkcionális javulástól független folyamat során alakulhat ki és másfajta szabályozás alatt állhat. A miokardiális hipertrófia potenciális stimulusa a módosult telődési viszonyok hosszabb ideig való fennállása, a bradycardia pedig a keringési rendszer baroreflex szenzorainak stimulációjára adott válaszreakció lehet. Az életkor és a nem hatása a morfológiai adaptáció típusára a sportkardiológia egy másik aktuális kérdése. Egy életkori aspektusokat vizsgáló rövid összefoglaló közlemény szerint lehetséges, hogy „egy pont után a sportszív teljesítménynövekedése jobban támaszkodik a strukturális megnagyobbodásra, mint a funkcionális adaptációra” (47, 48). Emellett nincs a szakirodalomban olyan követéses vizsgálat, ahol a női és férfi sportszív kialakulásának különbségeit vizsgálnák, pedig a morfológiai adaptációban korábban jelentős nemi különbségekre mutatott rá kutatócsoportunk (49).

Az edzés kiváltotta kardiális adaptív remodelláció regressziója szinkronizáltabb módon következhet be, ugyanis az összes jellegzetes eltérés gyorsan és a legtöbb rendelkezésünkre álló adat szerint teljes mértékben regrediál (1. ábra). Az általunk alkalmazott állapotmodell esetén is tisztán megmutatkozott, hogy mind a hipertrófia, mind a funkcionális előny rövid pihenési periódust követően elveszik (18, 50, 51). Ez a gyors visszaalakulás azt sugallja, hogy a hosszú távú kardiovaszkuláris előnyök fenntartása érdekében a rendszeres testmozgás fenntartását teszi szükségessé. A változások újbóli kialakulása, azaz az edzés felfüggesztését és regressziót követő ismételt edzés által indukált változások összessége eddig csupán érintőlegesen került leírásra. Humán kísérletekben 3 hónap újbóli edzés elég volt a szignifikáns bal kamrai hipertrófia és javult diasztolés funkció kialakulásához, illetve egyéb karakterisztikus elváltozásokhoz mind állóképességi, mind erőnléti sportolók esetében (52). Ennek jelentőségét molekuláris kísérletek támaszthatják alá: a hosszú távú rendszeres testmozgás kapcsolatba hozható

bizonyos epigenetikai változásokkal (53). Feltételezhető, hogy ezek az epigenetikai módosítások hozzájárulnak a sportszív gyorsabb újbóli kialakulásához a relatív nyugalmi periódust követően.

Bár az edzésletlan fejlődése jelentősen kibővítette a testmozgásra adott kardiovaszkuláris válaszreakcióról alkotott tudásunkat, továbbra is szükségesek a célzott vizsgálatok a változások dinamikájának feltérképezésére és fennáll az igény az átfogó, prospektív sportkardiológiai tanulmányok kivitelezésére (54).

Nyilatkozat

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

Támogatás

Az összefoglaló közleményben található saját kutatási munka a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH; K120277 és K135076 to MB), a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíja (BO/00837/21, OA részére) és az Innovációs és Technológiai Minisztérium Új Nemzeti Kiválósági Programja (ÚNKP-21-5-SE-19 OA részére) támogatásával valósult meg.

Irodalom

1. Fiúza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, et al. Exercise is the real polyphill. *Physiology* (Bethesda) 2013; 28: 330–358. <https://doi.org/10.1152/physiol.00019.2013>
2. Nystoriak MA, Bhatnagar A. Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. *Front Cardiovasc Med* 2018; 5: 135. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00135>
3. Byrne R.A, Rossello X, Barbato J.J. CE et al. and ESC Scientific Document Group: 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal* (2023) 00, 1–107 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
4. Morganroth J, Maron BJ. The athlete's heart syndrome: a new perspective. *Ann N Y Acad Sci* 1977; 301: 931–941. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1977.tb38259.x>
5. Haykowsky MJ, Samuel TJ, Nelson MD, et al. Athlete's Heart: Is the Morganroth Hypothesis Obsolete? *Heart Lung Circ* 2018; 27: 1037–1041. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.04.289>
6. Obert P, Mandigout S, Vinet A, et al. Effect of aerobic training and detraining on left ventricular dimensions and diastolic function in prepubertal boys and girls. *Int J Sports Med*. 2001; 22: 90–96. <https://doi.org/10.1055/s-2001-11343>
7. Churchill TW, Groezinger E, Loomer G, et al. Exercise-induced cardiac remodeling during adolescence. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 27: 2148–2150. <https://doi.org/10.1177/2047487319869691>
8. Bjerring AW, Landgraaf HE, Stokke TM, et al. The developing athlete's heart: a cohort study in young athletes transitioning through adolescence. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26: 2001–2008. <https://doi.org/10.1177/2047487319862061>
9. Esfandiari S, Sasson Z, Goodman JM. Short-term high-intensity interval and continuous moderate-intensity training improve maximal aerobic power and diastolic filling during exercise. *Eur J Appl Physiol* 2014; 114: 331–343. <https://doi.org/10.1007/s00421-013-2773-x>
10. Vogelsang TW, Hanel B, Kristoffersen US, et al. Effect of eight weeks of endurance exercise training on right and left ventricular volume and mass in untrained obese subjects: a longitudinal MRI study. *Scand J Med Sci Sports* 2008; 18: 354–359.

- <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2007.00706.x>
11. Spence AL, Naylor LH, Carter HH, et al. A prospective randomised longitudinal MRI study of left ventricular adaptation to endurance and resistance exercise training in humans. *J Physiol* 2011; 589: 5443–5452. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2007.00706.x>
 12. Weiner RB, DeLuca JR, Wang F, et al. Exercise-Induced Left Ventricular Remodeling Among Competitive Athletes: A Phasic Phenomenon. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8: pii: e003651. <https://doi.org/10.1161/circimaging.115.003651>
 13. Arbab-Zadeh A, Perhonen M, Howden E, et al. Cardiac remodeling in response to 1 year of intensive endurance training. *Circulation* 2014; 130: 2152–2161. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.010775>
 14. Guasch E, Benito B, Qi X, et al. Atrial fibrillation promotion by endurance exercise: demonstration and mechanistic exploration in an animal model. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 68–77. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.091>
 15. Poole DC, Copp SW, Colburn TD, et al. Guidelines for animal exercise and training protocols for cardiovascular studies. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2020; 318: H1100–H1138. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00697.2019>
 16. Evangelista FS, Brum PC, Krieger JE. Duration-controlled swimming exercise training induces cardiac hypertrophy in mice. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36: 1751–1759. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2003001200018>
 17. Kemi OJ, Loennechen JP, Wisløff U, et al. Intensity-controlled treadmill running in mice: cardiac and skeletal muscle hypertrophy. *J Appl Physiol* (1985) 2002; 93: 1301–1309. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00231.2002>
 18. Oláh A, Kovács A, Lux Á, et al. Characterization of the dynamic changes in left ventricular morphology and function induced by exercise training and detraining. *Int J Cardiol* 2019; 277: 178–185. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.092>
 19. D'Ascenzi F, Caselli S, Solari M, et al. Novel echocardiographic techniques for the evaluation of athletes' heart: A focus on speckle-tracking echocardiography. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 437–446. <https://doi.org/10.1177/2047487315586095>
 20. Tokodi M, Oláh A, Fábíán A, et al. Novel insights into the athlete's heart: is myocardial work the new champion of systolic function? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022; 23: 188–197. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab162>
 21. Goodman JM, Liu PP, Green HJ. Left ventricular adaptations following short-term endurance training. *J Appl Physiol* (1985) 2005; 98: 454–460. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00258.2004>
 22. Wisløff U, Loennechen JP, Falck G, et al. Increased contractility and calcium sensitivity in cardiac myocytes isolated from endurance trained rats. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 495–508. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(01\)00210-3](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(01)00210-3)
 23. Kemi OJ, Haram PM, Wisløff U, et al. Aerobic fitness is associated with cardiomyocyte contractile capacity and endothelial function in exercise training and detraining. *Circulation* 2004; 109: 2897–2904. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000129308.04757.72>
 24. Kemi OJ, Haram PM, Loennechen JP, et al. Moderate vs. high exercise intensity: differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function. *Cardiovasc Res* 2005; 67: 161–172. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.03.010>
 25. Billman GE, Cagnoli KL, Cepe T, et al. Exercise training-induced bradycardia: evidence for enhanced parasympathetic regulation without changes in intrinsic sinoatrial node function. *J Appl Physiol* (1985) 2015; 118: 1344–1355. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01111.2014>
 26. Boyett MR, Wang Y, Nakao S, et al. Point: Exercise training-induced bradycardia is caused by changes in intrinsic sinus node function. *J Appl Physiol* (1985) 2017; 123: 684–685. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00604.2017>
 27. Tulppo MP, Hautala AJ, Mäkkikallio TH, et al. Effects of aerobic training on heart rate dynamics in sedentary subjects. *J Appl Physiol* (1985) 2003; 95: 364–372. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00751.2002>
 28. Heffernan KS, Fahs CA, Shinsako KK, et al. Heart rate recovery and heart rate complexity following resistance exercise training and detraining in young men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H3180–3186. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00648.2007>
 29. Scharhag-Rosenberger F, Meyer T, Walitzek S, et al. Time course of changes in endurance capacity: a 1-yr training study. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41: 1130–1137. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3181935a11>
 30. Medeiros A, Oliveira EM, Gianolla R, et al. Swimming training increases cardiac vagal activity and induces cardiac hypertrophy in rats. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 1909–1917. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2004001200018>
 31. Evangelista FS, Martuchi SE, Negrão CE, et al. Loss of resting bradycardia with detraining is associated with intrinsic heart rate changes. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38: 1141–1146. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2005000700018>
 32. D'Souza A, Bucchi A, Johnsen AB, et al. Exercise training reduces resting heart rate via downregulation of the funny channel HCN4. *Nat Commun* 2014; 5: 3775. <https://doi.org/10.1038/ncomms4775>
 33. Ehsani AA, Hagberg JM, Hickson RC. Rapid changes in left ventricular dimensions and mass in response to physical conditioning and deconditioning. *Am J Cardiol* 1978; 42: 52–56. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(78\)90984-0](https://doi.org/10.1016/0002-9149(78)90984-0)
 34. Petek BJ, Groezinger EY, Pedlar CR, et al. Cardiac effects of detraining in athletes: A narrative review. *Ann Phys Rehabil Med* 2022; 65: 101581. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2021.101581>
 35. Pedlar CR, Brown MG, Shave RE, et al. Cardiovascular response to prescribed detraining among recreational athletes. *J Appl Physiol* (1985) 2018; 124: 813–820. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00911.2017>
 36. Swoboda PP, Garg P, Levelt E, et al. Regression of Left Ventricular Mass in Athletes Undergoing Complete Detraining Is Mediated by Decrease in Intracellular but Not Extracellular Compartments. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019; 12: e009417. <https://doi.org/10.1161/circimaging.119.009417>
 37. Petretta M, Cavallaro V, Bianchi V, et al. Cardiac changes induced by deconditioning in athletes: an echocardiographic and electrocardiographic study. *G Ital Cardiol* 1991; 21: 1167–1177. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1809620/>
 38. Giada F, Bertaglia E, De Piccoli B, et al. Cardiovascular adaptations to endurance training and detraining in young and older athletes. *Int J Cardiol* 1998; 65: 149–155. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(98\)00102-8](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(98)00102-8)
 39. Pelliccia A, Maron BJ, De Luca R, et al. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. *Circulation* 2002; 105: 944–949. <https://doi.org/10.1161/hc0802.104534>
 40. Bocalini DS, Carvalho EV, de Sousa AF, et al. Exercise training-induced enhancement in myocardial mechanics is lost after 2 weeks of detraining in rats. *Eur J Appl Physiol* 2010; 109: 909–914. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1406-x>
 41. Gamelin FX, Berthoin S, Sayah H, et al. Effect of training and detraining on heart rate variability in healthy young men. *Int J Sports Med* 2007; 28: 564–570. <https://doi.org/10.1055/s-2007-964861>
 42. Houmard JA, Hortobágyi T, Johns RA, et al. Effect of short-term training cessation on performance measures in distance runners. *Int J Sports Med* 1992; 13: 572–576. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1024567>
 43. Zheng J, Pan T, Jiang Y, et al. Effects of Short- and Long-Term Detraining on Maximal Oxygen Uptake in Athletes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2022; 2022: 2130993. <https://doi.org/10.1155/2022/2130993>
 44. Waring CD, Henning BJ, Smith AJ, et al. Cardiac adaptations from 4 weeks of intensity-controlled vigorous exercise are lost after a similar period of detraining. *Physiol Rep* 2015; 3: pii: e12302. <https://doi.org/10.14814/phy2.12302>
 45. Wang JS, Jen CJ, Chen HI. Effects of chronic exercise and deconditioning on platelet function in women. *J Appl Physiol* (1985). 1997; 83: 2080–2085. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.1997.83.6.2080>
 46. Bódi B, Oláh A, Mártha L, et al. Exercise-induced alterations of myocardial sarcomere dynamics are associated with hypophosphorylation of cardiac troponin I. *Rev Cardiovasc Med* 2021; 22: 1079–1085. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2204119>
 47. Fábíán A, Ujvári A, Tokodi M, et al. Biventricular mechanical pattern of the athlete's heart: comprehensive characterization using three-dimensional echocardiography. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29: 1594–1604. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac026>
 48. La Gerche A, Pedrizzetti G, Ranieri B, et al. On the characterization of athlete's heart using 3D echocardiography. *Eur J Prev Cardiol*. 2022; 29: 1592–1593. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac117>
 49. Oláh A, Mátyás C, Kellermayer D, et al. Sex Differences in Morphological and Functional Aspects of Exercise-Induced Cardiac Hypertrophy in a Rat Model. *Front Physiol* 2019; 10: 889. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00889>
 50. Oláh A, Lux Á, Németh BT, et al. A sportszvív részletes hemodinamikai jellemzése bal kamrai nyomás-térfogató analízis segítségével. *Cardiol Hung* 2013; 43: 224–232.
 51. Oláh A, Kellermayer D, Mátyás C, et al. Complete Reversion of Cardiac Functional Adaptation Induced by Exercise Training. *Med Sci Sports Exerc*. 2017; 49: 420–429. <https://doi.org/10.1249/mss.0000000000001127>
 52. Baggish AL, Wang F, Weiner RB, et al. Training-specific changes in cardiac structure and function: a prospective and longitudinal assessment of competitive athletes. *J Appl Physiol* (1985). 2008; 104: 1121–1128. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01170.2007>
 53. Qiu Y, Pan X, Chen Y. Hallmarks of exercised heart. *J Mol Cell Cardiol* 2022; 164: 126–135. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2021.12.004>
 54. De Bosscher R, Dausin C, Janssens K, et al. Rationale and design of the PROspective ATHletic Heart (ProHeart) study: long-term assessment of the determinants of cardiac remodelling and its clinical consequences in endurance athletes. *BMJ Open Sport Exerc Med* 2022; 8: e001309. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2022-001309>

Mintha egy pillanatra meghalnék...

Wilisicz Ticián, Körömi Zsolt

B-A-Z Vármegyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Kardiovaszkuláris és Belgyógyászati Centrum, Miskolc

Levelezési cím:

Dr. Wilisicz Ticián, wilisicz.tician95@gmail.com, Dr. Körömi Zsolt, koromizs@gmail.com

Esetbemutató

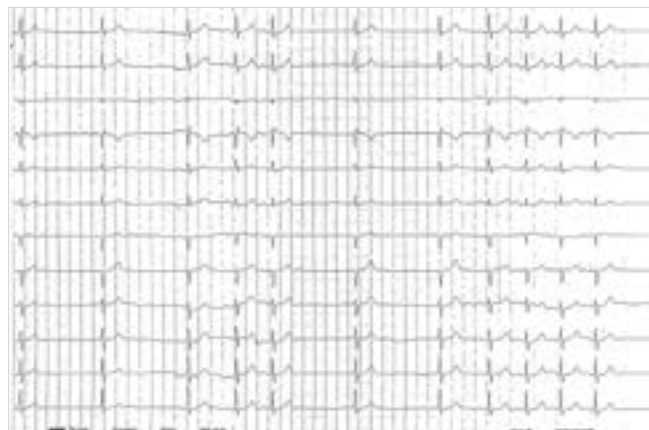
Nőbetegünk távolabbi kórelőzményében ismert unilaterális vese agenesis, hipertónia, ISZB, asthma bronchiale, VBI, GERD.

10 hónappal ezelőtt kardiális dekompenzáció kapcsán hospitalizáltuk. Echokardiográfia során megtartott bal kamra szisztolés funkció mellett több szegmentumot érintő falmozgászavar igazolódott, amely kapcsán végzett koronarográfiás vizsgálat a LAD, RCA, CX és IM nem szignifikáns szűkületeit mutatta.

Jelenleg háziorvosi beutalóval érkezett ambulanciánkra kb. egy hete tartó, terhelésre fokozódó, pihe-nésre enyhülő nyomó jellegű mellkasi fájdalom, ahhoz társuló nehézlégzés, csökkent terhelhetőség miatt. A beteg elmondása alapján „időnként úgy érzi, hogy meghal”. Ezt pontosabban nem tudja meghatározni.



Felvételkor készült laborvizsgálatban hyperkalaemia igazolódott (6 mmol/l) (1. ábra).



1. ÁBRA. Felvételkor készült EKG (folyamatos felvétel)

Mi látható az EKG-n?

A: Sinus arrest.

B: II. fokú, Mobitz I típusú sinoatrialis (SA) blokk.

C: II. fokú Mobitz II típusú sinoatrialis (SA) blokk.

D: Blokkolt pitvari extrasystole.

E: II. fokú Mobitz II típusú atrioventricularis (AV) blokk.

F: III. fokú AV-blokk.

A feladvány megfejtése az 512. oldalon található.

A kardiovaszkuláris esemény utáni betegek irányelvek szerinti lipidcsökkentő kezelésének lehetőségei Magyarországon 2023-ban: a fixkombináció prioritása

Márk László¹, Nagy Mária², Papp Viola¹

¹Békés Vármegyei Központi Kórház, Pándy Kálmán Tagkórháza, Kardiológia Osztály, Gyula

²Békés Vármegyei Központi Kórház, Pándy Kálmán Tagkórháza, Kardiológiai Rehabilitációs Osztály, Gyula



A szerző
video-összefoglalója

Levelezési cím:

Dr. Márk László, Békés Vármegyei Központi Kórház, Pándy Kálmán Tagkórház, Kardiológia Osztály
5700 Gyula, Semmelweis u. 1. E-mail: dr.mark.laszlo@gmail.com

Lipidológiai alaptétel, hogy minél nagyobb a kardiovaszkuláris kockázat, annál nagyobb nyereség érhető el, ezért lenne nagy jelentősége az akut koronáriszindrómán (ACS) átesett betegek irányelvek szerinti kezelésének. Ennek ellenére magyarországi vizsgálatok, valamint a multinacionális DaVinci és SANTORINI-tanulmányok is csupán 20% körüli 1,4 mmol/l LDL-koleszterin- (LDL-C) célérték elérést igazoltak. Ennyi lenne a napi gyakorlat során az elérhető maximum? Nyilvánvalóan nem. A svéd infarktusregiszter, a SWEDEHEART eredményei szerint az ACS utáni betegek második követéses vizsgálata során az 1,4 mmol/l célérték elérése 2020-ban 41%, 2021-ben 52%, 2022-ben pedig 56% volt. Ebben a nagy intenzitású statinok adásán kívül annak lehet a legnagyobb szerepe, hogy az ezetimib adása az évek során egyre gyakoribbá vált, 2022-ben meghaladta az 50%-ot. Az ezetimib alkalmazásának fontosságát támasztják alá újabb klinikai vizsgálatok is, valamint egy új szakértői állásfoglalás, amely szerint a statin és ezetimib kombináció már az igen nagy kockázat megállapításakor elsővonalbeli kezelésként elindítandó. A statin és ezetimib fixkombinációs adása 87%-kal javítja az adherenciát a kéttablettás adagoláshoz képest. Kedvezőbb adherencia esetén kevesebb kardiovaszkuláris esemény várható.

Kulcsszavak: akut koronáriszindróma, LDL-koleszterin-célérték, statin, ezetimib, adherencia, fixkombináció

Possibilities of guideline directed lipid-lowering treatment in patients after a cardiovascular event in Hungary in 2023–2024 – the priority of the fix dose combination

It is a basic principle of lipidology that the higher the cardiovascular risk, the greater the benefit. This explains why the guideline directed treatment of patients with acute coronary syndrome (ACS) is of great importance. Despite this, Hungarian studies, as well as the multinational DaVinci and SANTORINI studies, confirmed that only around 20% of the patients reached the target value of 1.4 mmol/l LDL-cholesterol (LDL-C). Would that be the maximum achievable with daily practice? Obviously not. According to the Swedish myocardial infarction registry, the SWEDEHEART results, during the second follow-up visit after ACS, the achievement of the target value of 1.4 mmol/l was 41% in 2020, 52% in 2021, and 56% in 2022. In addition to the administration of high-intensity statins, the fact that the administration of ezetimibe has become more and more frequent over the years, exceeding 50% in 2022, may have the biggest role in this. The importance of the use of ezetimibe is also supported by recent clinical studies, as well as a new expert opinion, according to which the statin and ezetimibe combination should be started as a first line treatment as soon as a very high risk is established. The fix dose combination administration of statin and ezetimibe improves adherence by 87% compared to administration of two tablets. In the case of better adherence fewer cardiovascular events are expected.

Keywords: acute coronary syndrome, LDL-cholesterol target, statin, ezetimibe, adherence, fixed combination

A kézirat 2023. 08. 21-én érkezett a szerkesztőségbe, 2023. 08. 30-án került elfogadásra.

A lipidcsökkentő kezelés a kardiovaszkuláris prevenció egyik legfontosabb alapeleme lett, klinikai vizsgálatok tömege igazolta, hogy az LDL-C csökkentésével a kardiovaszkuláris események száma, a kardiovaszkuláris mortalitás és az összmortalitás egyaránt csökkenthető. A számtalan, megdönthetetlen bizonyíték, a legnevesebb kardiológusok támogatása ellenére leszögezhető, hogy a kezelés megbecsültsége sem az orvosok, sem a betegek körében nem áll a súlyának megfelelő szinten. A Bizonyítékokon Alapuló Orvoslás elveinek mindenben eleget tevő nagy klinikai tanulmányok alapján a lipidcsökkentés alaptézisei, hogy az LDL-C-t minél alacsonyabbra, minél korábban is minél hosszabb időre kell levinni. Egy másik nagy jelentőségű alaptétel, hogy minél nagyobb a kockázat, annál nagyobb az elérhető nyereség (1, 2).

Az ACS és az azon átesett betegek jelentik a mindennapok gyakorlatában az egyik legnagyobb számú, legvulnerábilisabb kardiológiai betegcsoportot, a kórkép invazív megoldása, a kardiológusok legvonzóbb és leglátványosabb tevékenysége. Ez teljességgel érthető, hiszen egy elzáródott ér megnyitása megmentheti a beteg életét és meghosszabbíthatja életkilátásait. A korai revaszkularizáció kedvező eredményei forradalmasították az ACS kezelést, de (krónikus koronáriszindrómában – CCS – már nem ennyire egyértelmű az invazív megközelítés nyeresége, randomizált klinikai vizsgálatok nem igazoltak egyértelmű hasznot, csak bizonyos alcsoportokra) (3).

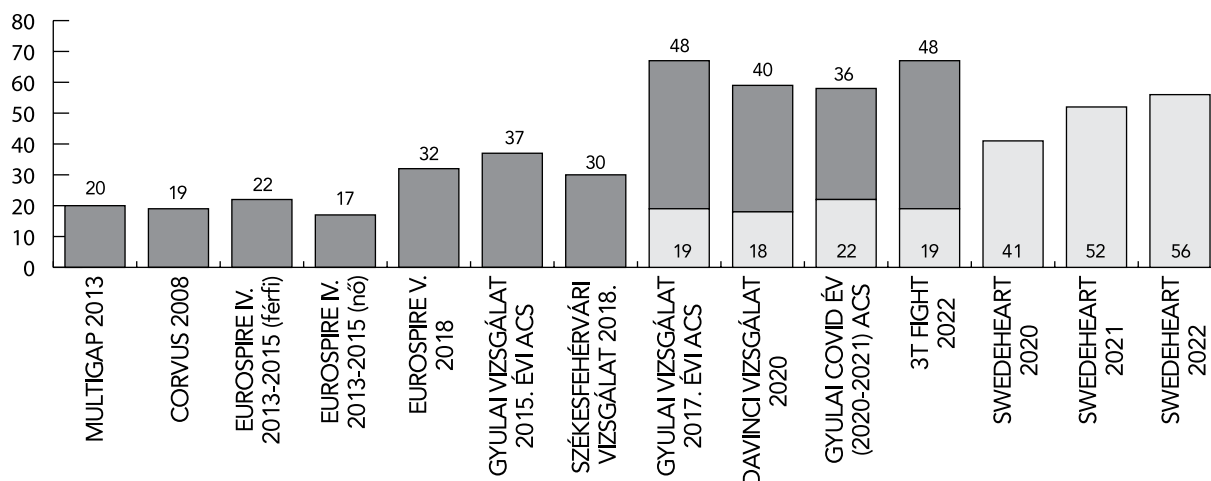
Az ACS invazív ellátása Magyarországon az érvényes irányelveknek megfelelő módon történik, a kórkép kórházi halálozás mutatói közel állnak a nyugat- és észak-európai országokéhoz. Ugyanakkor fél és egy évvel az esemény után a mortalitási adataink már lényegesen magasabbak (4, 5). Ebben lényeges szerepe lehet a magyar betegek multimorbiditásán, az eltérő szociális-gazdasági körülményeken túl annak is, hogy nálunk nincs kialakított rendszer a heveny szak utáni ellenőrzésekre, és jelentősen elmarad az optimálistól a betegek lipidcsökkentő kezelése. Ez utóbbi javítása céljából született a kelet- és észak-magyarországi megyék kardiológusainak ajánlása (6). Ennek legjelentősebb elemei, hogy akut szakban a beteg részesüljön részletes edukációban, a kórházi zárójelentésén szerepeljen konkrét kontrollidőpont, és a beteg kapjon egy laborvizsgálati beutalót, hogy oda friss lipideredménnyel érkezzen, valamint kiemelik a családorvosok fokozottabb bevonását és a telemedicina gyakoribb alkalmazását. Oda kell figyelni, hogy az ezetimib adására, a biztosítói előírások betartása mellett is, gyakrabban kerüljön sor. Az invazív vizsgálatra kerülő betegek ötöde-negyede már korábban átesett eseményen, ezeket a betegeket eleve statin és ezetimib kombinációval kellene a kórházból hazaengedni (6).

Tények az ACS utáni lipidcsökkentésről

Nelson és munkatársai retrospektív módszerrel 601 934 ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegségben szenvedő beteg statinszedését és annak adherenciáját elemezték egyéves követéssel. Ezek az ismert érbetegek a kockázatbesorolás alapján igen nagy kockázatú kategóriába tartoztak, mindenkinek statint kellett volna szednie. Ennek ellenére 49,9% nem volt statinterápián, csak 22,5% kapott nagy intenzitású statint, 27,6% közepes vagy kis intenzitásút. Annak, hogy nagy intenzitású kezeléssel legyen valaki, nagyobb volt az esélye, ha férfi volt, ha diabéteszes volt, ha koronárisbetegségben szenvedett, ha hipertóniás volt, és ha járt kardiológusnál. A nagy intenzitású terápián lévők 82,8%-a jó adherenciájú volt (7).

A GOULD amerikai regiszterben 5 ezer ismert érbeteg 2 éves követésével prospektíve vizsgálták a lipidcsökkentő terápiát. Ennek ellenére, hogy a betegek kétharmadában 1,8 mmol/l volt az LDL-C, a terápia intenzifikálása csak 17,1%-ban történt meg (8). Nemzeti reprezentatív mintán vizsgálva amerikai koszorúérbetegek LDL-C-szintjeit, azt állapították meg, hogy az 1,8 mmol/l-t 4-ből 3, az 1,4 mmol/l-t 10-ből 1 fő éri el (9).

Az ACS hazai ellátásáról a Nemzeti Szívinfarktus Regiszter (NSZR) szolgáltat kiváló minőségű adatokat (10, 11, 12). Eszerint a heveny szívinfarktus meghalt betegek száma 2014 óta változatlan (10). Az NSZR alapján ismerjük a 10 éves túlélést is, ami a STEMI-betegek között a férfiak esetében 49,2%, a nőknél 46,6%, az NSTEMI-csoportban 63%, illetve 57,6%. Az adatok azt is igazolták, hogy az akut szakban elvégzett PCI, függetlenül a STEMI-, NSTEMI-csoporttól és a nemtől, az utánkövetés minden időpontjában és minden régióban csökkentette a halálozást ($p < 0,01$) (11). A regiszteradatokból tudjuk azt is, hogy az ACS-es betegek kórházi elbocsájtásakor a statin adására a zárójelentésen a javaslat 90% feletti gyakoriságú (12), a további időszak lipidkezeléséről országos adataink nincsenek, de korábbi közleményeinkben beszámoltunk a gyulai kórház invazív részlegén 2015-ben és 2017-ben és a COVID-időszak egy évében ezzel a diagnózissal kezelt betegeink akut esemény utáni egy évben történt lipidcsökkentő kezeléséről (13, 14, 15). A mi vizsgálataink, a DaVinci (The EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care) (16) és a 2019-es lipidirányelvek kiadása után elkezdett SANTORINI (Treatment of high and very high risk dyslipidemic patients for the prevention of cardiovascular events in Europe – a multinational observational) (17) is 20% körüli 1,4 mmol/l célérték elérést igazoltak (1. ábra). Az ábrán szerepel a legfrissebb magyar tanulmány a 3T-FIGHT is (18). Az, hogy mire vezet a szisztematikus, odafigyeléssel végzett ACS utáni gondozás, jó példát szolgáltat



1. ÁBRA. Az 1,8 és 1,4 mmol/L LDL-koleszterin-értéket elérők aránya (%) igen nagy kockázatú betegekben magyar és európai adatok alapján (feketén az 1,8, szürke színnel az 1,4 mmol/l elérési aránya)

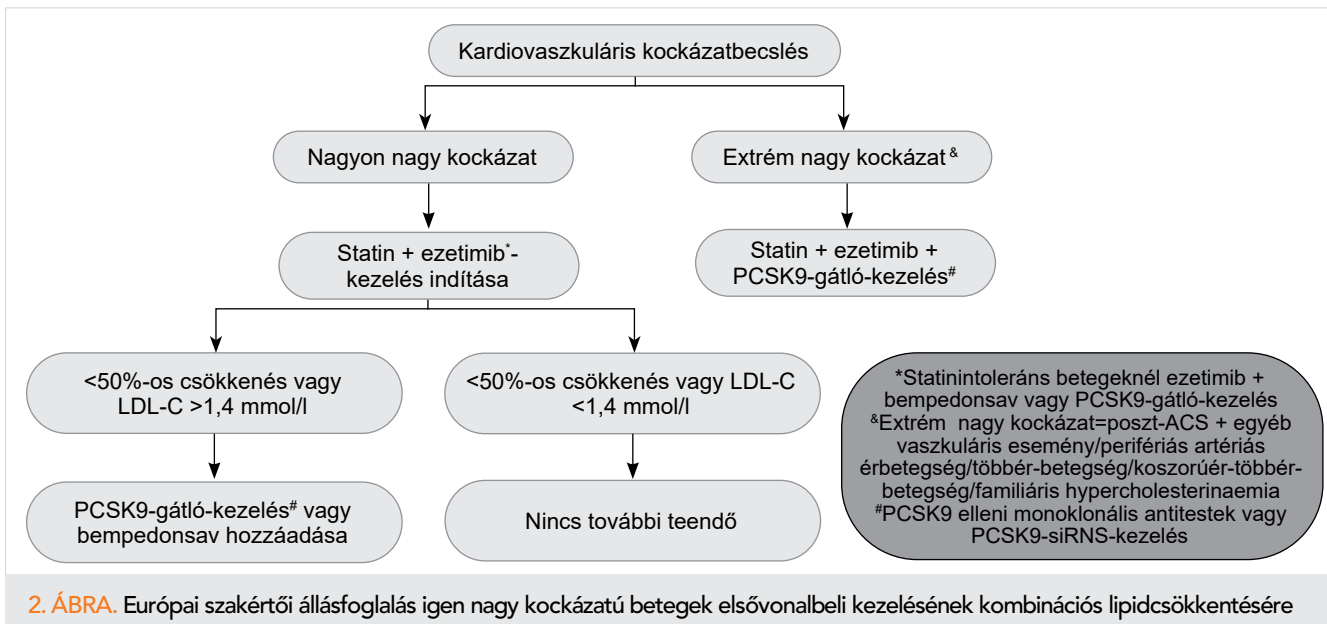
a SWEDEHEART 2022-es eredményeinek közzétételére, amely szerint az ACS utáni betegek második követéses vizsgálata során az 1,4 mmol/l célérték elérése 2020-ban 41%, 2021-ben 52%, 2022-ben pedig 56% volt (1. ábra) (19). Ebben a nagy intenzitású statinok adásán kívül annak lehet a legnagyobb szerepe, hogy az ezetimib adása az évek során egyre gyakoribbá vált, 2022-ben meghaladta az 50%-ot. Az ezetimibadás nyilván nem oldja meg a lipidcsökkentés problémáit, de, ahogy a svéd példa bizonyítja, lényeges javulást hozhat a célérték elérésében. Lényegében ezt ismerték fel azok az európai szakértők, akik 2022-ben az European Heart Journalban közölt álláspontjukban az ezetimib adását igen nagy kockázatú kategóriában már a kockázatbesoroláskor elsővonalbeli kezelésként javasolják (2. ábra) (20). Ahhoz, hogy elfogadhatóbb gyakorisággal érjenek el a betegek 1,4 mmol/l LDL-C-szintet, vagy pláne a két éven belül ismétlődő éresemény után javasolt 1,0 mmol/l-t, a PCSK9-gátlók gyakoribb alkalmazására is szükség volna. Erre idehaza egy szabadabb biztosítói szabályozás lenne szükséges, de még sürgetőbb lenne az időközben generikussá vált ezetimib két évtizedes eü. pontjának liberalizálása.

Laufs és munkatársai az ACS utáni betegen végzett EuroPath IV vizsgálatban az 1,4 mmol/l LDL-C elérés az esemény után 14 héttel 18%-os gyakoriságú volt, rá 20 hétre 34% és további 20 hét múlva pedig 37%. Ezetimibet a betegek 43-46%-a kapott. A javulás ellenére szuboptimálisnak tartják a lipidcsökkentő kezelést. Emissziókor a betegek 90%-a kapott statint, de csak 44% nagy intenzitású adagot. Az első kontroll eredményei a betegek 100%-a alapján, a második kontrollé 50%, a harmadiké pedig csak 20% alapján születtek (21). Ha az EuroPath IV és a gyulai adatokat hasonlítjuk össze, akkor az állapítható meg, hogy nálunk a betegek nagyobb aránya megy haza nagy intenzitású statinnal, a kontrollra járás aránya csökken az esemény után

mindkét helyen (nálunk valamivel kisebb arányban), és az EuroPath-ban nagyobb arányú az ezetimib adása, ami magyarázza azt, hogy az 1,4 mmol/l célérték-elérés aránya magasabb a kontrollvizsgálatok során (15, 21).

A statin-ezetimib kombináció előnye randomizált klinikai tanulmány és a gyakorlaton alapuló megfigyeléses vizsgálat alapján

A RACING (randomised comparison of efficacy and safety of lipid lowering with statin monotherapy versus statin–ezetimibe combination for high-risk cardiovascular disease) tanulmány szerzőinek az volt a célja, hogy összehasonlítsák egy nagyobb adagú statin és egy kisebb adagú statin + ezetimib kombinációs kezelés eredményeit randomizált, hosszabb távon végzett klinikai vizsgálat keretében. Hasonló, randomizált, legalább egy évig tartó, statin és kisebb adagú statin + ezetimib hatásának összehasonlítását végző tanulmányt nem találtak a PubMed-ben. Nyílt fázisú, 3 évig tartó vizsgálatban 2017. február és 2018. decembere között 3780 ismert ateroszklerotikus érbeteget Dél-Korea 26 centrumában randomizáltak 1:1 arányban 20 mg rosuvastatin vagy 10 mg rosuvastatin + 10 mg ezetimib adására. A kombinált terápia mellett az 1,8 mmol/l szintet egy évnél a betegek 73%-a, kettőnél 75%-a, háromnál pedig 72%-a érte el, a statin-monoterápia csoportban 1, 2 és 3 évnél 55%, 60% és 58%-ban történt meg az elérés ($p < 0,0001$). Intolerancia miatti terápiamegszakítás vagy dóziscsökkentés a kombinációs csoportban 88 főnél (4,8%), a monoterápiában 150 főnél (8,2%) történt ($p < 0,0001$). A primer végpont (kardiovaszkuláris halál, nagy kardiovaszkuláris esemény és nem fatális stroke) 9,1%-os gyakoriságú volt a kombinációs és 9,9%-os a nagy dózisu monoterápiás csoportban



2. ÁBRA. Európai szakértői állásfoglalás igen nagy kockázatú betegek elsővonalbeli kezelésének kombinációs lipidcsökkentésére

(abszolút különbség $-0,78\%$; 90% CI: $-2,39-0,83$). A vizsgálat tanulsága, hogy közepes intenzitású statin és ezetimib kombinációja legalább olyan hatékonyságú a kardiovaszkuláris események számának csökkentésében (non-inferioritás), mint a nagy dózisú statin (nem szignifikánsan, tendenciájában 12% -kal jobb volt), mint a nagy intenzitású statin, ugyanakkor a célérték elérésében és a statinintolerancia tekintetében szignifikánsan jobb (22).

A randomizált RACING-vizsgálat után részben ugyanazon szerzők Dél-Korea biztosítói adatbázisának felhasználásával ugyanezen két kezelés (20 mg rosuvastatin és 10 mg rosuvastatin + 10 mg ezetimib) hatását hasonlították össze PCI-n és stentimplantáción átesett betegeken obszervációs vizsgálat keretében. A kombinációs terápiát 10 794, a statin-monoterápiát 61 256 beteg kapta. A primer végpont (kardiovaszkuláris halál, szívinfarktus, stroke, koronária-revaszkularizáció, szívelégtelenség miatti hospitalizáció) 25% -kal ritkábban fordult elő a kombinációs kezelést kapókon (HR=0,75; 95% CI: 0,70–0,79; $p<0,001$). Ugyanezen csoportban 15% -kal kevesebb statinterápia-megszakítás volt ($6,5\%$ vs. $7,6\%$; HR=0,85; 95% CI: 0,78–0,94; $p<0,001$), és kiemelendő, hogy szignifikánsan, 20% -kal ritkább volt a kezelést igénylő újkeletű diabétesz ($7,7\%$ vs. $9,6\%$; HR=0,80; 95% CI: 0,72–0,88; $p<0,001$) (23). A vizsgálat jelentősége abban rejlik, hogy a randomizált RACING eredményeit megfigyeléses vizsgálatban támasztotta alá. A kisebb adagú statin és ezetimib kombinálása nem inferior a nagyobb dózisú statinnal szemben, sőt a nagyobb betegszám miatt szignifikánsan hatékonyabbnak is bizonyult a kardiovaszkuláris események gyakoriságának csökkentése tekintetében. További előny a terápia jobb tolerálhatósága (szignifikánsan ritkább terápiamegszakítás), illetve a szignifikánsan kevesebb új keletű diabétesz. Az eredmények alapján a JACC

szerkesztőségi kommentárja arról ír, hogy a kisebb dózisú statinnal történt ezetimib kombináció a célértékek elérésének tiszta győztese lehet (24).

Hogyan értelmezzük a dél-koreai vizsgálatokat Európában?

Ismert, hogy a távol-keleti embereken a statinoknak erősebb hatása van, mint kaukázusiakon, ez lényegében tükröződik az $1,8$ mmol/l célértékelérés arányában. A statinadagokat leszámítva a tanulságokat európai viszonyokra is alkalmazhatónak érezzük. Nálunk nagyobb rosuvastatin dózissal érünk el ugyanezt az LDL-C hatást, de az ezetimibre vonatkozó tanulságok érvényesek. A 2019-es európai lipidirányelv ACS esetén nagy dózisú statin adását ajánlja (illetve, ha a célérték eléréséhez 50% -nál nagyobb LDL-csökkentésre van szükség, akkor a nagy dózisú statin mellé az ezetimib is megfontolható már az elején), és egy hónapnál elvégzett lipidvizsgálat után szükség szerint ezetimibes kombinációt javasol (1). Ehhez képest egy 2022-es szakértői állásfoglalás annyiban lépett tovább, hogy ebben a betegcsoportban elsővonalbeli kezelésként nagydózisú statin és ezetimib együttes adását javasolja (2. ábra) (20). Ez egy jelentős változás a három évvel korábbi irányelvhez képest. Kétségtelen tény, hogy a pontosan szedett nagy dózisú statin-monoterápiával a betegek hozzávetőlegesen 20% -a elérné az $1,4$ mmol/l LDL-cholesterin-célértéket. Ha szigorúan nézzük, nekik nem lenne szükség ezetimib adására, de azzal, hogy alacsonyabb lipidértékek lennének, ezek a betegek is csak nyernek. A nagy dózisú statin (pl. 40 mg rosuvastatin vagy 80 mg atorvastatin) mellé már az ACS utáni kórházi hazabocsájtáskor ezetimibet is adnánk, elejét vesszük az első kontroll során gyakran elmaradó ter-

piaszkaláció elmaradásának, ezáltal jelentősebb arányú célértékelést remélhetünk.

Az olaszországi Lombardia régióban retrospektív módon 7 éves követéssel elemezték az ezetimib adását külön tablettá vagy fixkombináció formában. Ez utóbbi esetekben 87%-kal kedvezőbb adherenciát találtak, mint amikor a statint és az ezetimibet külön kapták a betegek. A kardiovaszkuláris események kockázatának 55%-os csökkenését is leírták a szerzők a jó és a rossz adherenciájú csoportok összehasonlításakor (25).

Az adherencia javítása egy örökös feladatunk lenne. Koronáriabetegek kardiovaszkuláris gyógyszerelésében való beteg-együttműködés és a bekövetkező események összefüggését vizsgáló metaanalízisben azt találták, hogy a kardiális gyógyszerek adherenciájának 20%-os javítása 8-12%-kal csökkenti a kardiovaszkuláris események vagy halál gyakoriságát. Alcsoport-elemzésben a statinokra vonatkozóan 10%-kal csökkent a kardiovaszkuláris események és 15%-kal a mortalitás gyakorisága (26).

A kardiológiai rehabilitáció kedvező hatása

A célértékek elérését segíti az ezetimib adása, főleg, ha az fixkombináció formájában történik, mert úgy jobb a betegek adherenciája. Jobb beteg-együttműködés érhető el a kardiológiai rehabilitációval is. Hazai vizsgálatban ACS után rehabilitációs kezelésben részesülő betegek körében nagy arányú a statinterápia, de egy évvel az esemény után nagyon alacsony a betegek adherenciája: önbevallás alapján egy évnél a betegek 85%-a, receptkiváltás alapján csak 54%-a volt statinterápián (27). A SWEDEHEART-ban 21 ezer infarktuson átesett beteg 4,55 éves követésével azt állapították meg, hogy a tréning alapú kardiológiai rehabilitáció 28%-kal csökkenti a halálozást (28).

Zárógondolatok

A klinikai vizsgálatok kedvező eredményei alapján a kardiovaszkuláris prevenció egyik legfontosabb elemévé vált lipidcsökkentéssel mostohán bánnak az orvosok és a betegek egyaránt, nincsenek kihasználva a benne rejlő lehetőségek. A lipidcsökkentéshez való viszonyt jellemzi, hogy a világ egyik vezető orvosi lapjában arról szólt egy kommentár 2023-ban, hogy a szívkatéteres vizsgálat előtti laboreredmények között szerepeljen lipidpanel is (29), aminek ismerete elvileg elengedhetetlen lenne érbetegség gyanúja esetén (azaz, ha a koronarográfia szükségessége felmerül).

A legnagyobb „kardiovaszkuláris haszon” az ACS-es betegek lipidcsökkentésében rejlik, a 2019-ben megszigorított célérték (1,4 mmol/l) elérése 20% körül van, ami szisztematikus ellenőrzéssel, jobb odafigyeléssel, az ezetimib gyakoribb adásával javítandó. Ma már kar-

diológusok között elfogadott és általános a statin adása ACS utáni beteg esetében, szakmailag szégyellnivalónak minősül statin nélkül hagyni ilyen beteget. El kellene jutnunk oda, hogy szégyen legyen nem törekedni a célértékek elérésére, legalább a maximálisan tolerált statin és ezetimib adásáig.

Nyilatkozat

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

Irodalom

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
2. A VIII. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia külső száma. *Metabolizmus* 2021; 19: 1–66.
3. Knuut J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020; 41: 407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
4. Blöndal M, Ainla T, Eha J, et al. Comparison of management and outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction patients in Estonia, Hungary, Norway, and Sweden according to national ongoing registries. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022; 8: 307–314. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa098>
5. Edfors R, Jernberg T, Lewinter C, et al. Differences in characteristics, treatments and outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: novel insights from four national European continuous real-world registries. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022; 8: 429–436. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcab013>
6. Márk L, Harangi M, Paragh Gy, et al. Javaslat az európai és hazai ajánlásokat követő lipidcsökkentő terápia hatékonyabb megvalósítására a magyarországi gyakorlatban akut koronáriaesemény utáni betegekben. *Cardiol Hung* 2021; 51: 273–278. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2021.51.4.273>
7. Nelson AJ, Haynes K, Shambhu S, et al. High-intensity statin use among patients with atherosclerosis in the US. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79: 1802–1813. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.048>
8. Cannon CP, de Lemos JA, Rosenson RS, Ballantyne CM, et al. GOULD Investigators. Use of lipid-lowering therapies over 2 years in GOULD, a registry of patients with atherosclerotic cardiovascular disease in the US. *JAMA Cardiol* 2021 Jun 16; 6(9): 1–9. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.1810>
9. Aggarwal R, Chiu N, Libby P, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Adults With Coronary Artery Disease in the US, January 2015 to March 2020. *JAMA* 2023; 330: 80–82. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.8646>
10. Jánosi A. A szívinfarktus miatt kezelt betegek ellátásának és prognózisának fontosabb adatai. *Nemzeti Szívinfarktus Regiszter*, 2021. *Card Hung* 2022; 52: 226–233. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2022.52.3.226>
11. Jánosi A, Pach FP, Erdős G, et al. Szívinfarktus miatt kezelt betegek ellátása Magyarország különböző régióiban és a betegek 10 éves túlélése [Management of patients treated for myocardial infarction in different regions of Hungary and patient survival for 10 years].

- Orv Hetil 2021; 162: 1438–1450. Hungarian.
<https://doi.org/10.1556/650.2021.32205>
12. Jánosi A. A szívinfarktus epidemiológiai adatai, a betegek ellátása és prognózisa. Nemzeti szívinfarktus regiszter 2010–2021. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2023.
13. Márk L, Nagy M, Dani G, et al. Akut coronariaszindróma miatt 2015-ben kezelt betegek lipidcsökkentő terápiája [Lipid-lowering therapy of patients suffering from acute coronary syndrome in a Hungarian county hospital in 2015]. Orv Hetil 2018; 159: 478–484. <https://doi.org/10.1556/650.2018.31022>
14. Márk L, Dani Gy, Ozsváth L, et al. Akut koronáriszindróma miatt intervención átesett betegek lipidcsökkentő kezelése és ajánlás a beavatkozás utáni ellenőrzésekre. Card Hung 2020; 50: 29–34. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2020.50.1.29>
15. Márk L, Tajtiné Fazekas K, Dani Gy, et al. A lipidcsökkentő kezelés alakulása a COVID-időszakban a gyulai invazív centrumban akut koronáriszindrómán átesett betegekben. Cardiol Hung 2023; 53: 273–279. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2023.53.3.273>
16. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. DA VINCI study. 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: 1279–1289. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047>
17. Ray KK, Haq I, Bilitou A, et al. SANTORINI Study Investigators. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. Lancet Reg Health Eur 2023 Apr 5; 29: 100624. <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2023.100624>
18. Reiber I, Márk L, Együd F, et al. Nagy intenzitású rosuvastatin vagy rosuvastatin/ezetimib kombinációs lipidcsökkentő terápia hatékonysága hypercholesterinaemiás igen nagy kardiovaszkuláris rizikójú magyar betegekben – a 3T-FIGHT vizsgálat első eredményei. Card Hung 2023; 53. Közlés alatt.
19. SWEDEHEART Annual report, 2022. Issued in 2023. <https://www.ucr.uu.se/swedeheart/dokument-sh/arsrapporter-sh/01-swedeheart-annual-report-2022-english/viewdocument/3479>
20. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. Eur Heart J 2022; 43: 830–833. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab718>
21. Laufs U, Catapano AL, De Caterina R, et al. The effect of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines on low-density lipoprotein cholesterol goal achievement in patients with acute coronary syndromes: The ACS EuroPath IV project. Vascul Pharmacol 2023; 148: 107141. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2023.107141>
22. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, et al. RACING investigators. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet 2022; 400: 380–390. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00916-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00916-3)
23. Lee SJ, Joo JH, Park S, et al. Combination lipid-lowering therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2023; 82: 401–410. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.05.042>
24. Ben-Yehuda O. Combination therapy with lower statin dose and the race to LDL-C goal: a clear winner? J Am Coll Cardiol 2023; 82: 411–413. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.06.003>
25. Rea F, Savaré L, Corrao G, et al. Adherence to lipid-lowering treatment by single-pill combination of statin and ezetimibe. Adv Ther 2021; 38: 5270–5285. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01892-7>
26. Chen C, Li X, Su Y, You Z, Wan R, Hong K. Adherence with cardiovascular medications and the outcomes in patients with coronary arterial disease: “Real-world” evidence. Clin Cardiol 2022 Dec; 45(12): 1220–1228. <https://doi.org/10.1002/clc.23898>
27. Simon A, Kósa I, Vassányi I, et al. Statinadherencia akut koszorúér-esemény után. Cardiol Hung 2020; 50: 330–336. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2020.50.5.330>
28. Ekblom Ö, Cider Å, Hambraeus K, et al. Participation in exercise-based cardiac rehabilitation is related to reduced total mortality in both men and women: results from the SWEDEHEART registry. Eur J Prev Cardiol 2022; 29: 485–492. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab083>
29. Ranard LS, Duffy EY, Kirtane AJ. The case for inclusion of a lipid panel in the standard precatheterization laboratory blood draw—stating what should be obvious. JAMA Cardiol Published online June 07, 2023. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.1287>

Gratulálunk!

A Debrecen Város Hatvani-díja elismerést a közgyűlés azon személyeknek vagy szervezeteknek adományozza, akik a város fejlesztése érdekében a természettudományok, a gazdasági élet, az egészségügy, a szociális tevékenység, az idegenforgalom és a környezetvédelem területén kiemelkedő tevékenységet fejtettek ki; valamint átfogó életműveket ismer el vele. Idén a közgyűlés Debrecen Város Hatvani-díja elismerő díjat adományozott *prof. dr. Csanádi Zoltánnak*.

Prof. dr. Csanádi Zoltán egyetemi tanár, intézetvezető, klinikaigazgató, a Magyar Tudományos Akadémia doktora, belgyógyász, kardiológus szakorvos. 1992–95 között Kanadában dolgozott, ahol a szívritmuszavarok kezelésének új, katéteres és beültethető eszközös technikáit sajátította el. Hazatérését követően ezeket a módszereket sikerült Magyarországon meghonosítania. Az elmúlt 20 évben a Debreceni Egyetem Kardiológiai Klinikáján létrehozta az Aritmológiai Centrumot, amit az Európai Szívritmus Társaság hivatalos oktatóközpontként akkreditált, s 2017-től a Kardiológiai Klinika igazgatója.

A díjhoz szeretettel gratulálunk!

A szerkesztőség

Az ST-elevációval járó szívinfarktusos betegek ellátásának és prognózisának hosszú távú vizsgálata a Nemzeti Szívinfarktus Regiszter adatbázisában

Jánosi András¹, Ferenci Tamás^{2,3}, Piróth Zsolt¹, Andréka Péter¹

¹Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Budapest

²Óbudai Egyetem, Élettani Szabályozások Kutatóközpont, Budapest

³Budapesti Corvinus Egyetem, Statisztika Tanszék, Budapest



A szerző
video-összefoglalója

Levelezési cím:

Prof. dr. Jánosi András, Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Nemzeti Szívinfarktus Regiszter, 1096 Budapest, Haller utca 29. E-mail: andras.janosi@gokvi.hu

A Nemzeti Szívinfarktus Regiszter program országos indulását követő 9 évben 53 982 ST-elevációval járó infarktusos (STEMI) beteg adatát rögzítették. A betegek 80,9%-a invazív centrumba került, 68,6% primer transzporttal. A katéteres érmegnyitás (PCI) aránya éves bontásban 83–89% között változott. Trombolízis a betegek kevesebb, mint 1%-ánál történt. Az adatok nemzetközi összehasonlításakor (észti, magyar, norvég, svéd regiszterek) azt találták, hogy a primer PCI-re leggyakrabban Magyarországon, reperfüziós kezelésre (trombolízis + PCI) Svédországban került sor. A trombolízis gyakorisága a másik három országban (Svédország, Észtország, Norvégia) lényegesen nagyobb (3,2%, 12,4%, 13,2%) volt. Az életkorral korrigált 30 napos halálozás Magyarországon a legnagyobb (15,2%). A szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy Magyarországon a vizsgált években a panaszkezdés és az érmegnyitás közötti idő (teljes iszkémiás idő = TIT) az optimálisnál lényegesen hosszabb, az évek során alig változott. Amennyiben a katéteres érmegnyitás optimális időben nem végezhető el, akkor a trombolízist kell végezni. Az időben alkalmazott reperfüziós kezelésnek különösen azon betegeknél van nagy jelentősége, akiknél nagy az infarktusrizikó és a vérzési rizikó kicsi. A szerzők 30 399 STEMI miatt kezelt beteg adatait elemezve vizsgálták a TIT jelentőségét a túlélésre. Cox-regressziós elemzést alkalmaztak és megállapítják, hogy 200 percig a TIT nem befolyásolta a betegek túlélését, azt követően azonban – eleinte rohamosan, később lassulva – romlanak a betegek életkilátásai.

Következtetés: a túlélési adatok javítása szempontjából TIT csökkentése, a reperfüziós kezelés időben történő alkalmazása a legfontosabb feladat. Az optimális kezelési stratégia megválasztása az érvényes útmutatók alapján történhet.

Kulcsszavak: szívinfarktus, teljes iszkémiás idő, revaszkularizáció, PCI, trombolízis, reperfüzió, 30 napos halálozás

Examination of the long-term care and prognosis of patients with ST-elevation myocardial infarction in the Hungarian Myocardial Infarction Registry

In the 9 years following the start of the Hungarian Myocardial Infarction Registry program, we recorded the data of 53,982 ST-elevation myocardial infarction (STEMI) patients. 80.9% of patients were transferred to an invasive center, 68.6% by primary transport. The rate of percutaneous coronary intervention (PCI) varied between 83–89% annually. Thrombolysis occurred in less than 1% of patients. When comparing the data internationally (Estonian, Hungarian, Norwegian, Swedish registers), it was found that primary PCI was most often performed in Hungary, and reperfusion treatment (thrombolysis + PCI) in Sweden. The frequency of thrombolysis in the other three countries (Sweden, Estonia, Norway) was significantly higher (3.2%, 12.4%, 13.2%). Age-adjusted 30-day mortality was the highest in Hungary (15.2%). The authors draw attention to the fact that in Hungary, the time between the onset of the complaint and the opening of the vessel (total ischemic time = TIT) is significantly longer than optimal and hardly changed over the years. If the catheter opening cannot be performed in an optimal time, then thrombolysis should be performed. Timely reperfusion treatment is particularly important in patients with a high infarction risk and a low risk of bleeding. The authors analysed the data of 30,399 patients treated for STEMI and investigated the significance of TIT on survival. A Cox regression analysis was used and it was determined that for 200 minutes the TIT did not affect the survival of the patients, but after this time the life prospects of the patients worsened rapidly initially and later slowly.

Conclusion: in terms of improving survival data, reducing TIT and applying reperfusion treatment in a timely manner are the most important tasks. The optimal treatment strategy can be chosen based on valid guidelines.

Keywords: myocardial infarction, total ischemic time, revascularisation, PCI, thrombolysis, reperfusion, 30-day mortality

A kézirat 2023. 06. 09-én érkezett a szerkesztőségbe, 2023. 09. 14-én került elfogadásra.

A szívinfarktus kezelésében döntő jelentőségű beavatkozások – trombolízis, katéteres érmegnyitás – valamint a gyógyszeres kezelés (thrombocytaaggregáció-gátlók adása, az agresszív statinkezelés) – jelentősen javították a betegek prognózisát. Az infarktusos betegek hazai ellátását – több évtized adatait elemezve – egy korábbi közleményben foglaltuk össze (1). A prognózist befolyásoló eszközös beavatkozások, és a korszerű gyógyszeres kezelés hazánkban széles körben alkalmazásra került, és ez a betegek prognózisának javulását eredményezte. A kezdeti javulást követően a halálozási mutatók „beragadtak” és mind a 30 napos, mind az 1 éves halálozás – az elmúlt néhány évben – lényegében változatlan. A magyar adatok – nemzetközi összehasonlításokor – kedvezőtlenebbek, mint amit a svéd, a norvég és az észti regiszterek közöltek. Jelen vizsgálatunkban elemeztük a betegek ellátásának magyarországi adatait, a gyógyszeres és az eszközös revaszkularizáció gyakoriságát, a katéteres érmegnyításhoz eltelt idő prognosztikai jelentőségét, valamint a 30 napos halálozást.

Módszer

Minden ellátott infarktusos betegre vonatkozó kötelező regisztráció 2014. január 1-jén kezdődött. Az ellátás helyét, a revaszkularizáció formáját és a 30 napos halálozást 2014. január 1.–2022. december 31. között ellátott 53 982 STEMI-betegnél vizsgáltuk. A teljes iszkémiás idő (a panasz kezdete és az érmegnyitás között eltelt idő = TIT) jelentőségének vizsgálatokor a 2010. január 1. és 2021. december 31. között ellátott 30 399 ST-elevációval járó szívinfarktusos beteg adatait használtuk fel, akiknél a panasz kezdetétől számítva 24 órán belül megtörtént a katéteres érmegnyitás (PCI), ismert volt a panasz kezdetének és az érmegnyitás ideje, egészségügyi azonosító számmal rendelkeztek. Cox-regressziós elemzéssel vizsgáltuk, hogy a kórelőzmény, a társbetegségek, a klinikai adatok, valamint a TIT hogyan befolyásolta a túlélést.

Eredmények

A betegellátás szervezési kérdései

A szívinfarktusos betegek ellátása hazánkban egyértelműen szabályozott: amennyiben a beteg panasza és az első egészségügyi kontaktusnál elkészített EKG szívinfarktuszt igazol, vagy annak gyanúját kelti, lehetőleg invazív lehetőséggel bíró ellátóhelyre kell szállítani. Amennyiben az EKG-n ST-eleváció van, akkor – a szakmai előírásnak megfelelően – kötelező jelleggel kell a beteget invazív centrumba szállítani. Magyarországon jelenleg 20 intézményben van lehetőség katéteres érmegnyításra, 19 centrum területi és ügyeleti ellátást biztosít, 1 budapesti ellátóhely csak a területi ellátásban vesz részt. A hosszú megfigyelési idő alapján

1. TÁBLÁZAT. Közvetlenül az invazív centrumba került STEMI-betegek aránya (%)

2014	77,5
2015	80
2016	78
2017	80
2018	78,4
2019	79,2
2020	83,5
2021	85,3

megállapítható, hogy ezen szakmai irányelvek követésének személyi és tárgyi feltételei hazánkban adottak.

Az invazív centrumban ellátott betegek aránya

Az országos regisztráció rendszerének indulásától (2014. 01. 01) – 2021. 12. 31-ig 53 982 beteget regisztráltunk, akiknél ST-elevációval járó szívinfarktus (STEMI) volt. A kórházi felvételkor készített EKG-felvételen 94,6%-ban ST-eleváció volt látható. A betegek 80,9%-a invazív centrumba került, 68,6%-a primer transzporttal. Évenkénti bontásban vizsgálva az invazív centrumban ellátott betegek aránya 77,5% és 85,3% között változott (1. táblázat). A STEMI-betegek 83,5%-ánál primer PCI történt, a panasz kezdetétől a revaszkularizációig eltelt idő medián értéke 298 perc volt. A betegek 5,6%-ánál a beavatkozásra 2 órán belül, 49,6%-ánál 12 órán belül került sor.

A prehospitalis és a kórházi trombolízis gyakorisága

A STEMI-betegeknél a prehospitalis időszakban 0,25%, a kórházi kezelés során 0,31%-nál történt gyógyszeres rögzítő kezelés.

A PCI-kezelésben részesült betegek aránya

A 2. táblázatban a STEMI-betegek katéteres revaszkularizációs arányát tüntettük fel évenkénti bontásban. A STEMI-betegeknél 76,2%–86,4% között változott a katéteres revaszkularizáció aránya.

2. TÁBLÁZAT. A PCI-kezelésben részesült betegek aránya (%)

	STEMI
2014	76,2
2015	81,5
2016	83,4
2017	83,7
2018	83,6
2019	84
2020	86,4
2021	85,8
2022	85,7

3. TÁBLÁZAT. A STEMI-betegek kórházi és 30 napos halálózása évek szerinti bontásban

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Kórházi halálozás (%)	8,3	8,4	9,8	9,5	10	9,9	10	10	9,8
30 napos halálozás (%)	13	13	14	14	14	14	15	16	13,8
PCI történt	9	9	9,9	10	11	11	12	12	10,6

A STEMI-betegek 30 napos halálozási adatai

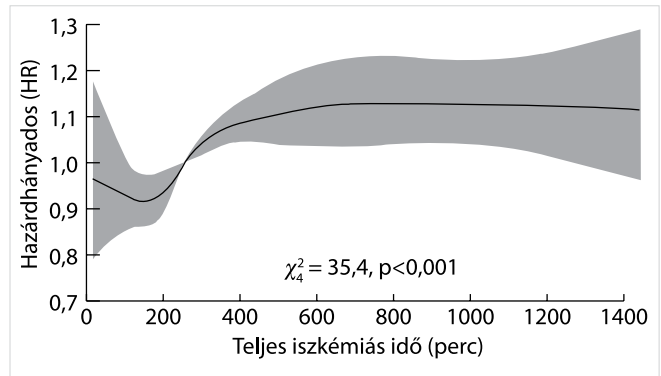
A vizsgált időszakban a 30 napos halálozás a STEMI-betegeknél 14,5% volt. Amennyiben a betegeknél PCI-kezelés történt akkor a halálozást szignifikánsan kisebbnek találtuk (10,8%; $p < 0,001$). Az invazív kezelés 3,7 abszolút százalékkal csökkentette a 30 napos halálozást. A betegek részletes halálozási adatait az 3. táblázatban foglaltuk össze. A 2014 és a 2015 között kezelt betegek 30 napos halálozása 3% ponttal volt alacsonyabb, mint 2020–2021-ben. Azonos értékeket találtunk 2018-ban és 2019-ben, ugyanakkor 2019 és 2021 között minden évben 1-1%-kal nőtt a halálozás. Természetesen ezek a halálozási adatok csak tájékoztató jellegűek, mivel az összehasonlított populációk több tényezőben is különbözhetnek.

A teljes iszkémiás idő vizsgálata

A vizsgálati csoportot 30 399 beteg alkotta, akiknél a TIT számításához az összes szükséges változó ismert volt és az érmegnyitásra a panasz kezdetétől számított 24 órán belül sor került. A vizsgált populáció nagyobb része férfi volt (64,2%), átlagos életkoruk $60,7 \pm 11,9$ év volt. A nők 7 évvel idősebbek voltak átlagosan ($67,1 \pm 12,6$ év). A betegek 71%-a közvetlenül a szívkatéteres centrumba került (primer transzport). A túlélést befolyásoló kategoriális tényezők hazárdhányadosait a 4. táblázat tartalmazza. A folytonos tényezőket

4. TÁBLÁZAT. A túlélést befolyásoló kategoriális tényezők hazárdhányadosai

	Relatív hazard	p-érték
Életkor	$\chi^2=2432,1$	$<0,00$
Nem	$\chi^2=8,8$	0,003
Kórelőzményben		
Szívinfarktus	$\chi^2=30,6$	$<0,001$
Stroke	$\chi^2=83,4$	$<0,001$
Hipertónia	$\chi^2=0$	0,928
Felvételi adatok		
Szisztolés vérnyomás	$\chi^2=170$	$<0,001$
Diasztolés vérnyomás	$\chi^2=7,1$	0,131
Szívfrekvencia	$\chi^2=378,3$	$<0,001$
Prehospitalis reanimáció	$\chi^2=323,2$	$<0,001$
Sokk	$\chi^2=637$	$<0,001$
Társbetegségek		
Diabetes mellitus	$\chi^2=84,5$	$<0,001$
Szívelégtelenség	$\chi^2=95,9$	$<0,001$
Teljes iszkémiás idő	$\chi^2=35,4$	$<0,001$



1. ÁBRA. A teljes iszkémiás idő jelentősége

spline-nal kibontva szerepeltettük a modellben, hogy megengedjük az esetleges nemlinearitásokat. A TIT jelentőségét az 1. ábrán mutatjuk be, ahol az látszik, hogy kb. 200 percig nincs értékelhető hatása a késlekedési időnek, azonban utána – eleinte rohamosan, később lassulva – romlanak a beteg kilátásai a modellünk szerint. Ez nagyjából 500 percig tart (ekkorra kb. 25%-kal nagyobb a halálozás hazárdja, mint 200 perc alatt), azonban a további késlekedés már nem jár kimutatható romlással az 500 perces helyzethez képest.

Nemzetközi összehasonlítás

A vizsgálatban négy nemzeti regiszter adatait elemeztük és hasonlítottuk össze (2). Észtország, Magyarország, Norvégia és Svédország ST-elevációval járó szívinfarktus miatt ellátott betegeinek klinikai adatait, ellátását és 30 napos halálozását a 5. táblázatban foglaltuk össze. A magyar betegek fiatalabbak voltak, mint az észti és a svéd populáció. A diabétesz és a perifériás érbetegség Magyarországon, míg a kórelőzményben szereplő stroke és a felvételtől észlelt súlyosabb Killip-osztály az észti betegcsoportban volt gyakoribb. A panasz kezdetétől a reperfüzióig eltelt idő medián értéke közel 5 óra volt, viszont Svédországban csak valamivel több, mint 3 óra. Jelentős különbség volt a trombolízis alkalmazásában: Észtországban 12,4%, Norvégiában 13,2%, Svédországban 3,2% volt ezen kezelési alkalmazásának gyakorisága. Magyarországon erre a betegek kevesebb, mint 1%-ában került sor. A reperfüzió (trombolízis + PCI) Svédországban (84%), míg a primer PCI Magyarországon volt a leggyakoribb (80,6%). Az életkorral korrigált 30 napos halálozás hazánkban volt a legnagyobb (15,2%).

5. TÁBLÁZAT. Nemzeti regiszterek adatainak összehasonlítása STEMI-beteg esetén

	EMIR	HUMIR	NORMI	SWEDEHEART
Betegek száma	4584	23 865	12 414	23 342
Férfiak aránya (%)	61,4	61,6	70,8	69,2
Átlagos életkor év (±SD)	69,2 (12,9)	64,7(13,1)	66,4(13,7)	69,3 (13,0)
Kórelőzmény				
AMI (%)	16,0	13,7	14,2	18,9
Diabetes mellitus (%)	20,6	28,3	13,9	18,9
Hipertónia (%)	78,6	73,9	39,2	49,4
Perifériás érbetegség (%)	8,6	10,2	6,0	4,1
Stroke	9,7	7,7	5,6	6,8
Aktív dohányosok (%)	34,5	32,0	38,0	25,1
Felvételi adatok				
Prehosp. reszuszcitáció (%)	NA	5,3	7,2	4,8
Killip-osztály II–IV (%)	28,0	10,5	NA	9,5
Kezelés				
A reperfúzióig eltelt idő (perc_medián)	236	295	NA	198
Reperfúzió (%)	75,7	82	79,4	84
Primer PCI (%)	63,4	80,6	66,2	77,3
Trombolízis (%)	12,4	0,5	13,2	3,2
30 napos halálozás* (%)	11,8	15,2	12,0	8,8

AMI = akut miokardiális infarktus; EMIR = Észti Miokardiális Infarktus Regiszter; HUMIR = Magyar Miokardiális Infarktus Regiszter; NORMI = Norvég Miokardiális Infarktus Regiszter; SWEDEHEART = Svéd kardiológiai regiszter, amelynek része az infarktus regiszter
 *=életkorral korrigált halálozás; NA = nincs adat

Megbeszélés

Az elemzett időszakban katéteres revaszkularizációra évente a STEMI-betegek 83%-89%-ánál került sor. Magyarországon a STEMI-betegeknél elvégzett primer PCI aránya nemzetközi összehasonlításban is jónak tekinthető (2). A revaszkularizáció ideje hazánkban nem optimális: a panaszkezdés és az ér megnyitása közötti idő medián értéke 298 perc. A 12 órán belül revaszkularizált betegek aránya 9 év alatt nem változott, a betegek felénél csak 12 óra után kerül sor az eszközös beavatkozásra. A prehospitalis időszakban és a kórházi kezelés során trombolízisre elváltva került sor, gyakoriságuk a vizsgált időszakban kevesebb volt, mint 1%. Négy ország folyamatosan működő infarktusregiszterének adatait összehasonlítva azt találtuk, hogy STEMI-betegeknél a trombolízis mindhárom országban lényegesen gyakoribb volt, mint Magyarországon. A gyógyszeres rögzítés gyakorisága Észtorországban 12,4%, Norvégiában 13,2%, Svédországban 3,2% (2). Az életkorral és a társbetegségekkel kontrollált halálozási arány Magyarországon magasabb volt, mint a többi országban. A jelenleg érvényes útmutatók (3, 4), is pontosan definiálják a gyógyszeres rögzítés helyét a STEMI-betegek kezelési algoritmusában. Az európai irányelv (3) I. osztályú, A-evidenciaszintű ajánlásként említi a trombolízist abban az esetben, amikor a panasz kezdetétől számított idő 12 óránál kevesebb idő telt el és a primer PCI-kezelésre 120 percnél nem kerülhet sor. A trombolízis

kiemelkedően hasznos a magas rizikójú STEMI-betegeknél, ha a tünetek fellépésétől számított 2 órán belül a kezelés elkezdhető. Amennyiben a panaszkezdéstől számítva több mint 3 óra telt el, akkor a gyógyszeres érmegnyitás helyett inkább PCI-centrumba helyezés mellett dönthetünk, ezen időn túl a trombolízis hatékonysága már lényegesen csökken. Az amerikai ajánlás (4) szerint a PCI-kezelés az elsősorban ajánlott optimális revaszkularizáció, ha panaszok fellépésétől számított 12 órán belül van a beteg és a diagnózis felállításától számított 90 percnél a revaszkularizációra kerül sor. Amennyiben a beteg olyan ellátóhelyre került, ahol nincs lehetőség katéteres érmegnyitásra akkor a továbbszállítás indokolt, ha az invazív terápiára 120 percnél sor kerülhet. Amennyiben ez nem lehetséges akkor trombolízis a választandó kezelés, amit a kórházba érkezéstől számított 30 percnél el kell végezni. A NICE-guideline (5) az eddigiekhez nagyon hasonlóan foglal állást: amennyiben a panasz kezdetétől 12 óra még nem telt el és a PCI-kezelésre 120 percnél nem kerülhet sor, akkor trombolízis kell alkalmazni. Amennyiben a PCI – bármely okból – optimális időben nem végezhető el, akkor a farmako-invazív kezelés lehet alternatíva, amely az optimális időablak esetén alkalmazott trombolízis, majd ezt követő koronarográfia elvégzését jelenti, és ennek kapcsán történik az ér tágítása, illetve a stentimplantáció. Egy ausztrál tanulmányban (6) összehasonlították a megfelelő időablak

esetén („timely”) elvégzett PCI-t (T_PCI), a 12 órán túl történt – ún. késői-eszközös revaszkularizáció (L_PCI) és a farmako-invazív PCI (FI_PCI) hatékonyságát. A késői túlélés a FI_PCI esetén lényegesen kedvezőbbek volt, mint a L_PCI-csoportban. *Fazel és munkatársai* (7) a reperfüziós eljárásokat vizsgálva ugyancsak optimálisnak találta a farmako-invazív kezelést, akkor, ha a primer PCI-kezelés a megfelelő időablakon belül nem végezhető el. A TIT vizsgálatok azt találtuk, hogy 200 percig még nem befolyásolja lényegesen a túlélést a késési idő, utána azonban már jelentőssé válik a késési idő hatása. Ebből az a következtetés adódik, hogy ezen időszak alatt a reperfüzióknak meg kell történnie, lehetőleg PCI alkalmazásával. Ha a PCI-re nincs mód 3 órán belül, akkor a trombolízis alkalmazása jön szóba – különösen a nagy rizikójú anterior infarktus és az alacsony vérzési kockázatú betegeknél. A kezelés részleteire vonatkozóan utalunk a guideline-okra.

A tanulmány limitációi:

1. A vizsgálat adatai prospektív obszervációs vizsgálatból származnak, ezt az adatok értelmezésekor figyelembe kell venni.
2. A TIT számítása a betegek egy részénél a hiányos adatok miatt nem volt lehetséges.

Következtetés

Magyarországon évek óta közel állandó a revaszkularizációig eltelt idő és nem változik az optimális időben elvégzett primer PCI-beavatkozások aránya. Nemzetközi összehasonlításban kedvezőtlenek a hazai halálzási adatok. Vizsgálatunkban a revaszkularizációig eltelt késési idő 200 percig kevéssé, utána azonban – egészen 500 percig – jelentősen befolyásolja a halálzást (500 perc után már minimális a szerepe). A mortalitás csökkentése szempontjából elérendő, a TIT lerövidítése, 200 perc alá. A késési idő érdemleges csökkentése a prehospitalis időszakban lehetséges, ebben a betegek

döntési ideje a legfontosabb tényező. A primer PCI-kezelés elérhetőségének ideje, az infarktus vs. vérzési rizikó mérlegelése alapján a trombolízis alkalmazandó a STEMI-betegek ellátásában, a részleteket illetően az érvényes irányelvek nyújtanak segítséget.

Irodalom

1. Jánosi A. A szívinfarktus miatt kezelt betegek ellátásának és prognózisának változása Magyarországon az elmúlt ötven évben (1970–2020) *Magyar tudomány* 2021, 182: (11); 1519–1527. https://epa.oszk.hu/00600/00691/00219/pdf/EPA00691_mtud_2021_11_1519-1527.pdf
2. Blöndal M, Ainla T, Eha J, et al. Comparison of management and outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction patients in Estonia, Hungary, Norway, and Sweden according to national ongoing registries *European Heart Journal – Quality of Care and Clinical Outcomes* 2022, 8 (3): 307–314. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa098>
3. Byrne RA, Rossello X, Barbato JJ CE et al. and ESC Scientific Document Group: 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal* (2023) 00, 1–107 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
4. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. "2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines." *Circulation* 2013, 127: e362–e425. <https://doi.org/10.1161/cir.0b013e3182742cf6>
5. NICE guideline: Acute coronary syndromes Published 18 November 2020. www.nice.org.uk/guidance/ng185
6. Jamal J, Idris H, Faour A, et al. Late outcomes of ST-elevation myocardial infarction treated by pharmaco-invasive or primary percutaneous coronary intervention *European Heart Journal* 2023, 44: 516–528 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac661>
7. Fazel R, Joseph TI, Sankardas MA, et al. Comparison of reperfusion strategies for ST-segment-elevation myocardial infarction: a multivariate network meta-analysis: *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e015186. <https://doi.org/10.1161/jaha.119.015186>

ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu




orvosi lapok online
MAGYARORSZÁG LEGNAGYOBB
ORVOSI SZAKPORTÁLJA

ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu

Az új jelszó a csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség bázisterápiájában: ASAP!

Kovács Árpád

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai Intézet,
Kardiológia Tanszék, Debrecen



A szerző
video-összefoglalója

Levelezési cím:

Dr. Kovács Árpád, PhD, Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai Intézet, Kardiológia Tanszék
4032 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22. E-mail: kovacs.arpad@med.unideb.hu

A csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval ($\leq 40\%$) járó szívelégtelenség (HFrEF) gyógyszeres kezelése fordulóponthoz érkezett. Az irányelv ajánlása alapján a bázisterápia jelenleg renin-angiotenzin rendszer (RAS) gátló, nátrium-glükóz-kotranszporter-2- (SGLT2-) gátló, mineralokortikoid-receptor-antagonista (MRA) és béta-blokkoló (BB) kezelés. RAS-gátlóként primeren ugyan angiotenzinkonvertáló enzimgátló (ACEi) vagy intolerancia esetén angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB) javasolt, de az evidenciák alapján a sacubitril/valsartan (ARNi) kombináció a mindinkább preferálandó választás. Mindazonáltal, az ACEi/ARB/ARNi-t, az SGLT2-gátlót, az MRA-t és a BB-t együtt adva érhető el a legnagyobb terápiás előny. Lényeges, hogy nincs hierarchia vagy preferencia ezen 4 gyógyszercsoport között. Fontos hangsúlyoznunk a kórházi kezelés során indított és beállított bázisterápia prognosztikai jelentőségét. Ebben a beteg klinikai profilja a mérvadó, de SGLT2-gátlóval gyakorlatilag minden fenotípus esetén ideális indítani. Kulcskérdés a terápia ütemezése is, ugyanis ARNi és SGLT2-gátló kezeléssel már 2-4 hét alatt szignifikáns klinikai előny érhető el. Nem elfogadható tehát hónapokig titrálni a négyes bázisterápiát. Az új jelszó az „ASAP”, azaz akcelerált stratégia a prognózisért, ami azt jelenti, hogy a lehető leghamarabb („as soon as possible”) állítsuk be az ACEi/ARB/ARNi, SGLT2-gátló, aldosteronantagonista (azaz MRA) és pulzuscsökkentő (azaz BB) kezelés kombinációját (*grafikus absztrakt*).

Kulcsszavak: HFrEF, gyors titrálás, ARNi, SGLT2-gátló

The new slogan in the baseline pharmacological therapy of heart failure with reduced ejection fraction: ASAP!

Pharmacological management of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) has reached a turning point. Guideline-directed medical therapy involves renin-angiotensin system (RAS) inhibitor, sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) and beta-blocker (BB) therapy. Although angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) or – if not tolerated – angiotensin receptor blocker (ARBs) is recommended as RAS inhibitors in the first place, evidence suggests that sacubitril/valsartan (ARNi) is the increasingly preferred choice. However, the greatest therapeutic benefit is achieved when the 4 agents are given together. Of note, there is no hierarchy or preference between the drugs. It is important to emphasise the prognostic importance of optimal medical therapy initiated and adjusted during hospitalisation. In this regard, patient's clinical profile is the determining factor, but starting with an SGLT2 inhibitor is ideal for all phenotypes. The timing of therapy is also a key issue, as significant clinical benefit can be achieved in as little as 2-4 weeks with ARNi and SGLT2 inhibitor treatment. It is therefore unacceptable to titrate the baseline therapy for months. The keyword is „ASAP” that means the initiation and uptitration of the combination of ACEi/ARB/ARNi, SGLT2 inhibitor, aldosterone antagonist (i.e. MRA) and pulse reduction (BB) as soon as possible (*graphical abstract*).

Keywords: HFrEF, rapid titration, ARNi, SGLT2 inhibitor



GRAFIKAI ABSZTRAKT – GRAPHICAL ABSTRACT. Az új jelszó a HFrEF bázisterápiájában az „ASAP”, az akcelerált stratégia a prognózisért, tehát a lehető leghamarabb („as soon as possible”) állítsuk be az ACEi/ARB/ARNi, SGLT2-gátló, aldoszteronantagonista (azaz MRA) és pulzuscsökkentő (azaz béta-blokkoló) kezelés kombinációját. ACEi: angiotenzinkonvertáló enzimgátló; ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló; ARNi: angiotenzinreceptor/nepirilizin-inhibitor; HFrEF: csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval ($\leq 40\%$) járó szívelégtelenség; MRA: mineralokortikoid-receptor-antagonista; SGLT2: nátrium-glükóz kotranszporter-2

Bevezetés

A csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval ($\leq 40\%$) járó szívelégtelenség (HFrEF) gyógyszeres kezelése fordulóponthoz érkezett. Az Európai Kardiológus Társaság (ESC) érvényben lévő, 2021-es ajánlása szakított a korábban alkalmazott hierarchikus, lépcsőzetes bevezetés elvével és új, „betegségmódosító gyógyszerek” beépítésével immáron 4 gyógyszer(csoport) együttes adását helyezi előtérbe (1). Ha nincs kontraindikáció vagy intolerancia, akkor minden panaszos (NYHA II–IV. funkcionális stádiumú) HFrEF-betegnek a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és a halálozás csökkentése céljából I.A evidenciával ajánlott angiotenzinkonvertáló enzimgátló (ACEi), béta-blokkoló (BB), mineralokortikoid-receptor-antagonista (MRA) és nátrium-glükóz-kotranszporter-2- (SGLT2-) gátló-kezelés. Angiotenzinreceptor/nepirilizin-inhibitor (ARNi) sacubitril/valsartan kombináció alkalmazása jelenleg csak I.B indikációval javasolt ACEi helyettesítésére optimális gyógyszeres terápia ellenére is panaszos HFrEF-betegek esetében. Érdekes és fontos különbség, hogy a legfrissebb amerikai ajánlásban már az ARNi, és nem az ACEi az elsőként választandó szer (2). Angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB) szintén I.B indikációval javasolt ACEi- vagy ARNi-intolerancia esetén. Mindazonáltal, jelenleg a renin-angiotenzin rendszer (RAS) gátló, BB, MRA és SGLT2-gátló kombináció jelenti a HFrEF bázisterápiájának 4 alappillért, ahol a 4 egyenrangú, elsővonalbeli szer már kezdő dózissal alkalmazása is jelentős terápiás hatással bír (3). Fontos azt látni, hogy az új terápia hozzáadása sokkal nagyobb előnnyel jár, mint a meglévő titrálás. A korábban is I.A evidenciával indikált ACEi, BB és MRA alkalmazásában lényeges változás nincs. Ugyanakkor, egy alapvető kérdés a négyes terápia bevezetésének az ütemezése. A korábbi szemlélet nagy hátránya (volt), hogy az I.A ajánlású szerek konvencionális, egymásra épülő kezelési stratégiája több mint 6 hónapig is eltarthat. Az elmúlt években felhalmozódott evidenciák alapján

viszont féléves késlekedés elfogadhatatlan és minél hamarabb el kell érni a 4 szerből álló, maximálisan tolerálható dózissal bázisterápiát (ld. grafikus absztrakt), ugyanis ez prognosztikai jelentőséggel bír (1). A modern szemlélet sarokköveinek bemutatásával jelen összefoglaló közlemény célja egy könnyen érthető és a gyakorlatban is gyorsan elsajátítható üzenet megfogalmazása volt.

A gyors titrálás szerepe

Ebben a tekintetben a STRONG-HF (4) volt az első prospektív, randomizált vizsgálat, amelyben akut kardiális dekompenzációt követően hasonlították össze a néhány hét alatt feltitrált, maximális dózissal 3-as (RAS-gátló, BB és MRA) kombinációt, majd szoros követést, illetve a helyi gyakorlat szerint alkalmazott általános kezelést. Ez olyan 18–85 éves, akut szívelégtelenség miatt hospitalizált betegek összehasonlítását jelentette, akik nem részesültek az ajánlásoknak megfelelő, maximális dózissal bázisterápiában. A szívelégtelenség miatti rehospitalizáció vagy összehalálozás 180 nap után alacsonyabb volt az intenzifikált terápia beállításával. Fontos kiemelni, hogy a vizsgálatot idő előtt megszakították az intenzifikált titrálású ág szignifikánsan nagyobb klinikai előnye miatt, ahol 90 nap után a betegek nagyobb aránya részesült maximális dózissal RAS-gátló, BB- és MRA-kezelésben. Ezzel együtt, 90 nap elteltével, a hemodinamikai státusz is kedvezőbb lett és az NT-proBNP-szint is alacsonyabb értéket mutatott az intenzív titrálási stratégiával.

Az ARNi alkalmazásának jelentősége

De hogyan illeszkednek az új, betegségmódosító gyógyszerek (ARNi- és SGLT2-gátlók) ebbe a rapid titrálási stratégiába? Akut dekompenzáció után stabi-

lizált HFrEF-betegnél a RAS-gátló terápiák közül ARNi-val kezdeni biztonságos és a betegek megfelelően tolerálják (5). ARNi használata esetén a vesefunkció és a szérumkálium-szint, valamint a hemodinamikai státusz szoros követése szükséges, de ezek közel sem olyan mértékű korlátozó tényezők, mint amennyire az a napi gyakorlatból kitűnik (6). A PARADIGM-HF-vizsgálatban a vesefunkció romlása és a hyperkalaemia előfordulása kevésbé volt gyakori ARNi-val, mint enalaprilrel. Azt gondolhatnánk, hogy MRA-val együtt adva ez azonban valós veszély. Éppen ellenkezőleg, az MRA-kezelés mellé adott ARNi csökkentheti a hyperkalaemia kockázatát, hiszen a PARADIGM-HF-vizsgálatban a hyperkalaemia hajlam éppen az MRA mellé adott enalapril ágon volt a nagyobb. Továbbá, a hipotónia valóban gyakrabban jelentkezik ARNi-val, de ez önmagában nem lehet magyarázat a terápia felfüggesztésére vagy a céldózis redukciójára. Végül azt a pozitív hatást sem szabad elfelejtenünk, hogy az ARNi bevezetésével szükség lehet a kacsdiuretikumok dózisének csökkentésére. A PIONEER-HF-vizsgálatban (7) enalaprilrel összehasonlítva, rövid idővel a HFrEF akut dekompenzációját követően indított ARNi már 8 hét után szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette az NT-proBNP-szintet. Lényeges eltérés a PARADIGM-HF-vizsgálattal szemben, hogy itt a betegek jelentős része korábban nem részesült RAS-gátló kezelésben, de a korábbi RAS-gátló kezelés megléte vagy hiánya pontosan ugyanolyan pozitív kimenetelre vezetett. Fontos továbbá, hogy arányaiban az NT-proBNP-szint korai csökkenésének mértéke 1 hét elteltével volt a legnagyobb. A biztonságosság szempontjából a vesefunkció, a szérumkálium-szint, a vérnyomás és az angioödéma tekintetében nem volt különbség. A szívelégtelenség miatti hospitalizációban elért előny már 30 nappal a randomizáció után megmutatkozott és 39%-os csökkenést ért el 8 hét elteltével. Hasonlóképpen, a PROVE-HF-vizsgálatban (8) az ARNi bevezetésének hatására az NT-proBNP-csökkenés korán, már az első vizit során kimutatható volt, amikor a betegek többsége még csak a legalacsonyabb dózist kapta. Ez az NT-proBNP-csökkenés 12 hónapot követően is tartósan bizonyult, amihez reverz bal kamrai remodeláció és javuló funkcionális mitralis regurgitáció társult. Az NT-proBNP-csökkenés és a reverz remodeláció pedig szoros összefüggést mutat a mortalitással. Valószínűleg ez a reverz remodeláció is hozzájárul az ARNi kamrai ritmuszavarokat és hirtelen szívhalált csökkentő hatásához.

Az SGLT2-gátlók helye a bázisterápiában

ARNi és SGLT2-gátló alkalmazásával már 2-4 hét elteltével kemény végpontokban mérhető előny érhető el. A DAPA-HF-vizsgálatban a dapagliflozin csökkentette a HFrEF-betegek progressziójának és halálzásának

a kockázatát. Világossá vált az is, hogy a dapagliflozin konzisztens pozitív hatása független az alkalmazott eszközös kezelésétől, a gyógyszeres terápia összetételétől (RAS-gátló, BB, MRA, ARNi, ivabradin) vagy dóziséstől (9). Hasonlóképpen, az empagliflozin csökkentette a kardiovaszkuláris halálozás vagy szívelégtelenség miatti hospitalizáció rizikóját és lassította az eGFR-csökkenést az ARNi-kezeléstől függetlenül (EMPEROR-Reduced). Az EMPULSE-vizsgálatból kiderült, hogy az empagliflozin biztonságosan és hatékonyan indítható újkeletű akut HFrEF vagy krónikus HFrEF dekompenzációja miatt kezelt és stabilizált betegeknél is. A DAPA-HF-vizsgálatban a betegek 7%-a, míg az EMPEROR-Reduced-vizsgálatban már a betegek 19,5%-a részesült ARNi-kezelésben. Ezek az eredmények is amellet szólnak, hogy az SGLT2-gátlók társuló diabétesztől és a klasszikus HFrEF-kezelésektől mechanisztikusan függetlenül és azokat kiegészítő módon hatnak. Tehát nem azt kell eldöntenünk, hogy ARNi-t vagy SGLT2-gátlót válasszunk, hanem a 2 szer együttes adásában kell gondolkoznunk. Egyfelől ugyanis a DAPA-HF elemzéséből is kiderült, hogy az SGLT2-gátlás addicionális hatása az ARNi-t is magában foglaló optimalizált hármaskombinációjú neurohormonális blokádon felül jelentkezik (9). Másfelől pedig a DAPA-HF és az EMPEROR-Reduced metaanalízise is kimutatta, hogy az SGLT2-gátló terápia előnye összemérhető az ARNi-val kezelt és az ARNi-val nem kezelt betegek esetében (10).

A betegek profiljához igazított kezelés jelentősége

Az időzítéssel szorosan összefügg a hospitalizáció során indított kezelés jelentősége (11). A kórházi kezelés során indított négyes „betegségmódosító” terápia már 30 napon belül klinikailag szignifikáns előnnyel jár. Ennek elmaradása vagy késlekedése viszont növeli a halálozás és a progresszió kockázatát. Másfelől, a kórházi kezelés során indított és optimalizált terápia esetén valószínűbb, hogy a beteg a saját profilja szerint lesz kezelve, aki jobban tolerálja, illetve nagyobb eséllyel váltja ki és szedi a gyógyszereket (adherencia és compliance). Összességében tehát ezzel a hatékony, betegközpontú stratégiával valószínűbb, hogy a beteg „otthon lesz” és „túlél”.

Egyes javaslatok alapján (12) a stabil HFrEF-beteg kezelését érdemes BB-vel és SGLT2-gátlóval kezdeni. Ennek a stratégiának az lehet az előnye, hogy a BB csökkenti a hirtelen szívhalál rizikóját, míg az SGLT2-gátló segíthet átlendülni a BB okozta esetleges átmeneti állapotromláson. Egy hemodinamikailag stabil betegnél 1-2 hét múlva a következő lépés az ARNi bevezetése. További 1-2 hét múlva, amennyiben a szérumkálium-szint és a vesefunkció engedi, a 3. lépés az MRA indítása, amelynek a tolerálhatóság-

gát növeli az addigra már alkalmazott SGLT2-gátló és ARNi-kezelés. Mindazonáltal, a négyes terápia gyors bevezetésének a stratégiája a beteg profiljától függően egyéneként eltérhet, ezért gyakran individualizált algoritmusokat kell használnunk. Ezzel kapcsolatban konkrét ajánlás még nem jelent meg, de a beteg társbetegségeit és hemodinamikai státuszát mindig figyelembe kell venni (13), különös tekintettel a vérnyomásra (tünetes hipotónia), a szívfrekvenciára (60/min alatt vagy 70/min felett), a fennálló pitvarfibrillációra és a társuló veseelégtelenségre (eGFR <30 vagy >30 ml/min/1,73 m²). Az eurolémia elérése érdekében hasonlóképpen fontos a congestio felmérése és a diuretikus terápia beépítése is.

Az SGLT2-gátlók aktuális szerepe

A congestio megnehezít(het)i a kívánt bázisterápia elindítását és megfelelő titrálását, az SGLT2-gátlók viszont könnyedén beépíthetők az ideális kezelésbe. Az SGLT2-gátlók tulajdonképpen minden fenotípusban első szerként szerepelnek, sőt, megkönnyítik a többi szer bevezetését is. SGLT2-gátlóval kezdeni ideális választás hipotónia és hyperkalaemia kockázata esetén és megkönnyíti az MRA bevezetését is. Ha a beteg volumenterhelt, akkor is előnyös SGLT2-gátlóval kezdeni. Az SGLT2-gátlók testesítik meg leginkább az ideális szívelégtelenség gyógyszer ismérveit, hiszen biztonságosak, jól tolerálhatóak, naponta egyszer alkalmazandók, a céldózist egy lépésben elérjük, adagolásuk nem igényel titrálást, nem okoznak érdemi vérnyomáscsökkenést, bradycardiát, hyperkalaemiát, tartós vesefunkció-romlást (14).

Az SGLT2-gátlók ideális szerek új keletű HFrEF vagy szívelégtelenség miatti hospitalizáció gyógyszeres kezelésében, amelyek placebohoz képest mindössze 2-4 hét alatt már statisztikai előnyt érnek el és a hatékonyságuk additív, azaz független az alkalmazott háttérterápiától (15). A DAPA-HF-vizsgálatban az elsődleges végpont (romló szívelégtelenség vagy kardiovaszkuláris halálozás) tekintetében a dapagliflozin alkalmazása a randomizációtól eltelt 28 nap után statisztikai előnnyel járt. Az EMPEROR-Reduced-vizsgálatban az empagliflozin már 12 nap alatt csökkentette a halálozás vagy romló szívelégtelenség kockázatát. Továbbá, empagliflozin mellett kevésbé kellett intenzifikálni a diuretikus kezelést és javult a funkcionális stádium, ami 4 hét elteltével statisztikai különbséget mutatott. Mindezen gyors, jelentős klinikai hatásokat 3-4 hónap elteltével a betegek kimutatható életminőségbeli javulása is követte. A rendelkezésre álló adatok egyöntetűen a dapagliflozin vagy empagliflozin korai használatát támogatják, a neurohormonális támadáspontú egyéb szereket követő bevezetés helyett. Az így elérhető, kemény végpontokban mérhető előnyt a legújabb me-

taanalízisek is alátámasztják. Az összhálózás, valamint a kardiovaszkuláris halálozás és szívelégtelenség miatti hospitalizáció együttese csökkentésében az ARNi, BB, MRA és SGLT2-gátló négyes kombináció bizonyul a legerősebbnek. Számszerűsítve, placebohoz képest 61%-os relatív mortalitás csökkenés érhető el ezzel a négyes kombinációval, ami egy 65–70 éves HFrEF-beteg életét átlagosan 5 évvel képes meghosszabbítani (16, 17). HFrEF-betegeken végzett, 6 kulcsfontosságú vizsgálat összehasonlító modellezése alapján az SGLT2-gátlóval indított, betegre optimalizált gyógyszerbevezetési stratégiával érhető el a legnagyobb klinikai előny (18). Alternatív gyógyszereléssel az SGLT2-gátló – MRA – ARNi – BB szekvencia a legerősebb a szívelégtelenség miatti hospitalizáció vagy kardiovaszkuláris halálozás csökkentésére, míg az SGLT2-gátló – MRA – BB – ARNi sorrend a legjobb az összhálózás csökkentésére. Ez a konvencionális kezeléshez képest azt jelenti, hogy 1 év után 47 szívelégtelenség miatti hospitalizáció vagy kardiovaszkuláris halál és 14 bármely okú halál előzhető meg, ha SGLT2-gátlóval kezdjük a kezelést. A legfrissebb, nagy esetszámú, valós élet adatok azonban sajnos azt mutatják, hogy az új típusú készítmények, különösen az SGLT2-gátlók kerülnek beépítésre legkésőbb, miközben 1 év elteltével az SGLT2-gátlókat hagyják el legkevésbé és – az SGLT2-gátlók alkalmazásából adódóan is – ez a gyógyszercsoport van leginkább céldózison (19). Ezekből a megfigyelésekből az a téves koncepció rajzolódik ki, hogy az SGLT2-gátlókra sokan még mindig úgy tekintenek, mint a konvencionális stratégiára nem javuló betegek addicionális kezelése, nem pedig a HFrEF bázisterápiájának egyik alappillére (3).

Következtetések

Napjainkban már kellő bizonyíték szól amellett, hogy a 4 stratégiai gyógyszert minél hamarabb be kell állítani annak érdekében, hogy korai és tartós csökkenést érjünk el a mortalitásban, a szívelégtelenség miatti hospitalizációban és a tünetekben (20). Az új jelszó a HFrEF bázisterápiájában tehát „ASAP”, azaz akcelerált stratégia a prognózisért, ami azt jelenti, hogy a lehető leghamarabb („as soon as possible”) állítsuk be az ACEi/ARB/ARNi, SGLT2-gátló, aldosteronantagonista (azaz MRA) és pulzuscsökkentő (azaz BB) kezelés kombinációját (ld. grafikus absztrakt). Az intenzifikált terápia bevezetés tekintetében alapos okkal várható az európai irányelv aktualizálása is. Magyarországon a szívelégtelen betegek gondozásában részt vevő szakmai közeg felkészült és ismeri a prognosztikai jelentőségű, legújabb gyógyszeres kezelési stratégiát. Remélhetőleg ehhez az indikációs és támogathatósági feltételek is hamarosan fel fognak zárközni.

Irodalom

1. 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): 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
2. 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; 145(18): e876–e894. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001062>
3. Straw S, McGinlay M, Witte KK. Four pillars of heart failure: contemporary pharmacological therapy for heart failure with reduced ejection fraction. Open Heart 2021; 8(1): e001585. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2021-001585>
4. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. Lancet 2022; 400(10367): 1938–1952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02076-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02076-1)
5. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. Eur J Heart Fail 2019; 21(8): 998–1007. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1498>
6. Docherty KF, Vaduganathan M, Solomon SD, et al. Sacubitril/Valsartan: Nephrolysin Inhibition 5 Years After PARADIGM-HF. JACC Heart Fail 2020; 8(10): 800–810. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.06.020>
7. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. N Engl J Med 2019; 380(6): 539–548. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812851>
8. Januzzi JL Jr, Prescott MF, Butler J, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JAMA 2019; 322(11): 1085–1095. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.12821>
9. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. Eur Heart J 2020; 41(25): 2379–2392. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa183>
10. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet 2020; 396(10254): 819–829. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9)

11. Greene SJ, Butler J, Fonarow GC. In-hospital initiation of quadruple medical therapy for heart failure: making the post-discharge vulnerable phase far less vulnerable. Eur J Heart Fail 2022; 24(1): 227–229. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2382>
12. 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(9): 875–877. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052926>
13. 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): 872–881. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2206>
14. Habon T, Sepp R. Cardiologia Hungarica 2022; 52: 122–129. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2022.52.2.122>
15. Tomasoni D, Fonarow GC, Adamo M, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors as an early, first-line therapy in patients with heart failure and reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail 2022; 24(3): 431–441. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2397>
16. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. Lancet 2020; 396(10244): 121–128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30748-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30748-0)
17. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JACC Heart Fail 2022; 10(2): 73–84. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.09.004>
18. Shen L, Jhund PS, Docherty KF, et al. Accelerated and personalized therapy for heart failure with reduced ejection fraction. Eur Heart J 2022; 43(27): 2573–2587. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac210>
19. Savarese G, Kishi T, Vardeny O, et al. Heart Failure Drug Treatment-Inertia, Titration, and Discontinuation: A Multinational Observational Study (EVOLUTION HF). JACC Heart Fail 2023; 11(1): 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.08.009>
20. Bauersachs J. Heart failure drug treatment: the fantastic four. Eur Heart J 2021; 42(6): 681–683. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1012>



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

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

www.kardiologiaonline.hu

Biomarkerek jelentősége a szívelégtelenség diagnózisa és gondozása szempontjából az ESC ajánlásainak frissítésével

Tomcsányi János

Betegápoló Irgalmasrend Budai Irgalmasrendi Kórháza,
Kardiológia Osztály, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Tomcsányi János, 1027 Budapest, Árpád fejedelem u. 7. II. em. Kardiológia, E-mail: tomcsanyij@gmail.com



A szerző
video-összefoglalója

Mottó: „If you cannot measure it, you cannot improve it” Lord Kelvin

A szívelégtelenség gyógyszeres kezelése forradalmi változásokon megy keresztül. Ebben a natriuretikus peptideknek (NP) a diagnózison túlmutató szerepe van. Az alábbi összefoglaló erre fókuszálva mutatja meg a NP szerepét az új ajánlások alapján.

Kulcsszavak: szívelégtelenség, natriuretikus peptidek, ajánlások

Relevance of biomarkers for diagnosis and care of heart failure by updating ESC recommendations

Drug treatment of heart failure is undergoing revolutionary changes. Natriuretic peptides (NP) have a role in this beyond diagnosis. The following summary focuses on this and shows the role of NP based on the new recommendations.

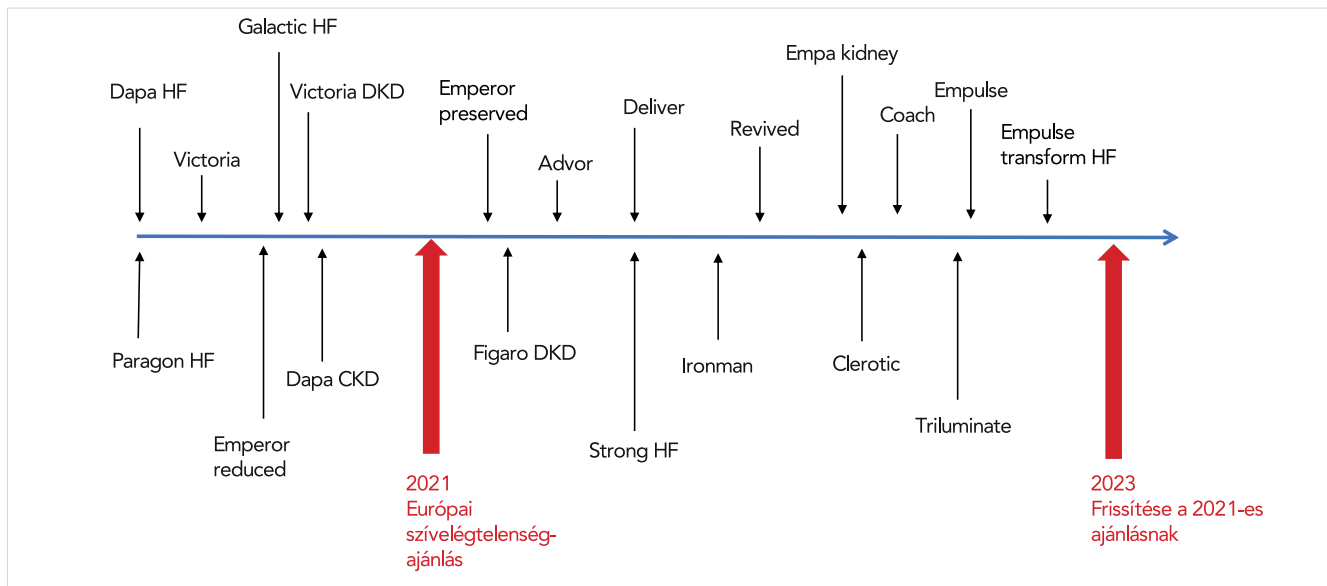
Keywords: heart failure, natriuretic peptide, guidelines

A szívelégtelenség miatt hospitalizált betegek halálása napjainkban is igen magas. Elsősorban a hospitalizációt követő első 6 hónapban lehet a legrosszabb indulatú tumoros betegséggel hasonló mértékű halálást detektálni (1, 2). A szívelégtelenség gyógyszeres kezelésében az elmúlt évtizedben igen jelentős előrelépés történt, ami új gyógyszercsoportok bevezetése eredményezett csökkent szisztolés balkamra-funkciójú betegeknél.

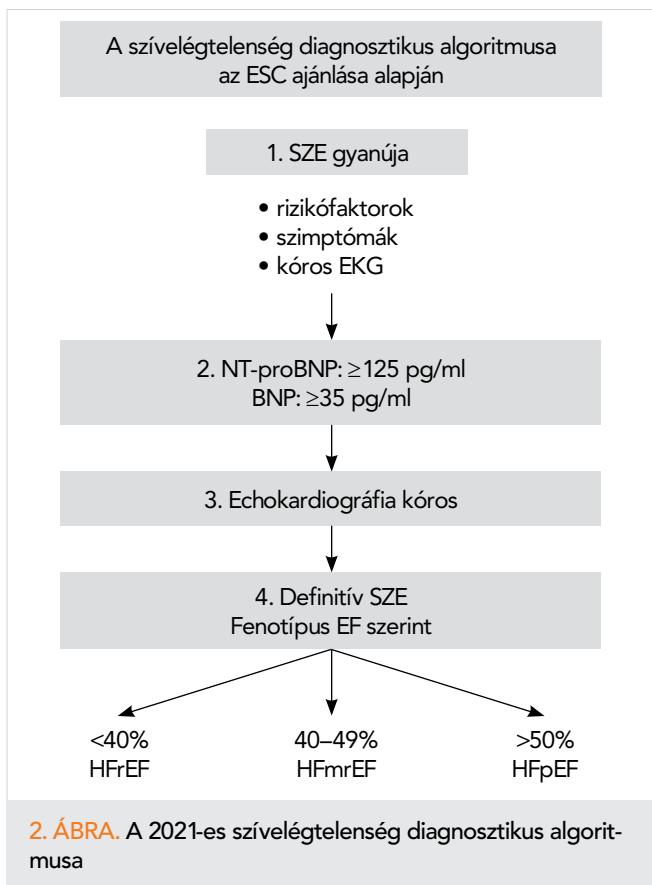
Például egy 55 éves csökkent balkamra-funkciójú szívelégtelen betegnél átlagosan 6,3 évvel javul a túlélés, ha a beteg a béta-blokkolók és MRA mellett az újabb ARNI és SGLT2i gyógyszeres kezelésben is részesül (3). Ezek a gyógyszerek ezért aztán I-es ajánlással szerepelnek a 2021-es szívelégtelenség-ajánlásban (4). Jogosan merülhet fel a kérdés, hogy miért kell két

évvel a szívelégtelenség-ajánlás után egy „update”-et kiadni (5)? Ennek szemléletes magyarázatát az 1. ábra mutatja, ahol a 2021-es ESC-ajánlás előtti és utáni szívelégtelenség-vizsgálatok nagy száma látható. A 2021-es ajánláshoz képest a 2023-as frissített ajánlás két nagyon fontos új üzenetet hozott:

1. a szívelégtelenség minden formájában, tehát megtartott balkamra-funkciójú betegeknél is I-es ajánlással javasolt az SGLT2-gátlók adása.
2. Az elsővonalbeli – kardiovaszkuláris mortalitást javító – gyógyszerek mielőbbi bevezetése és feltitrálása javasolt, mert ezzel már a hospitalizációt követő első 6 hónapban igen jelentős kardiovaszkuláris eseménycsökkenést lehet elérni (6). Az eddigi ajánlások csak azt mondták, hogy milyen készítményeket adjunk, de a „hogyan-ról” nem nyilatkoztak,



1. ÁBRA. A 2021-es európai szívelégtelenség-ajánlást közvetlenül megelőző és azt követő fontosabb randomizált gyógyszer-vizsgálatok

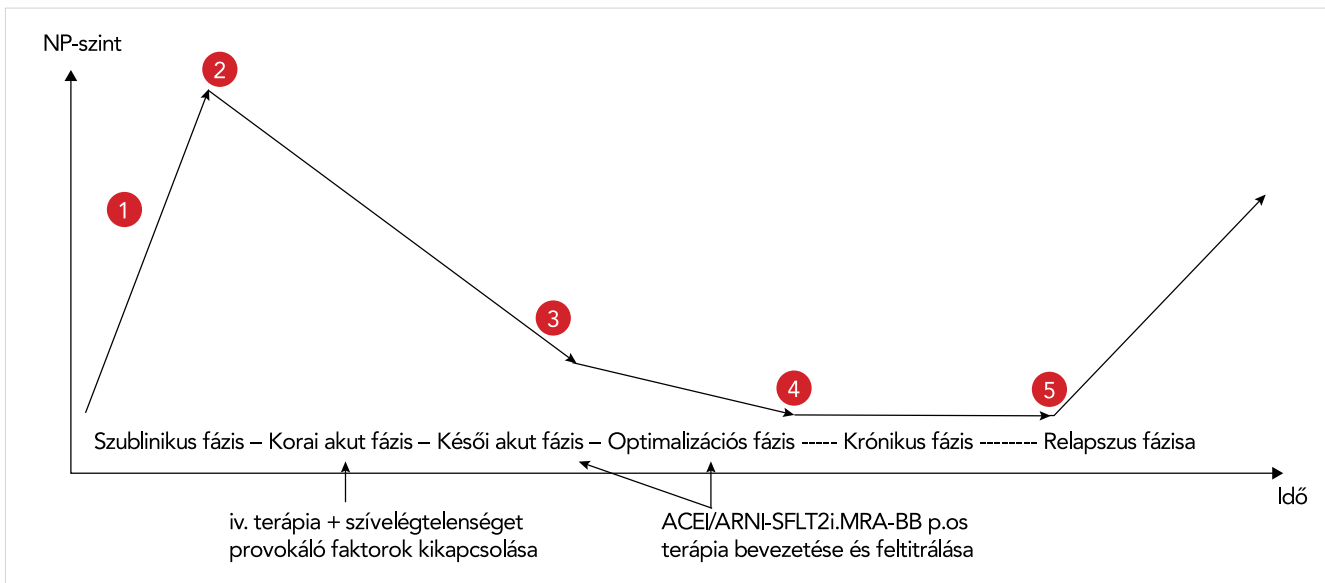


2. ÁBRA. A 2021-es szívelégtelenség diagnosztikus algoritmusa

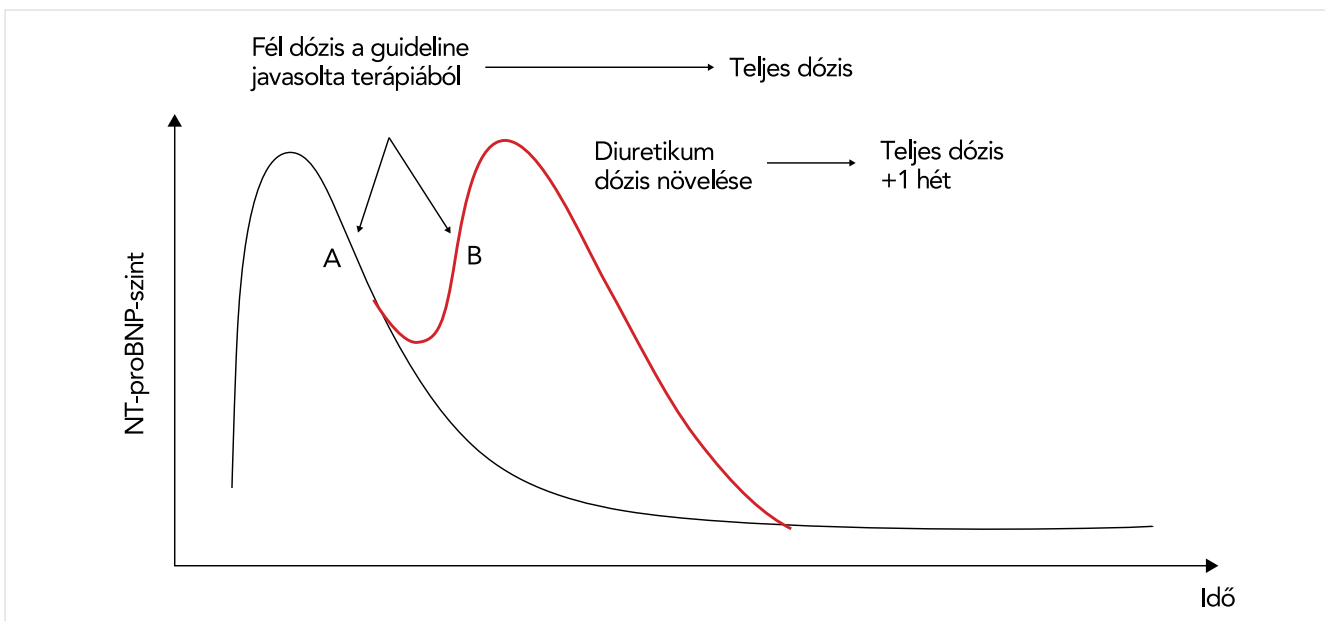
illetve a lassú, szekvenciális gyógyszerbeállítás és feltitrálás volt az elfogadott. Amint a 2021-es ESC-ajánlás diagnosztikus algoritmusából látható (2. ábra) a natriuretikus peptideknek kulcsszerepe van a szívelégtelenség diagnózisában. Ugyanakkor a natriuretikus peptideknek nemcsak a diagnózis felállításában, hanem a beteggondozásban is fon-

tos szerepet játszanak. A 3. ábra a natriuretikus peptidszint változásait mutatja a szívelégtelenség különböző fázisaiban.

Az új ajánlás elsősorban a STRONG-HF-vizsgálat alapján (6) a gyors (intenzív) gyógyszerbeállítást javasolja és előnybe helyezi a több készítmény egymás melletti, kis dózisban való alkalmazását szemben a korábbi gyakorlattal. Ennek oka, hogy STRONG-HF-vizsgálatban a 180 napos összhalálozás/szívelégtelenség miatti hospitalizáció az agresszív kezelési karon 15,2% volt, míg a hagyományos kezelés mellett 23,3%. Ezeknek az elképesztő adatoknak a háttérében az áll, hogy a céldózist elérők arányában hatalmas különbség mutatkozik. Az ACEI/ARB/ARNI tekintetében 55% versus 2%, béta-blokkolóknál 49% versus 4% míg MRA esetében 84% versus 46%. Minden esetben az intenzifikált száron tudtak jobb eredményt elérni. (Az SGLT2i a vizsgálat tervezésekor még nem rendelkezett indikációval). A magas intenzitású csoportban, ha a vénás diuretikum után a gyógyszerek mellett az NT-proBNP-szint fokozatosan csökkent akkor gyorsabban lehet a teljes céldózisokat elérni, míg ha ismét emelkedik az NT-proBNP, akkor diuretikum dózisének növelése és a gyógyszerfeltitrálás prolongálása javasolt (4. ábra). Az ajánlásokban a szívelégtelenség romlása („worsening of heart failure”) egy mostohagyerek. A régebbi ajánlásokban még csak nem is szerepelt, a legújabb ajánlások már megemlítik, de nincsen sem pontos definíciója, sem konkrét terápiás javaslat ezekre az esetekre (8). Kétségtelül, hogy az NT-proBNP-szint emelkedése és a folyadékretenciós tünetek megjelenése tekinthető elsődlegesen a szívelégtelenség romlásának. Ilyen állapotban a nagy dózisú furosemid intravénás alkalmazása (DOSE-study), illetve a korai empagliflozin alkalmazása az, ami már rövid távon is jelentősebb diu-



3. ÁBRA. A natriuretikus peptidszintek változásai, illetve fázisai a gyógyszeres kezelés hatására (sémás ábra)

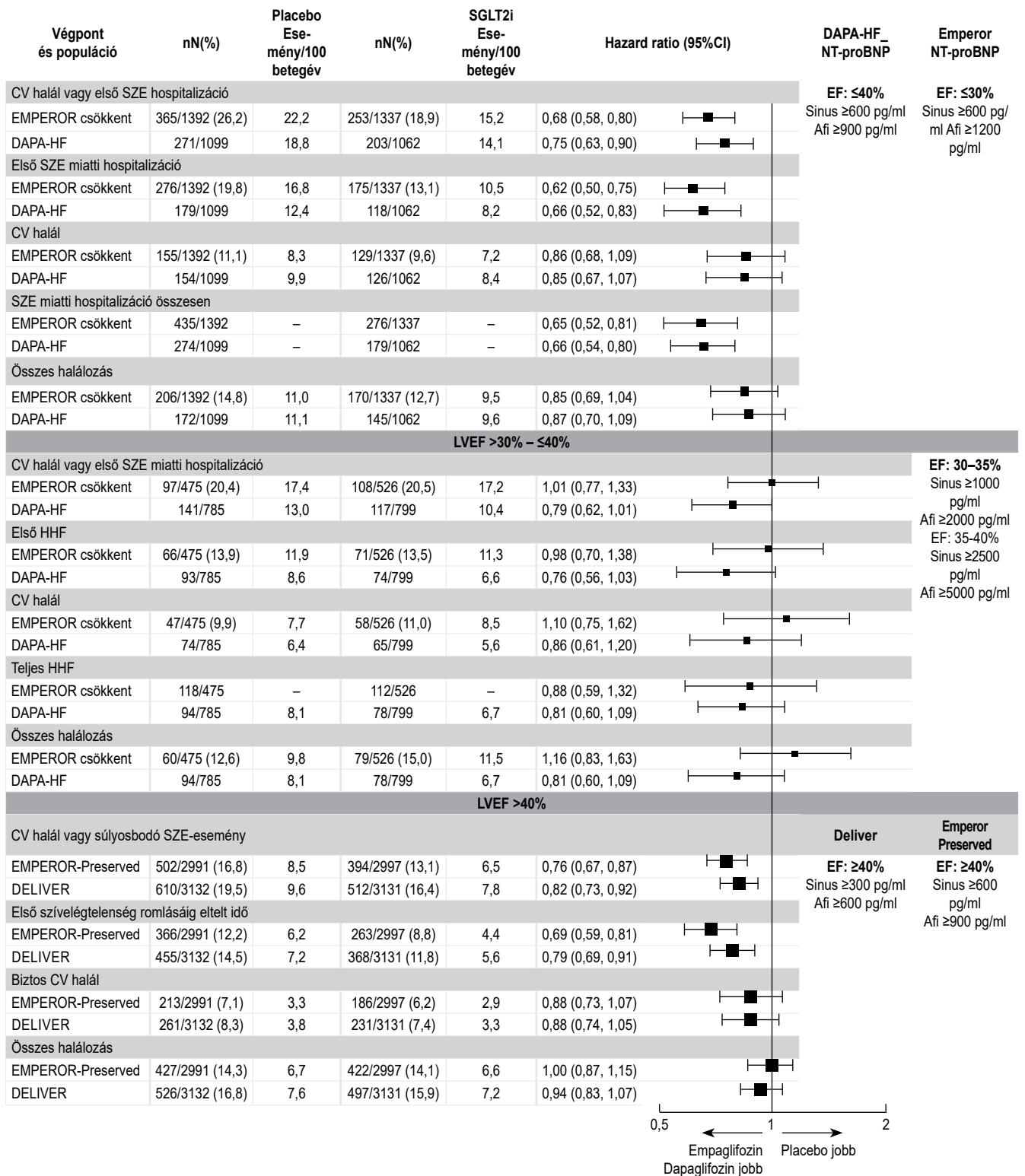


4. ÁBRA. A natriuretikus peptidszintek változásai, illetve fázisai a gyógyszeres kezelés hatására (sémás ábra). Az A-görbe azt a klinikai helyzetet sematizálja, amikor a megkezdett gyógyszeres kezelés hatására az NT-proBNP fokozatosan csökken, a B-görbe pedig azt amikor a kezelés hatására átmeneti NT-proBNP-emelkedés lesz, ami a diuretikum dózisének növelését és az intenzifikált feltitrálást lassítását sematizálja

rézissel és ezzel szinkron megközelítőleg kétszeres NT-proBNP-csökkenéssel jár (9, 10, 11). Emellett a szívelégtelenség romlásánál is elsődlegesnek tartják a négy alapgyógyszer korai megkezdését/kiegészítését kis dózisban.

Végezetül, ha megnézzük, hogy a dapaglifozin és empaglifozin végzett szívelégtelenség-vizsgálatokban hogyan alakult az SGLT2i hatékonysága az ejekciós frakció és a beválasztási kritériumot adott NT-proBNP összefüggésében akkor több érdeklődéssel is szembeesünk (7):

1. Az SGLT2i nemcsak a csökkent balkamra-funkciójú betegeknél fejtik ki a kedvező CV-hatásukat, hanem a teljes szívelégtelenség-spektrumra érvényes.
2. A dapaglifozin és empaglifozin gyakorlatilag azonos hatékonysággal működik, ezért a kedvező hatásukat lehet csoportthatásnak tartani.
3. Ha a beválasztási ejekciós frakció és NT-proBNP összehasonlításában nézzük a betegcsoportokat, akkor nem egységes a kedvező hatás (5. ábra).



5. ÁBRA. Az SGLT2i-val végzett szívelégtelenség vizsgálatok kardiovaszkuláris eredményei a beválasztási ejekciós frakció és NT-proBNP alapján (CV=kardiovaszkuláris, SZE=szívelégtelenség)

A 30% alatti ejekciós frakciójú alacsonyabb NT-proBNP-jú betegeknél kedvezőbb az SGLT2i hatás, mint a 30-40% közötti ejekciós frakciójú, de magasabb NT-proBNP-szintű betegeknél. Ennek a pontos oka, magyarázata még nem ismert.

Következtetések

Összefoglalva napjainkban az NT-proBNP-meghatározás túlmutat azon, hogy csak a szívelégtelenség diagnózisának egy biomarkere legyen. Egyre nagyobb

szerepet játszik a korai, agresszív gyógyszeres kezelés bevezetésének és feltitrlálásában segítésében, illetve a krónikus szívelégtelenség romlásának korai felismerésében.

Nyilatkozat

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

Irodalom

1. Tomcsányi J. Szívelégtelenségben szenvedő betegek halálózása hazánkban 2017-ben. *Orv Hetil* 2020;161(2): 1012–1014. <https://doi.org/10.1556/650.2020.31748>
2. Tomcsányi J, Tóth E. A szívelégtelenség epidemiológiája és terápia Magyarországon a XXI. század elején. *Cardiologia Hungarica* 2012; 42: 42–49.
3. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet* 2020; 396: 121–128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30748-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30748-0)
4. Mc Donagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599–3726.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

5. Mc Donagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* (2023) <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
6. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of uptitration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* 2022; 400: 1938–1952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02076-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02076-1)
7. Butler J, Sidding TJ, Zannad F, et al. Interaction of natriuretic peptide levels and ejection fraction on outcomes with dapagliflozin and empagliflozin in heart failure. *Eur Heart J* 2023. <https://doi.org/10.1002/ejhf.28540>
8. Green SJ, Bauersachs J, Brugs JJ, et al. Management of worsening heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2023; 82(6): 559–571. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.04.057>
9. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Eng J Med* 2011; 364(9): 797–805. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1005419>
10. Schulze PC, Bogoviku J, Westpol J, et al. Effects of early empagliflozin initiation on diuresis and kidney function in patient with acute decompensated heart failure (EMPAG-HF). *Circulation* 2022; 146(4): 289–298. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059038>
11. Dammen K, Beusekamp JC, Boorsma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects on empagliflozin on clinical outcomes in patient with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail* 2020; 22(4): 713–722. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1713>

The screenshot displays the 'Medical Digest congress report' website. At the top, there are navigation tabs for 'Cardiology', 'Gastroenterology', 'Hematology', 'Internal Medicine', and 'Drology'. A search bar and 'FRIDAY 08' are also visible. The main content area is titled 'Interviews' and features a grid of eight video thumbnails. Each thumbnail includes a video player, a title, a description, and the presenter's name and specialty. The videos cover topics such as 'Significant LDL Cholesterol Reductions With ANGPTL3 sRNA in homozygous familial...', 'Do overweight and obesity confer an additional risk of CAD in patients with FH?', 'The Risk of Early Recurrent MI: What is the Role of Cholesterol (LDL and ApoB-C)?', 'Bempedoic Acid Improves Cardiovascular Outcomes in Statin Intolerant Patients At High...', 'How to increase prescription of evidence-based...', 'The FREEDOM COVID Anticoagulation Strategy', 'Minimally Invasive Versus Conventional', and 'Can Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy...'. A QR code is located in the top right corner of the page.

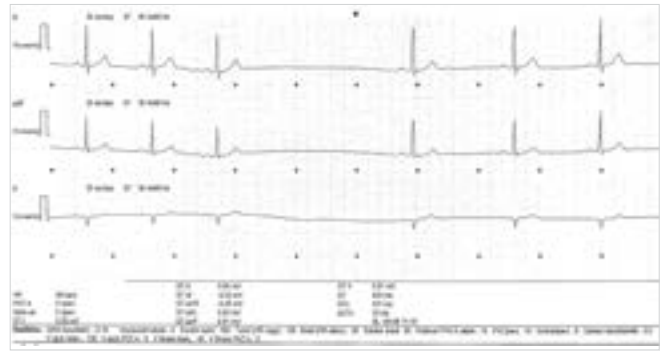
A 490. oldalon található feladvány megfejtése.

Megfejtés, megbeszélés

A bemutatott EKG-n legnagyobb valószínűséggel egy II. fokú, Mobitz II típusú sinoatrialis blokk szerepel. A regisztrátum elején sinusritmus látható, majd pauza következik, amely során nincs P-hullám. Egy junkcionális pótütést követően visszatér a sinusritmus, majd újra időszakonként P-hullám-mentes pauzák, junkcionális pótütések, illetve sinusütések váltakoznak. A pauzákat határoló P-hullámok közti távolság a „normális” P-P távolságok többszöröse.

Amennyiben nem látunk P-hullámot az EKG-regisztrátumon úgy vagy a sinuscsomó ingerképzésének hiányára, vagy pedig a sinuscsomóból az ingerület pitvarra történő átvezetésének zavarára következtethetünk. Előbbi jelenség történik a sinus arrest, utóbbi a sinoatrialis blokk esetén. Felszíni EKG alapján a kettő egymástól nem mindig különíthető el (illetve a kettő nem is feltétlenül zárja ki egymást), pontos differenciálásában invazív elektrofiziológiai vizsgálat lehetne segítségünkre a sinuscsomó területére vezetett elektróda révén, de klinikai relevancia híján ezen invazív vizsgálatot nem végezzük (1). Az esetünkben látott EKG-n is felmerülhet sinus arrest jelensége, azonban ilyenkor jellemzően hosszabb időszakra áll le a sinuscsomó ingerképzése, ilyen hamar nem látnánk újra P-hullámokat. II. fokú Mobitz II típusú sinoatrialis blokk mellett szól az is, hogy a pauzát határoló P-hullámok távolsága a normál P-P távolság egész számú többszörösének megfelel (bár az autonóm idegrendszer a P-P távolságokat kissé modifikálhatja, így a tankönyvi P-P távolság nem mindig látható pontosan). Ezzel szemben sinus arrest esetén ez nem figyelhető meg, ott a P-hullám újbóli jelentkezése „kiszámíthatatlanabb” (2). Mobitz I. (Wenckebach) típusú SA-blokk esetén folyamatosan rövidülő P-P távolságokat látnánk a kimaradó P-hullámig. II. fokú AV-blokk (Mobitz II) vagy blokkolt pitvari extrasystolék esetén látnánk a P-hullámokat amelyeket nem követ QRS-komplexum. III. fokú AV-blokk esetén pedig a P-hullámok a QRS-komplexumoktól teljes mértékben függetlenül jelennének meg, nem vezetődne át egyetlen sinuscsomóból érkező ingerlés a kamrára, ezzel teljes pitvar-kamrai disszociációt előidézve.

Sinoatrialis blokkot okozhatnak a hyperkalaemia, vagustónus-fokozódás, iszkémia, gyulladás, fibrosis, obstruktív alvási apnoe, valamint bizonyos gyógyszerek (pl. digitális, propranolol) (3–7). Kórelőzményére, illet-



2. ÁBRA. Telemetriás monitorizálás során továbbra is több mint 3 másodpercet elérő pauzát rögzítettünk

ve típusos anginás panaszaira tekintettel koronarográfiás vizsgálatot végeztünk, amely a sinuscsomót is ellátó RCA (FFR-mérés alapján) funkcionálisan nem szignifikáns szűkületét mutatta. Iszkémiás eredet nem igazolódott. Panaszai azt követően is fennálltak, miután rendeztük hyperkalaemiáját. Telemetriás monitorizálás során továbbra is több mint 3 másodpercet elérő pauzát rögzítettünk (2. ábra). Itt a pauzát határoló P-P távolság az utána következő P-P távolság kétszerese. Mivel betegünkönél egyéb reverzibilis, sinoatrialis blokkot okozó kórképet nem találtunk, végleges DDDR-típusú pacemaker beültetése mellett döntöttünk, amelyet a beteg is elfogadott. A szövödménymentes beavatkozást követően panaszai megszűntek.

Irodalom

1. Osztheimer I, Németh T. Bradycardiák. In: Merkely Béla, Becker Dávid: Szív- és Érgyógyászat 1. kiadás. Budapest: Semmelweis Kiadó; 2020. p. 399–405.
2. Kirsten K Patton, Jeffrey E. Olgin. Bradyarrhythmias and Atrioventricular Block. In: Braunwald's Heart Disease, 12th edition, Elsevier; 2019. p. 1312–1320.
3. Munther K Homoud. Sinoatrial nodal pause, arrest, and exit block www.uptodate.com
4. Hatle L, Bathen J, Rokseth R. Sinoatrial disease in acute myocardial infarction. Long-term prognosis. Br Heart J 1976 Apr; 38(4): 410–4. <https://doi.org/10.1136/hrt.38.4.410>
5. Margolis JR, Strauss HC, Miller HC, et al. Digitalis and the sick sinus syndrome. Clinical and electrophysiologic documentation of severe toxic effect on sinus node function. Circulation 1975 Jul; 52(1): 162–9. <https://doi.org/10.1161/01.cir.52.1.162>
6. They C, Gosselin B, Lekieffre J, Warembourg H. Pathology of sinoatrial node. Correlations with electrocardiographic findings in 111 patients. Am Heart J 1977 Jun; 93(6): 735–40. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(77\)80070-7](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(77)80070-7)
7. Rokseth R, Hatle L. Sinus arrest in acute myocardial infarction. Br Heart J 1971 Sep; 33(5): 639–42. <https://doi.org/10.1136/hrt.33.5.639>

Prof. dr. Kovács Gábor (1929–2023)

Kovács Gábor 1929. december 29-én született Szegeden. Középiskolai tanulmányait a szegedi Dugonics András Piarista Gimnáziumban végezte, 1948-ban érettségizett, majd 1954-ben a Szegedi Orvostudományi Egyetemen diplomát szerzett. A végzés után a Sátoraljaújhegyi Kórház sebészeti osztályára irányították, innen két év után *Petri Gábor* hívására visszatérhetett Szegedre, ahol az I. Belgyógyászati Klinika 1955-ben alakult szívsebészeti osztályának munkatársa lett.



1958-ban *Petri Gábort* kinevezték a Sebészeti Klinika élére, ekkor a szívsebészet is átköltözött a sebészeti épületbe, itt *Kovács Gábor* 1958-tól mint tanársegéd, 1966-tól mint adjunktus, 1969-től mint docens végezte úttörő munkáját. 1959-ben hemodinamikai laboratóriumot létesített, ezzel megteremtve a korszerű kardiológiai kivizsgálás feltételei. 1962-ben tíz hónapos ösztöndíjjal Angliába utazott, ahol az első brit szív-tüdőgép kifejlesztője, *Dennis Melrose* mellett tanulmányozhatta az extrakorporális perfúzió elméletét és gyakorlatát. Hazatérése után megbízták a szívsebészeti osztály vezetésével, *Boros Mihály* közreműködésével kialakították szívsebészeti anesztezia és műtét utáni kezelés rendjét, ebből a célból megalkották az első posztoperatív intenzív osztályt. 1965-ben a clevelandi PEMCO gyár tulajdonosa egy új szív-tüdő-gépet ajándékozott az osztálynak, így ebben az évben megtörtént az első nyitott szívűműtét, egy pitvari szeptum defektus zárás Szegeden. 1965-66-ban az Amerikai Egyesült Államokban, San Franciscoban volt tanulmányúton, ahol gyermek- és felnőtt szívsebészet korszerű módszereit tanulmányozta. Hazatérte után elvégezte az első szegedi szívbillentyű beültetést, 1969-ben az országban elsőként végzett teles nagyértranszpozíció miatt Mustard-műtétet, meg-

teremtve a szegedi csecsemő-szívsebészetet. 1977-ben egyetemi tanárrá nevezték ki, 1980-ban elvégezte az első koszorúér-áthidalást. 1982-ben a szívsebészet szervezeti elvált a Sebészeti Klinikától és a SZOTE Önálló Szívsebészeti Osztálya néven különálló egységet alkotott 1986-ban homograft billentyűk és egyéb szövetek tartósítására szolgáló laboratóriumot és szövetbankot hozott létre. 1989-ben sor került az első saját gyártású homograft billentyű beültetésre, 1990-ben a világon először alkalmazott krioprezervált homograft vena saphenát szisztemopulmonális söntműtét során.

Kiemelkedő gyógyító munkája mellett nagy figyelmet fordított az egyetemi oktatásra és a fiatal szívsebészek posztgraduális képzésére is. 1960-tól Szegeden, 1972-től a Pécsi Egyetemen is oktatta a szívsebészetet. Tanítványai vezető pozíciókat töltöttek be az ország több szívsebészeti intézete élén. 1995-ben történt nyugdíjba vonulása után is tanácsaival és személyes jelenlétével is támogatta a szegedi szívsebészetet.

Nevéhez fűződik több mint százötven tudományos közlemény és négy szakkönyv. Aktív tagja volt a Magyar Szívsebészeti Társaságnak, az amerikai és az Európai Mellkassebész Társaságnak, a Magyar Sebész Társaságnak és a Magyar Kardiológusok Társaságának, valamint az Európai Szívsebész Klubnak és a Korányi társaságnak. Elnöke volt a Petri Tanítványok Baráti Körének.

Kétszer kapott Markusovszky-díjat, 1977-ben megkapta a Szent-Györgyi Albert díjat, 1990-ben pedig a Magyar Szívsebészeti Társaság Kudász József díját. 2001-ben Szeged város díszpolgárává választották.

Emlékét tanítványai tisztelettel megőrzik.

Búcsúzunk Vecsey Tibor tanár úrtól

A hír váratlanul ért, ma éjjel otthon meghalt *Vecsey Tibor* volt kollégánk. 82 éves volt, amikor befejezte földi pályafutását.

Tibor Debrecenben kezdte majd az Országos Kardiológiai Intézetben és a SOTE Ér- és Szívsebészeti Klinikáján folytatta invazív kardiológusi pályáját. 2000-ben hívtuk meg, hogy indítsa el a Budai Irgalmasrendi Kórház Kardiológia Osztályának hemodinamikai laboratóriumát, amit nyugdíjba vonulásáig nagy szakértelemmel és szeretettel vezetett. Mindig hitt a tisztességes munka erejében, soha nem akarta a előmenetele miatt a politikát használni. Egy irigylésre méltó kornak egyik utolsó tagja volt. Neki megadta a sors, hogy a „kardiológia aranykorában” dolgozhatott. Kezdeti hemodinamikai vizsgálatoktól a koronáriaintervenció kiteljesedéséig aktívan dolgozott. Nem szeretett reflektorfényben lenni, de hatalmas gyakorlatát és tudását mindig szívesen osztotta meg. Ennek is köszönhető, hogy számos kiváló intervenció tanítványt nevelt ki. Szemléletében mindig a beteg érdeke szerepelt az



első helyen. Szerette a betegeket maga is kikerdezni, mert fontos volt számára, hogy értse a tünetek és a betegség kapcsolatát. Nem volt hajlandó koronária-angioplasztikát végezni, ha nem volt meggyőződve, hogy a perfúzió helyreállításával segít a beteg állapotán. Régi asszisztensével *Solymár Árpádnéval* mindig nyugodt, derűs hangulatot tudtak teremteni a katéteres laborban, ami a számos külső nehézségeket tekintve nem volt egyszerű feladat. Amikor azt látta, hogy barátta fogadott tanítványa alkalmas a labor vezetésének átvételére, csendben és fo-

kozatosan visszavonult. Hagyott időt magának, hogy a családjával legyen és míg lehetett éljen a hobbijainak. Szeretett felesége halála után nemsokkal ő is követt őt, hogy fentről segítsék gyerekeiket és unokáikat.

Tibor, nehéz szívvel búcsúzunk. Köszönjük, hogy együtt dolgozhattunk veled ebben a nagyon szép, de egyáltalán nem könnyű időszakban. Nyugodj békében!

2023. október 25.

Tomcsányi János dr.

Mi jelenti az optimális antianginás kezelést 2023-ban?

A krónikus koronáriabetegségben szenvedő páciensek – érthető módon – nemcsak hosszabb életet, hanem jó életminőségben eltöltött éveket is szeretnének. Mivel az esetek többségében nem obstruktív betegség áll a panaszok hátterében, ezekben az esetekben a revaszkularizáció nem jelenthet megoldást az anginás tünetek enyhítésére, az csak a farmakoterápiától várható. Az Európai Kardiológus Társaság idei amszterdami kongresszusának egyik szimpóziuma különös figyelmet szentelt arra, hogy mennyire rontja a betegek életminőségét az angina, és hogyan lehet optimalizálni a gyógyszeres kezelést az iszkémiához vezető többféle mechanizmus figyelembevételével.



Felicita Andreotti professzor (Olaszország) üléselnök bevezetőjében elmondta, hogy a krónikus koronáriabetegség (CCD) prevalenciája világszerte körülbelül 1,5-7% a teljes lakosságot tekintve. Felhívta a figyelmet az angina, mint jellegzetes manifesztáció jelentőségére: egy 170 000 főt magába foglaló szisztematikus áttekintés alapján szívelégtelen betegeknel az 5 éven belüli mortalitást előrejelző rizikófaktorok között az angina (instabil és stabil egyaránt) jelenléte volt az egyik legerősebb (1). A REACH-regiszter adataiból is egyértelműen kiderült, hogy a stabil koronáriabetegség diagnózisakor anginában szenvedő betegeknel szignifikánsan nagyobb volt nemcsak a szívelégtelenség, hanem a miokardiális infarktus, az instabil angina és a koronária-revaszkularizáció szükségessége is azokhoz képest, akiknek a diagnózis felállításkor nem volt ilyen panaszuk (2).

Kezdjük az alapoknál: az ISZB definíciója, terápiás célok



Az első előadó, *dr. Rasha Al-Lamme* (Egyesült Királyság) rámutatott, hogy az iszkémiás szívbetegség okának keresésekor gyakran a szemmel látható tényezőkre koncentrálunk: arra, amit az angiogramon láthatunk, vagyis az epikardiális erek (potenciálisan kezelhető) obstruktív elváltozásaira, amelyek azonban csak az esetek egy részéért tehetők felelőssé. Egyéb, nehezebben diagnosztizálható okok is állhatnak a háttérben,

ráadásul az áramlást korlátozó szűkületnél gyakrabban: ilyenek a vazospasztikus rendellenességek, illetve a mikrocirkuláció strukturális vagy funkcionális zavarra visszavezethető károsodása. Az INOCA (ischemia with no obstruc-

tive coronary arteries), vagyis az obstrukcióval nem járó koronáriabetegség valódi prevalenciáját még nem ismerjük pontosan. Az, hogy a koronáriaáramlás mindössze 5%-át adják az epikardiális erek, 95%-a pedig mikrocirkuláció ereiben zajlik, nagyban meghatározza azt, hogy mit tehetünk. A CCD-ben szenvedő betegeknel ez egyik terápiás cél a major kardiovaszkuláris események (MACE) előfordulásának csökkentése. Obstruktív betegség esetén erre elviekben két modalitás áll rendelkezésre: a gyógyszeres rizikócsökkentés (lipidcsökkentők, thrombocytáaggregáció-gátlók, ACE-gátlók stb.) és az ennél kevésbé egyértelműen előnyös revaszkularizáció. Nem tudjuk, hogy a jelen modern gyógyszeres érában a CABG-nek (coronary artery bypass grafting) van-e hatása a mortalitásra stabil koronáriabetegségben szenvedőknél, az ezirányú klinikai vizsgálatok többsége ugyanis sok évtizeddel ezelőtt készült. Azt sem sikerült igazolni, hogy hosszú távon a PCI (percutaneous coronary intervention) csökkentené a halálozás vagy miokardiális infarktus kockázatát stabil koronáriabeteggeknel a gyógyszeres terápiához képest (COURAGE-vizsgálat, 2007; ISCHAEMIA-vizsgálat 2020). Nem obstruktív betegség esetén a gyógyszeres rizikócsökkentés eredményessége ugyancsak adatokkal alátámasztott, különösen az ACE-gátlók és lipidcsökkentők vonatkozásában, bár a gyakorlatban sajnos a kockázatcsökkentés gyakran nem megfelelő mértékű, illetve nem történik meg kellő időben. A csökkent koronáriaáramlási rezerv (CFR) pedig – bármi is álljon a háttérben – igazoltan a MACE nagyobb kockázatával jár. Ha a másik terápiás cél, az életminőség szempontjából vizsgáljuk, az antianginás gyógyszeres terápia természetesen az obstruktív és nem obstruktív betegség kezelésének is a része. Az antianginás terápia hagyományos, szekvenciális felépítése, lassú feltitrlása mellett a betegek jelentős része panaszos maradhat, ezért a modern megközelítés egy alapos kikérdezést követő személyre szabott, célzott kezelést javasol az angina háttérben feltételezhető ok(ok)nak megfelelő gyógyszerválasztással (3). Az 1-2 havonta történő kontrollok alkalmával a perzisztáló tünetek esetén az antianginás kezelés feltitrlha-

tó, 3-6 hónap alatt az optimális kezelés beállítható, és ha ezt követően is perzisztálnak a tünetek, megfontolandó a koronária-angiográfia. *Dr. Rasha* kiemelte, hogy az optimális terápia beállítása időigényes lehet, erre a beteget is fel kell készítenünk, ahogy arra is, hogy terápiamódosítás válhat szükségessé.

AZ INOCA betegszemszögből



A betegeket és orvosokat is tömörítő szervezet, az INOCA International képviselőjében *Maria George* (Egyesült Királyság) elmondta, hogy az iszkémiás tünetekkel kateéteres laborba utalt betegek körülbelül 50%-ánál nem igazolódik obstrukció, és ezen betegek mintegy 80%-a felel meg az INOCA, vagyis az obstrukcióval nem járó koronáriabetegség kritériumainak. A szervezet nemrégiben készített egy, az életminőségre vonatkozó kérdőíves felmérést, amelynek néhány eredménye igencsak figyelemre méltó.

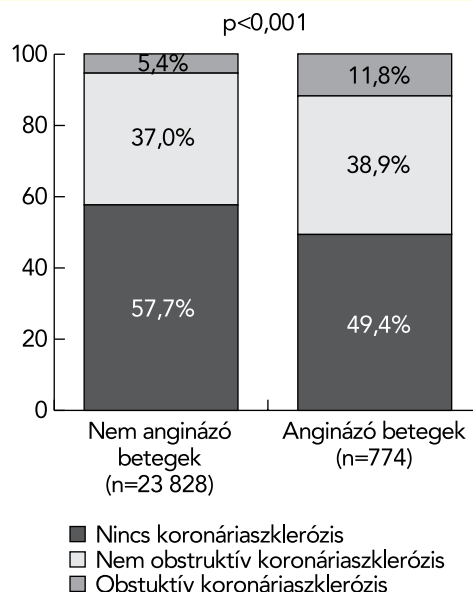
Tíz betegből 7 nyilatkozta, hogy az INOCA hátrányosan befolyásolta munkáját és mentális egészségét, 10-ből 8, hogy otthoni és szociális életét – mindez azt jelenti, hogy az INOCA életminőségre gyakorolt hatása az obstrukatív koronáriabetegséggel összevethető. Annak ellenére, hogy az orvosok INOCA-val kapcsolatos ismeretei egyre bővülnek, 4-ből 3 betegnek azt mondták, a panaszai nem kardiális eredetűek; 3-ből 2-nek azt, hogy az INOCA nem lehet halálos; az akut esemény miatt mentőt hívó betegeknek pedig csak a felét szállították kórházba. A páciensek fele 3 vagy több kardiológussal kellett, hogy konzultáljon, hogy a tüneteire terápiát kapjon. Fontos tanulság tehát, hogy a még mindig nagyon kevésbé ismert és aluldiagnosztizált szindrómára világszerte fel kell hívni a figyelmet.

A CCD optimális kezelése 2023-ban



A szimpózium harmadik előadója, *Luis Henrique Gowdak* professzor (Brazília) egy refrakter anginás betegekkel foglalkozó centrum vezetőjeként dolgozik. Mint elmondta, saját beteganyagukat felmérve azt tapasztalták, hogy a páciensek 64%-ánál klinikailag jelentős mértékű depresszióhoz vezetnek a nem enyhülő anginás panaszok, sőt, 12%-uknak szuicid gondolataik is voltak.

A betegek egyszerű és érthető kívánsága, hogy „jobban akarnak lenni”. Ha megkérdezzük a koronáriabetegségben szenvedő pácienseket, mit szeretnének elérni, két dolgot biztosan említenek: tovább élni, és mindezt a lehető legjobb életminőségben. A mortalitási arányok az elmúlt 30 évben, mondhatni, drámai mértékben javultak; ám ebből szükségszerűen adódik, hogy több beteg hosszabb időn keresztül él együtt a CCD-vel, és az életminőséget igencsak rontó anginás panaszokkal.

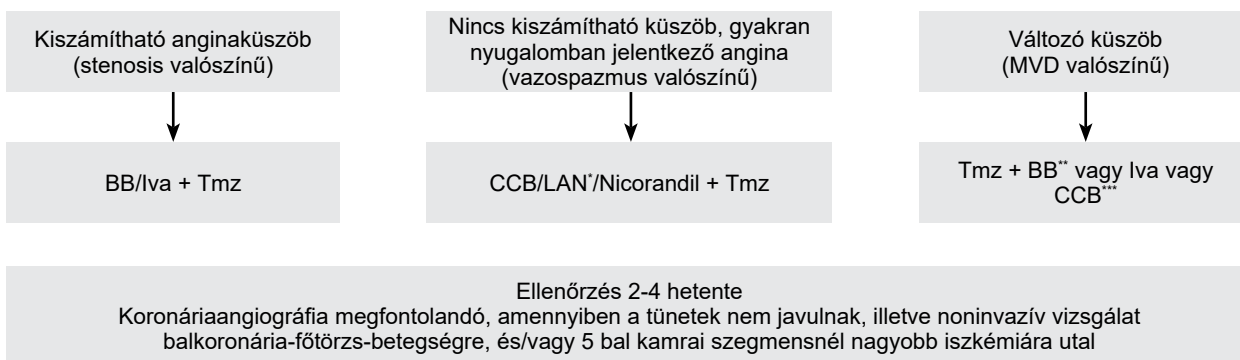


1. ÁBRA. Az angina és a koronáriszklerózis összefüggése egy svéd megfigyeléses vizsgálatban (4)

Az angina és a koronária-ateroszklerózis összefüggéséről idén közöltek egy figyelemreméltó svédországi tanulmányt (4). Ebben az anginát nem panaszoló betegek mintegy 5%-ában obstrukatív, 37%-ában nem obstrukatív léziót igazoltak koronária-CT-angiográfia alapján, miközben az anginázók felében nem találtak koronáriszklerózisra utaló jelet (1. ábra). Utóbbiak esetében értelemszerűen a revaszkularizáció nem, csakis az optimális gyógyszeres terápia lehet az, ami a panaszok enyhüléséhez vezet.

A CLARIFY-regiszter 2021-es adatai szerint a krónikus stabil anginában szenvedő több mint 7000 beteg harmada (33,9%) öt év elteltével is panaszos volt gyógyszeres terápia mellett, ami jól rávilágít a hatékonyabb antianginás kezelés szükségességére (5).

Előadása második felében *dr. Gowdak* bemutatta a V-GOOD-study előre meghatározott előzetes elemzését, amely a krónikus stabil anginában szenvedő, más antianginás gyógyszerrel már kezelt betegeknél a trimetazidinre adott terápiás választ értékelte (6). A 70 brazíliai egészségügyi intézményben folytatott prospektív megfigyeléses vizsgálatba olyan panaszos, stabil anginás járóbetegek kerülhettek be, akiknek a kezelőorvosa napi 80 mg trimetazidint írt fel a meglévő antianginás gyógyszerelésük mellé. Az 1026 beválogatott beteg 43%-ának volt már korábban miokardiális infarktusa, 50%-uk esett át PCI-n, 23%-uk CABG-n. Számos végpontot értékelték egy, kettő és három hónap elteltével, többek között az alapgyógyszerelés szerinti alcsoportokban: [béta-blokkoló (BB), BB + kalciumcsatorna-blokkoló, BB + hosszú hatású nitrát] külön-külön. Azt tapasztalták, hogy trimetazidin hozzáadásának hatására ezen alcsoportok mindegyikében szignifikánsan csökkent az anginás rohamok heti gyakorisága a harmadik vizit idejére (BB alapgyógyszerelés mellett 82%-kal, BB + CCB mellett 78%-kal, BB + LAN



BB= béta blokkoló, CCB= kalciumcsatorna-blokkoló, Iva= ivabradin, MVD= mikrovaszkuláris betegség, LAN = hosszú hatású nitrát, Tmz= trimetazidin.
^aa LAN-ra vonatkozó evidencia nem egyértelmű, MVD-t indukálhat; ^bBB megfontolandó balkamra-hipertrofiában szenvedő betegeknél;
^cfeltételezett mikrovaszkuláris spasmus esetén a CCB preferált

2. ÁBRA. Az iszkémia lehetséges okai és kezelési megközelítései újonnan diagnosztizált anginás betegeknel (forrás: Mario Marzilli, ESC Congress 2023)

mellett 76%-kal), illetve ezzel párhuzamosan a rövid hatású nitrátok alkalmazásának szükségessége is. Szintén az alapgyógyszereléstől függetlenül javult a terhelhetőség. Minden csoportban szignifikáns javulás mutatkozott akkor is, amikor a heti anginyakorosság változását a betegség-fennállás időtartamának függvényében vizsgálták, de a legnagyobb mértékű (92%-os) javulást azoknál figyelték meg, akiknek kevesebb, mint egy éve voltak tüneteik; 10 éven túli betegségfennállás esetén a csökkenés 66%-os volt. *Dr. Gowdak* úgy véli, a vizsgálat újabb bizonyítékot ad hozzá a már meglévőkhöz arra vonatkozóan, hogy szelektált CCD-beteggekben a trimetazidin megfontolandó BB vagy CCB mellett elsővonalbeli terápiaként a szívfrekvencia, vérnyomás és tolerancia függvényében (2019-es ESC-irányelv szerint IIb evidencia).

ciót. Az iszkémia diagnózisa tehát tüneteken és jeleken alapszik, nem a koszorúér-anatómián. A kezelés személyre szabásához elengedhetetlen, hogy a beteg panaszait alaposan meghallgatva feltételezzük a legvalószínűbb mechanizmust: kiszámítható anginaküszöb esetén elsősorban sztenózisra, kiszámíthatatlan küszöb, leggyakrabban nyugalomban jelentkező angina esetén vazospasmusra gondolhatunk (2. ábra). *Marzilli professzor* úgy véli, hasonlóan a hipertóniában lezajlott paradigmaváltáshoz, fel kell hagynunk a lépcsőzetesen felépített kezeléssel, ehelyett a diagnózis felállításától kezdve célravezető kombinált kezelést alkalmazni: a hemodinamikai és metabolikus szerek együttes adása tűnik a leghatékonyabbnak abban, hogy a betegek életminőségét is jelentős mértékben javítani tudjuk.

Koller Zsófia

Következtetések



Mario Marzilli professzor üléselnök zárásként összefoglalta, hogyan változott meg az elmúlt években a szemlélet a stabil koronáriabetegséget illetően. A múltban az anginás panaszok hátterében egyértelműen a sztenotizáló koronáriák jutottak eszünkbe, ma viszont egyre több páciensnél láthatunk normál angiogramot. Az stabil anginában szenvedők körülbelül 15%-ánál áll

fenn obstrukció; túlnyomó többségüknel nem igazolható áramlási akadályt okozó lézió, vagyis nincs arra esélyük, hogy a revaszkularizáció javítana a panaszaikon, így náluk csak gyógyszeres kezelés jöhet szóba. A miokardiális iszkémiás szindróma komplex, dinamikusan változó, multifaktoriális kórkép, ahol egyazon betegnél több mechanizmus is állhat a háttérben: az obstrukció mellett meg kell említeni a vazospazmust és a mikrovaszkuláris diszfunk-

Irodalom

1. Banerjee A, et al. A population-based study of 92 clinically recognized risk factors for heart failure: co-occurrence, prognosis and preventive potential. *European Journal of Heart Failure* 2022; 24: 466–80.
2. Eisen et al. Angina and Future Cardiovascular Events in Stable Patients With Coronary Artery Disease: Insights From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *J Am Heart Assoc* 2016 Sep 28; 5(10): e004080.
3. Boden E, et al. Evolving Management Paradigm for Stable Ischemic Heart Disease Patients: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2023 Feb 7; 81(5): 505–514.
4. Welén Schef, et al. Prevalence of angina pectoris and association with coronary atherosclerosis in a general population. *Heart* 2023 May 23; heartjnl-2023-322345 (epub ahead of print)
5. Meisner J, et al. International Observational Analysis of Evolution and Outcomes of Chronic Stable Angina: The Multinational CLARIFY Study. *Circulation* 2021 Aug 17; 144(7): 512–523.
6. L. Wolff Gowdak. Effectiveness and tolerability of trimetazidine 80mg once daily in patients with chronic coronary syndrome: the V-GOOD observational study. Poster presentation, 27th August 2023, ESC Congress, Amsterdam

A szakmai beszámoló megjelenését az Egis Gyógyszergyár Zrt. támogatta. A beszámolóban szereplő információk a szerző(k) nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

A húgysav a hipertónia és a kardiovaszkuláris kockázat

A Magyar Hypertonia Társaság XXX., jubileumi kongresszusán az Egis gyógyszergyár Zrt. támogatásával megrendezett, nemzetközi előadókat felvonultató szimpóziumon a húgysav, mint kardiovaszkuláris rizikótényező állt az előadások fókuszában.



A szimpózium első előadója, *Claudio Borghi*, a bolognai egyetem professzora az újabb evidenciákról beszélt, amelyek megerősítik a húgysav, mint kardiovaszkuláris rizikófaktor szerepét. Bevezetőjében elmondta, hogy természetesen mindenki ismeri a húgysav oki szerepét a köszvény kialakulásában, azonban az utóbbi 30

évben számos evidencia látott napvilágot, amelyek bizonyítják az összefüggéseket az emelkedett szérumsavszint, és számos kardiovaszkuláris és metabolikus betegség között, mint a hipertónia, diabétesz, és metabolikus szindróma. Az adatok azt mutatják, hogy a húgysavszint emelkedésével nő a major kardiovaszkuláris szövődmények, köztük a koronáriabetegség, a myocardium infarctus és a stroke kockázata.

A továbbiakban *Borghi professzor* azokról az újabb evidenciákról beszélt, amelyek megerősítik a húgysav szerepét a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában. Kiemelte, hogy epidemiológiai szempontból talán a legfontosabb megállapítás, hogy a húgysav negatív hatása a kardiovaszkuláris betegségekre nemcsak a szérumsavszintekkel hozható összefüggésbe, hanem a kitettség időtartamával is. Ennek illusztrálására ismertette egy kínai munkacsoport eredményeit, amelyek szerint a myocardialis infarctus és az össz-mortalitás progresszív emelkedést mutatott a magas húgysavszintekkel szembeni expozíciós idő növekedésével. Ugyanez a munkacsoport egy másik közleményben hasonló összefüggést talált a stroke esetében is. Az előadó kihangsúlyozta, hogy ennek komoly klinikai implikációi vannak, mivel azt jelenti, hogy minél korábban kezdjük el a magas húgysavszintek kezelését, annál nagyobb a valószínűsége, hogy az sikeres lesz a kardiovaszkuláris prevenció szempontjából. Egy másik fontos epidemiológiai vonatkozás, hogy a magas húgy-

savszintek szerepet játszhatnak a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában a diabéteszes populációban is. Egy 2022-es közlemény adatai szerint a diabéteszes populációban a hyperurikaemia az össz- és a kardiovaszkuláris mortalitás, valamint a major kardiovaszkuláris események incidenciájának a szignifikáns növekedésével társult.

Borghi professzor azt is kihangsúlyozta, hogy a legújabb adatok szerint a szérumsavszinteknek prediktív szerepe is van. Egy 2023-as közlemény szerint, a húgysavszintek hozzáadása a Framingham egyenlethez szignifikánsan növeli annak a prediktív erősségét. A klinikai implikációkat illetően az előadó elmondta, hogy véleménye szerint a szérumsavszint-határértékek mind az össz-, mind a kardiovaszkuláris mortalitás kockázatának az emelkedése szempontjából alacsonyabbak, mint azt korábban gondoltuk, amint azt az URAH-vizsgálat eredményei is alátámasztják. De hasonló eredményeket találtak a stroke kockázata szempontjából, sőt, legújabban a kardiovaszkuláris kockázat szempontjából olyan betegek esetén is, akik nem rendelkeztek más kardiovaszkuláris rizikófaktoralal. A hipertónia és a magas húgysavszint közötti összefüggés régóta ismert, és mára az is kiderült, hogy az emelkedett húgysavszinteknek van szerepe a magas vérnyomás kialakulásában, és nem fordítva, azaz nem az emelkedett vérnyomás okozza a szérumsavszintjének az emelkedését. Az előadó elmondta, hogy a húgysav, mint kardiovaszkuláris rizikófaktor szerepét az érvényben levő terápiás irányelvek is elismerik. Példaként említette az Európai Hypertonia Társaság (ESH), a Nemzetközi Hypertonia Társaság (ISH), vagy akár az Európai Reumatológiai Társaságok Szövetsége (EULAR) irányelveit, de egyes nemzeti irányelveket is, mint például a japán, portugál, vagy a lengyel, amelyek a tünetmentes hyperurikaemia kezelésének a megfontolását javasolják bizonyos feltételek mellett. A továbbiakban *Borghi professzor* azokat a mecha-

nizmusokat taglalta, amelyek szerepet játszhatnak a húgysav, és a kardiovaszkuláris kockázat kapcsolatában. Kiemelte, hogy számos közlemény egybehangzó eredményei szerint a kardiovaszkuláris kockázat emelkedésében a legfontosabb szerepe az oxidatív stressznek van, amit a xantin-oxidáz enzim aktivációja okoz. Vizsgálati adatok igazolják, hogy a xantinoxidáz-aktivitás növekedésével párhuzamosan emelkedik a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásának a kockázata. Saját kutatásokkal azt is sikerült igazolni, hogy valószínűleg az emelkedett xantinoxidáz-aktivitás miatti húgysavtúltermelés tehető felelőssé a kardiovaszkuláris rizikó emelkedéséért. Ezeket a betegeket az emelkedett szérumsav/húgysav/kreatinin hányados alapján lehet kiszűrni, és az előadó véleménye szerint ez az a betegpopuláció, ahol a szérumsavszint kezelésének primer prevenció jelentősége lehet.

A hyperurikaemia kezelési lehetőségeit illetően az előadó kiemelte, hogy jelenleg az egyetlen, reálisan elérhető terápiás modalitás a xantinoxidáz-gátló kezelés. A húgysavcsökkentés jelentőségéről szólva példaként említette, hogy például egy friss metaanalízis szerint a szérumsavszint csökkenésével párhuzamosan csökken az artériás vérnyomás, és a csökkenés mértéke függött a kiindulási húgysavszintektől, aminek szerepe lehet a kardiovaszkuláris prevencióban, és a kezelendő betegek kiválasztásában. További információ, hogy a húgysavszint csökkentése nagyobb előnyökkel járt azoknál a betegeknél, akiknek már volt kardiovaszkuláris megbetegedése, ez szintén iránymutató lehet a betegkiválasztás során.



A szimpózium második előadója, *Jacek Wolf*, a gdanszki egyetem munkatársa elsőként a lengyel UVID-regiszterről beszélt, aminek a célja a szérumsavszintek felmérése volt a lengyel háziorvosi praxisokban. Az adatgyűjtés 2023 januárja és májusa között folyt, aminek során 29 107 (58,4% nő), 18–97 éves beteg (átlagéletkor 58,7 év) esetén végezték el a

méréseket. Az előadó szerint ez a betegszám már alkalmas arra, hogy az egész országra vonatkozó következtetéseket vonjunk le a talált adatokból. A vizsgálat során a szérumsavszinteket egységesen UASure II validált készülékkel végezték. Első eredményként az előadó kiemelte, hogy a húgysavszintek az életkor előrehaladtával emelkednek, tehát minél idősebb a beteg, annál magasabb a húgysavszintje. Továbbá, az is megállapítást nyert, hogy a lengyel lakosság felének 5 mg/dl (300 $\mu\text{mol/l}$), negyedének 6 mg/dl (360 $\mu\text{mol/l}$) felett van a szérumsavszintje.

Jacek Wolf a továbbiakban beszélt a folyamatban levő ALL-VASCOR randomizált, kettős vak, placebokontroll vizsgálatról, amely az allopurinol kardiovaszkuláris események kockázatára gyakorolt hatását méri fel

magas és nagyon magas kardiovaszkuláris kockázatú betegeknél, beleértve a hosszú COVID-szindróma fennállását is. A vizsgálatba 40 és 70 év közötti betegeket vonnak be, a tervezett követési idő 3–5 év. Összesen 11 centrumban mintegy 1100 beteg bevonását tervezik, akik közül megközelítően 700 beteg 60 év feletti, és akiknek a kardiovaszkuláris kockázata a kiinduláskor magas, vagy igen magas. A szérumsavszintnek dokumentáltan 5 mg/dl felett (300 $\mu\text{mol/l}$) kell lennie a beválasztás előtti 6 hónapban. Az allopurinol dózisát az 5 mg/dl (300 $\mu\text{mol/l}$) húgysavszint eléréséig titrálják fel. A vizsgálat primer összetett végpontja egy major kardiovaszkuláris esemény (MACE) jelentkezése, ami magába foglalja a bármely okból bekövetkező halálozást, a kardiális eredetű halálozást, a stroke, átmeneti ischaemiás attack (TIA), akut koronáriaszindróma, koronária angioplasztika vagy revaszkularizáció, perifériás artériás angioplasztika, instabil angina, vagy rosszabbodó szívelégtelenség miatti hospitalizáció előfordulását. Másodlagos végpontok a MACE egyes komponenseinek az előfordulása önmagukban, vagy egymáshoz társulva, és a MACE végpontokon kívül más okból történő hospitalizáció. A vizsgálatba egyelőre folyik a beválasztás.



A szimpózium harmadik előadója, *Krzysztof Narkiewicz*, aki szintén a gdanszki egyetem munkatársa, az első két előadás gyakorlati implikációit foglalta össze. Előadása kezdetén kiemelte, hogy a hipertónia kezelésének 2018-as ESC/ESH irányelveiben először fogalmazták meg, hogy a szérumsavszintet, mint független kardiovaszkuláris rizikótényezőt rutinszerűen

vizsgálni kell minden hipertóniás beteg esetén. Hasonló módon, az ISH irányelvek is az egyik leggyakrabban előforduló független kardiovaszkuláris rizikófaktornak tekintik az emelkedett szérumsavszintet hipertóniás betegek esetén, a metabolikus szindróma, 2-es típusú diabetes mellitus, és a lipidanyagcsere rendellenességek mellett. A húgysav fontosságát más irányelvek is egyre inkább elismerik, jó példa erre az ESC szívelégtelenség-kezelési irányelveinek aktuális verziója, amelynek a frissítése az idén történt meg. Az irányelv kimondja, hogy a szívelégtelen betegek akár 50%-a esetén magas a szérumsavszintje, részletesen tárgyalja az erre vonatkozó vizsgálatokat, és kihangsúlyozza, hogy egy nagy, randomizált, prospektív, multicentrikus, kettős vak, klinikai vizsgálatban, amelybe 6190 köszvényes, és kardiovaszkuláris megbetegedésben szenvedő beteget vontak be, akiknek a 20%-a szívelégtelenségben szenvedett, átlagosan 32 hónapos utánkövetés mellett az allopurinol jobban csökkentette az össz- és a kardiovaszkuláris mortalitást, mint a febuxostat, ezért az allopurinolt javasolják elsőként választandó húgysavcsökkentő kezelésnek szívelégtelen betegek esetén.

A folytatásban *Krzysztof Narkiewicz* elmondta, hogy lengyel kezdeményezésre meghívták a téma vezető szakértőit Lengyelországba annak érdekében, hogy kidolgozzanak egy konszenzusedokumentumot a magas húgysavszint kezelési irányelveire. Ennek a dokumentumnak az első változata már öt éve megjelent. Ebben összefoglalták a patofiziológiai bizonyítékokat, hangsúlyozva a hyperurikaemia két etiológiai alcsoportját, azaz a csökkent ürítés és a túltermelés miatt kialakuló magas húgysavszintet, és megvitatták a húgysav és a szív- és érrendszeri betegségek közötti kapcsolatot alátámasztó mechanizmusokat. Megbeszéltek továbbá a különböző gyógyszer csoportok hatását a húgysavszintre, mert ez meghatározhatja a magas vérnyomás kezelésének módját. Javasoltak továbbá egy öt lépcsőből álló terápiás algoritmust a hyperurikaemiás betegek kivizsgálására és kezelésére, amelynek első lépcsőjében a szérumsavszint meghatározását javasolják minden beteg esetén. Amennyiben a húgysavszint $\geq 360 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 6 \text{ mg/dl}$) (magas CV kockázat esetén $\geq 300 \mu\text{mol/l}$, $\geq 5 \text{ mg/dl}$), második lépcsőben fel kell mérni a társbetegségeket, valamint lehetőleg le kell állítani azokat a gyógyszeres kezeléseket, amelyek emelik a húgysavszintet. Harmadik lépcsőben nem gyógyszeres beavatkozásokat javasolnak, amelyeket negyedik lépcsőben az allopurinol terápia bevezetése követ (kezdetben 100 mg/nap, ami a célértékek elérése érdekében 300-600 mg/napra titrálendő). Az ötödik lépcsőt a terápia hosszú távú folytatása, valamint a húgysavszint rendszeres monitorozása, speciális esetekben a kombinált húgysavcsökkentő kezelés jelenti. A konszenzusedokumentumot legutóbb két éve frissítették, amelyben a terápiás algoritmus negyedik lépcsőjét kiegészítették azzal, hogy egyes speciális esetekben az allopurinol dózisa napi 900 mg-ra emelhető, valamint megjelölték a konkrét szérumsav célértékeket ($\leq 360 \mu\text{mol/l}$, $\leq 6 \text{ mg/dl}$, magas CV kockázat esetén $\leq 300 \mu\text{mol/l}$, $\leq 5 \text{ mg/dl}$). Az előadó elmondta, hogy a dokumentum ajánlásokat tesz a gyógyszeres kezelésekre is. Javasolja például a hidroklorotiazid lecserélését más antihipertenzív kezelésre, amennyiben az lehetséges. Megemlíti, hogy a losartan az egyetlen antihipertenzív szer,

amely csökkenti a húgysavszintet, de nem javasolja a más ARB-vel jól beállított betegek átállítását losartanra csak emiatt. Javasolja a primer prevencióban alkalmazott alacsony dóziszú ASA leállítását, amennyiben lehetséges, ugyanakkor a szekunder prevenció célból alkalmazott ASA-kezelés leállítását természetesen nem. Nem javasolja továbbá a fibrátok alkalmazását a statinok helyett magas szérumsavszint esetén, bár előbbiek előnyösek lehetnek a húgysavszint csökkentése szempontjából. Az előadó kiemelte az életmódváltoztatás fontosságát is a hyperurikaemia kezelésében. Mint elmondta, évek óta ismert, hogy korlátozni kell a magas purintartalmú táplálék fogyasztását (mint a vörös húsok, és a tenger gyümölcsei). Az azonban kevésbé ismert, hogy a magas fruktóztartalmú kukoricaszirup, amit számos élelmiszer tartalmaz, szintén jelentősen emeli a húgysavszintet, ezért ennek a fogyasztását is csökkenteni kell. Azt is hangsúlyozta, hogy az alkoholfogyasztás korlátozásával a húgysavszint akár 1,6 mg/dl-rel ($90 \mu\text{mol/l}$) is csökkenthető. A súlycsökkentés, és a rendszeres fizikai aktivitás fontosságát a húgysavszint csökkentésében sem lehet eleget hangsúlyozni, emelte ki az előadó.

A szimpóziум zárásaként *Krzysztof Narkiewicz* néhány megjegyzendő üzenetet vázolt fel a hyperurikaemia kapcsán. Először is kiemelte, hogy a hyperurikaemia prevalenciája világszerte növekvő tendenciát mutat, ezért a húgysavszint meghatározása a rutinkivizsgálás részét kell képezze minden beteg esetén. A betegeket fel kell világosítani a hyperurikaemia veszélyeiről, és ki kell oktatni őket a megfelelő életmódváltoztatásokról. Amennyiben gyógyszeres kezelést indítunk, első vonalban a xantinoxidáz-gátló allopurinol javasolt, amelyet 100 mg/nap dózisban ajánlott indítani, és a célértékek elérése érdekében fel kell titrálni 300-600 mg/napra, egyes speciális esetekben akár 900 mg/napra.

Bedő Csaba

Forrás: Uric acid, hypertension and cardiovascular risk: current evidence and future perspectives. Szimpóziум a Magyar Hypertonia Társaság XXX. Kongresszusán. 2023. szeptember 14–16.

A pulzuscsökkentés fontossága a hipertónia kezelésében

Régóta tudjuk, hogy az emelkedett szívfrekvencia a szimpatikus túlsúly biztos jelzője, ezért a szimpatikus tónus értékelésének egyik legjobb módja a szívfrekvencia követése. Egy öt perces pihenés után mért nyugalmi pulzusszámból messzemenő következtetéseket vonhatunk le, és a hirtelen halál biztos előjelzőjeként is tekinthetjük az emelkedett szívfrekvenciát – véli *Ábrahám György* professor, a Szegedi Egyetem egyetemi tanára, aki a Magyar Hypertonia Társaság idei kongresszusán a hipertóniás betegek emelkedett szívfrekvenciájának jelentőségéről tartott előadást. A béta-blokkoló kezelés indikációinak bemutatását követően az összetett hatású carvedilol került kiemelésre.

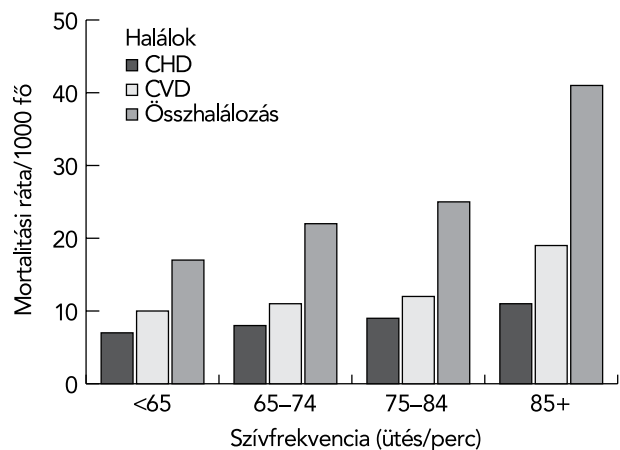
Szívfrekvencia és élettartam

A muscle sympathetic nerve activity és a vénás vér noradrenalin- (noradrenalin-) koncentrációja szoros összefüggést mutat a percnkénti szívfrekvenciával. A nyugalmi szívfrekvencia és a várható élettartam közötti összefüggést jól mutatják azok az ábrák, amelyek különböző szívfrekvenciával élő állatok élettartamát hasonlítják össze. Ezek szerint a legrosszabbul az egér jár a percnkénti 600/perces szívfrekvenciával; átlagos élettartama nem több, mint egy-másfél év, míg a bálna élettartama a 20/perces szívütésszámmal jóval hosszabb, egyes fajtái akár 200 évig is élhetnek. Az ember nem illeszkedik ebbe a lineáris sorba, ami valószínűleg civilizációs hatásoknak tudható be. Ugyanakkor, ha a kérdést úgy vizsgáljuk, hogy megszorozzuk a várható élettévek számát az az idő alatt bekövetkező szívütések számával, akkor az ember is beilleszthető ebbe a sorba. Ha valakinek pl. percnként 80/percet ver a szíve, ami nem tűnik túl magasnak, akkor 70 éves korára éri el azt az adott értéket, amit egy 60/perces szívfrekvenciával 90 éves korára „fogyasztana el” – fogalmazott *Ábrahám* professor. Mindez azt mutatja, hogy érdemes takarékoskodnunk a szívütések számával.

A Framingham Study és a SPRINT-vizsgálat megállapításai

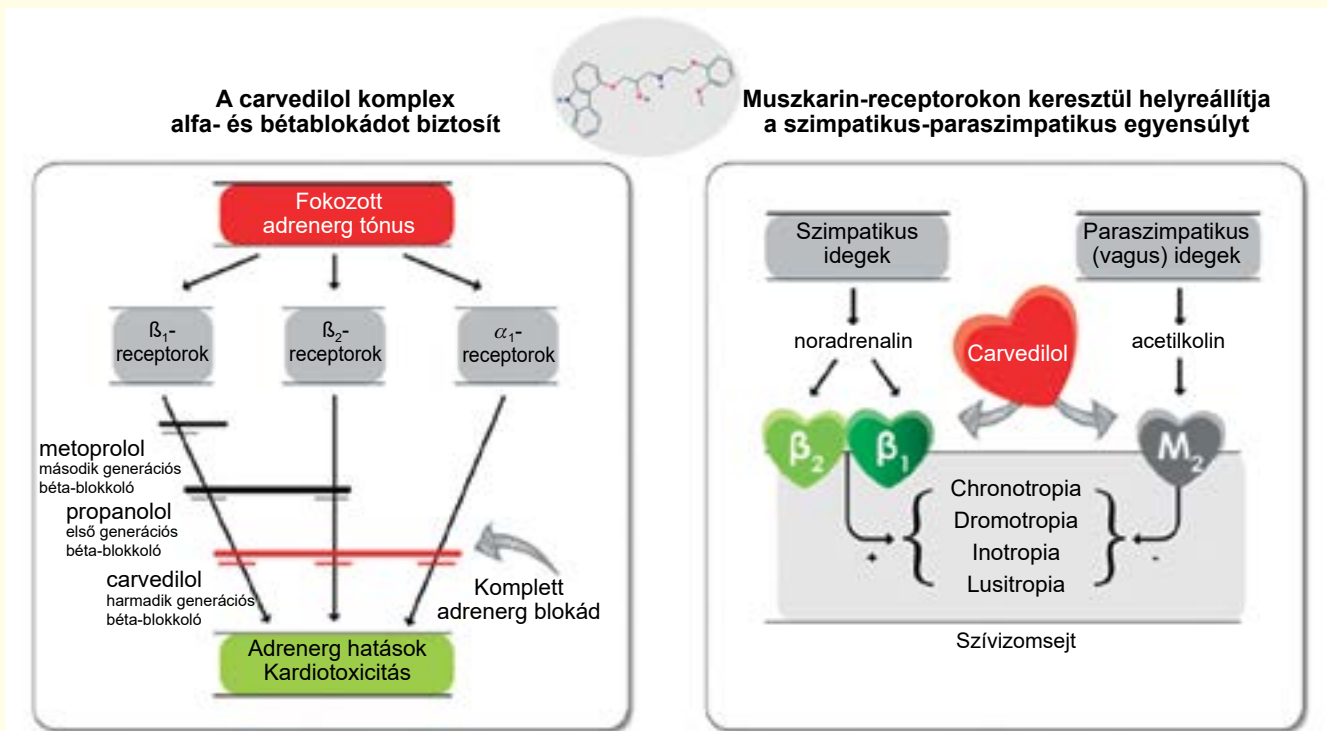
Ha a hipertóniás populációban vizsgáljuk a szívfrekvencia összefüggését a hirtelen halál előfordulásával, akkor kimutatható, hogy az 1000 betegre vonatkoztatott hirtelen halál előfordulása a nyugalmi pulzusszám emelkedésével szignifikáns mértékben növekszik. A Framingham Study egy igen nagy populáción vizsgálta az emelkedett szívfrekvencia jelentőségét hipertóniás betegek körében. Nemcsak a hirtelen halál vonatkozásában, hanem a szívhalálzás, a koronária-halálzás és az összhálzás vonatkozásában is tökéletesen látható a lineáris össz-

Framingham-study – az emelkedett szívfrekvencia jelentősége



1. ÁBRA. A szívfrekvencia összefüggése szívhalálzással (CHD), a koronária-halálzással (CVD) és az összhálzással (n=2037 hipertóniás férfi, 2393 hipertóniás nő; t=36 év). (1. Gillman MW et al. Am Heart J. 1993; 125 [4]: 1148–54. [alapján].)

szefüggés a szívfrekvenciával (1. ábra). És ez nemcsak a hipertóniás betegek esetében figyelhető meg, hanem az összpuláció szintjén is, férfiaknál és nőknél egyaránt. Mindemellett a 60/perc alatti pulzusszám nem jelent feltétlenül biztonságot, de a nadír a 60/perc körüli értéknél van, efelett lineárisan emelkedik a kardiovaszkuláris halálzás. Kérdés azonban, hogy meddig, milyen értékre csökkentjük a szívfrekvenciát? Ebben a vonatkozásban *Ábrahám* professor szerint a SPRINT-vizsgálatról érdemes beszélni. Ebben ugyan alapvetően a hipertóniára vonatkozó megállapításokat találunk, vagyis, hogy mennyivel csökkentjük a vérnyomást, a SPRINT eredményeiben azonban tükröződnek a szívfrekvencia-értékek is. Ha kvinti-



2. ÁBRA. A carvedilol összetett hatása a vegetatív idegrendszerre (Willem J. Remme Cardiovasc Drugs Ther [2010] 24: 351–358. Xe et al. Br J Pharmacol. 2015 Dec; 172 [23]: 5489–5500.)

liseket képeztek az elemzők a vizsgálat adataiból, azaz a pulzusszám szerint öt csoportba osztották be a betegeket, akkor látható volt, hogy az intenzív kezelés összefüggésben volt az elért szívfrekvencia-csökkenéssel. Az adatok szerint a 68/perc és 76/perc közötti, egyébként csökkentett vérnyomás melletti csoport járt legjobban, és azok jártak legrosszabbul, akiknek a pulzusszáma 56/perc alatt volt. Úgy tűnik, hogy a túlélés záloga a szívfrekvencia-kontroll és az intenzív vérnyomáskontroll. Azoknak volt a leg-

nagyobb esélye a túlélésre, akiknél mindkettőt sikerült megvalósítani, legrosszabbul pedig azok jártak, akik a standard antihipertenzív kezelést kapták, és akiknél nem foglalkoztak a szívfrekvenciával.

A béta-blokkolók helye az új terápiás irányelvekben

A 2023-as ESH Hipertónia Guideline és az előző irányelvek közötti különbségeket húsz pontban lehet felsorolni. Ezek egyike, hogy az új guideline megjelöl új kardiovasz-

3. TÁBLÁZAT. Antihipertenzív gyógyszerek hatásainak összehasonlítása

A carvedilol megfelel az ideális készítménnyel szemben támasztott követelményeknek

Paraméter	Ideális gyógyszer	ACEI vagy ARB	Carvedilol	α_1 -receptor-blokkoló	DHP-kalcium-csatorna-blokkoló	Tradicionális β -blokkolók	Thiazid-diuretikumok
RR	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼
TPR	▼	▼	(▼)	▼	▼	(▲)	▼
Perctérfogat	0	0	0	0	0	(▼)	0
Szívfrekvencia	0/▼	0	▼	(▲)	(▲)	▼	0
Szimpatikus aktiváció	▼	▼	▼	(▲)	▲	▼	▲
RAS	▼	▼	▼	0	▲	▼	▲
Lipidanyagcsere	0/+	0/+	0	0	0	-	-
Glükózanyagcsere	0/+	0	0	0/+	0	-	-

(F. H. Messerli et al. Am J Cardiol 2004; 93 [suppl]: 7B–12B.)

kuláris rizikűfaktorkat, amelyeken belűl megerűsíti a 80/perc fűlűtti szűvfrekvencia jelentűsűgűt. Ennek megfelelűen kimondja azt is, hogy a bűta-blokkolűk a terápia fontos részűvű váltak, hiszen nemcsak pitvarfibrillációban használjuk űket a pulzusszűm kontrolljára, hanem minden olyan esetben, amikor a nyugalmi frekvencia 80/perc fűlűtt van.

A terápia s nűgyzűgben a bűta-blokkolűk űjra űnállű szerepet kaptak. A rájuk vonatkozű ajánlások az alkalmazásukat kűtfűle módon kűzelítűk: az egyik az irányelvek által elűrtű és kűtelezű alkalmazás, a „guideline directed”, a másik pedig, amikor a bűta-blokkolűk javaslatkűnt szerepelnek. Ebben a kontextusban az ortosztatikus hipertenziűt nevesítűk, emellett műg kiemelhetű a sűrgűssűgi állapotokban és a perioperatív hipertenziűk esetén javasolt alkalmazás. A bűta-blokkolűk az egyetlen olyan terápia s csoport ebben a rendszerben, amelyeknek „szabad jegye van”, azaz az alkalmazási javasolt sorrend mellett bűta-blokkolűt bármely terápia s fokozatban alkalmazni lehet, ha a szűksűges és lehetsűges indikáció vele kapcsolatban fennáll. A bűta-blokkolűk alkalmazhatűk monoterápia sban és kombinált terápia s részekűnt is.

„Hármas kombináció” egy molekulán belűl

Ezzel a mondattal jellemezte a bűta-blokkolű carvedilol *Ábrahám professzor*, mivel ebben a molekulában jelen van a bűta-1-, bűta-2- és alfa-1-blokkolű hatás is. És bár errűl kevesebb szű esik, meg kell említeni, hogy a muscarin M2-es receptorok révűn a carvedilol a paraszimpatikus – szimpatikus egyensűly helyreállításában is részt tud venni (2. ábra). Van műg egy kedvezű tulajdonsága: Abbűl adódűn, hogy vazodilatátor, saját maga pulzusszűmcsűkítű kűpessűgűt limitálja, így megakadályozza, hogy a pulzusszűm az 57-es nadírűrtűk alá csűkkenjen, ahol már fokozűdik a mortalitás.

Ha a carvedilol elhelyezűk a vűrnyomáscűkítűk palletáján, és összevetűk a hatását az ideális vűrnyomáscűkítűkűvel, akkor láthatjuk, hogy egyrészt a periféria s rezisztencia fokozűdásával nem kell számolni, és nem kell tartanunk attűl, hogy sűlyos bradikardia kűvetkezik be (3. ábra). A carvedilol hatékony vűrnyomáscűkítű, és jűl kiegészítűheti a társterápia s kűnt ajánlott készítműnyeket. Egy szűles indikációs kűrű bűta-blokkolű, amely a magasvűrnyomás-betegsűgen kűvűl jűl alkalmazhatű az infarktust kűvetű állapotokban és szűvelűgtelensűgben is.

Vágvűlgyi Ágnes

A Magyar Hypertonia Regiszter első öt évének eredményei

„A magasvérnyomás-betegségben szenvedők gondozásának átalakulása hazánkban 2018 és 2023 között.” Ezzel a címmel rendezték meg az MHT kongresszusán az Egis Zrt. szimpóziumát, amelyen többek között *dr. Simon Attila*, címzetes egyetemi docens, a Balatonfüredi Szívkórház igazgatója számolt be a Magyar Hypertonia Regiszter első öt évének eredményeiről.



Dr. Simon Attila szerint nem kétséges, hogy a hipertónia vezető ok a kardiovaszkuláris betegségek tekintetében, de fontos kérdés, hogy milyen mértékben járul hozzá ténylegesen a kardiovaszkuláris betegségek vagy akár a teljes halálozás alakulásához. Erre ad választ egy a közelmúltban a *New England Journal Medicine*-ben megjelent

közlemény, miszerint öt módosítható rizikófaktor megfelelő kezelésével, mint a szisztolés vérnyomás, a BMI, a non-HDL-koleszterin, az aktuális dohányzás és a diabetes mellitus, potenciálisan megelőzhető a 10 éves kardiovaszkuláris halálozás fele és az összhálaózás ötöde. A vezető szerep a hipertóniáé, amely önmagában nőknél a kardiovaszkuláris betegségek kb. 30%-áért, férfiaknál a 22%-áért lehet felelős. A 2000-es és a 2010-es években elért eredmények után a hipertónia lényegesen jobb kontrollján az elmúlt tíz évben lényegesen javítani nem tudtunk. Nem igazán lettek jobbák az eredmények, sem a nemek, sem a különböző életkori csoportok, sem a különböző társadalmi rétegek tekintetében.

A Magyar Hypertonia Regiszter indulása és céljai

A Magyar Hypertonia Regiszter a Magyar Hypertonia Társaság, az Egis Gyógyszergyár Zrt. és az Omron segítségével valósulhatott meg. *Dr. Simon Attila* véleménye szerint a regiszter a maga 4 800 000 mérésével nagyon sikeresnek mondható, és reális képet ad arról, hogy mi történik ma Magyarországon a hipertóniás betegekkel. A *Járai professzor úr* által vezetett projektet valószínűleg mindenki ismeri. Az első vizsgálati periódus öt évre szólt, kétszer három hónap méréssel, és azzal a feltételezéssel, hogy ha emelni tudnánk a rendelői vérnyomásmérések számát, az a hipertónia jobb kontrolljával járna. Célként fogalmazódott meg az is, hogy tükröt tartsunk, ne csak a közvetlen ellátóknak, hanem mindazoknak, akik a hipertóniával foglalkoznak: vajon azok az elméletek, amelyekről annyit beszélünk, működnek-e a gyakorlatban. A kérdés az, hogy az orvosok és a szakdolgozók által végrehajtott rendelői vérnyomásmérések segítenek-e abban, hogy jobban lássuk az

értékeket, az eredményeket és a feladatokat, és ez változásokhoz vezet-e a saját életünkben, a saját praxisunkban?

A rendelői vérnyomásmérések során gyűjtött adatok elemzése

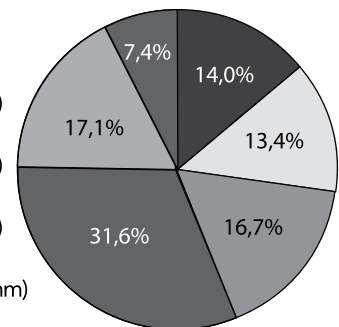
A rendelői vérnyomásmérésnek vannak előnyei és hátrányai. Az ezzel foglalkozó hivatalos európai irányelvek megállapítják, hogy végül is ez az az egyszerű vizsgálat, amely a legtöbb egészségügyi ellátórendszerben elérhető, és számos tény, ami alapján a hipertóniáról gondolkodunk, végül is rendelői vérnyomásmérésen alapul. Természetesen sok helyen rendelkezésre áll ABPM vagy HBPM, de ahol mégsem, ott ismételt rendelői vérnyomásméréseket kell kivitelezni, ismételt orvosi vizitek alkalmával. A 4,8 millió mérés országos lefedettséget mutat. Természetesen kiemelkednek a nagy centrumok, ahol gyakrabban mértek vérnyomást, de így is meglehetősen pontos képet kaphatunk az országról. 1,2 millió mérés során olyan eredményt kaptunk, amit szerettünk volna, vagyis jól kontrollált vérnyomást látunk. A többi mérés azonban a hipertónia valamelyik súlyossági fokozatát mutatja (1. ábra). Azt mondhatjuk, hogy 4,8 millió mérés alapján a betegek 56 százaléka a célérték felett van, tehát az előadás elején feltett kérdésre, hogy tudjuk-e jobban kontrollálni a vérnyomást, az első válaszuk, hogy nem. Az egyes

56% célérték felett!

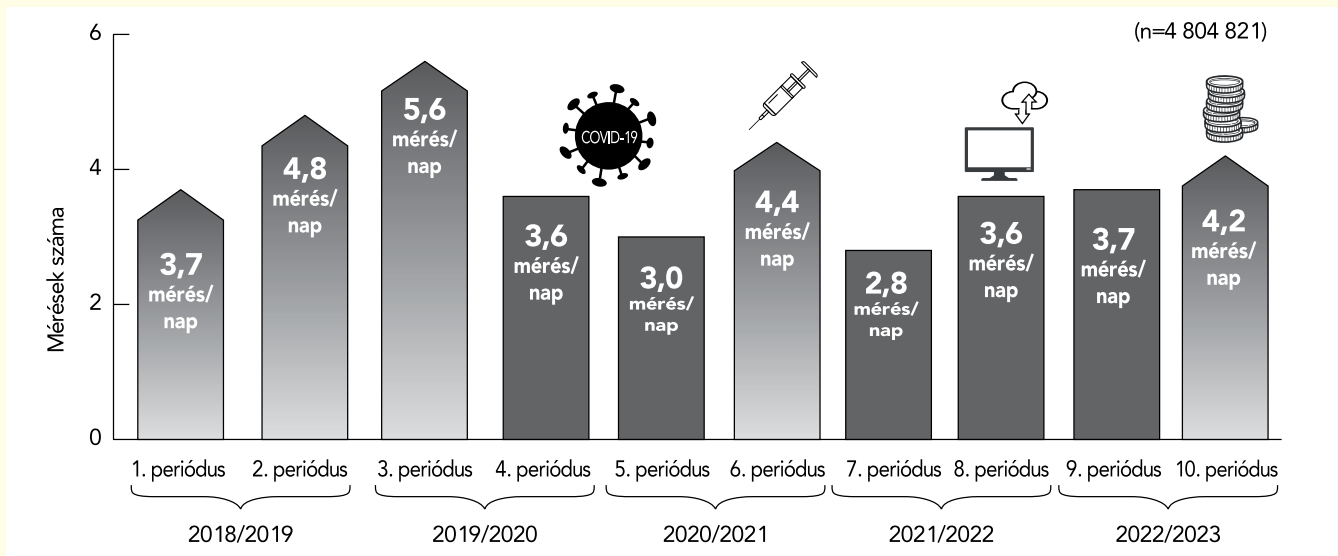
Vérnyomás-kategóriák:

- **Optimális**
(<120/80 Hgmm)
- **Normális**
(120–129/80–84 Hgmm)
- **Emelkedett-normális**
(130–139/85–89 Hgmm)
- **1. fokozatú hipertónia**
(140–149/90–99 Hgmm)
- **2. fokozatú hipertónia**
(160–179/100–109 Hgmm)
- **3. fokozatú hipertónia**
(≥180–/110 Hgmm)

(n= 4 804 821)



1. ÁBRA. Rendelőben mért vérnyomásértékek megoszlása vérnyomás-kategóriák szerint



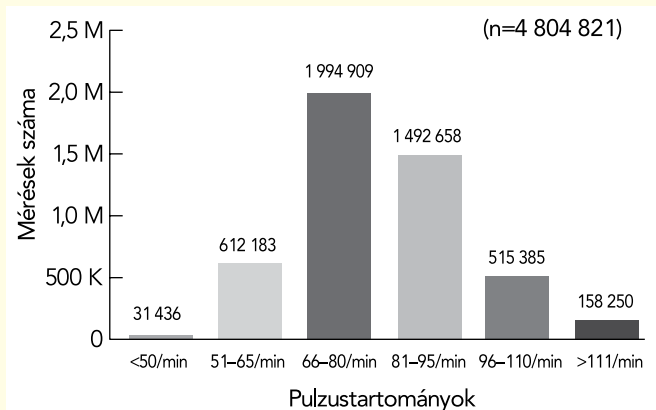
2. ÁBRA. Az egy munkanapra eső átlagos rendelői mérésszámok az MHR 1–10. periódusaiban (2018-2023)

megyék adatai természetesen különböznek. Akárcsak régebben, most is Békés vármegyében mérték a legalacsonyabb értékeket, de Veszprém sem szerepelt rosszul. A felmérésben Vas vármegye volt a legmagasabb vérnyomású betegek lakhelye. *Simon Attila* bemutatott egy ábrát arról is, hogy hogyan alakulnak a vérnyomásértékek és hogyan változik a kontrollált vérnyomások aránya az egyes hónapokban. Jól látszik a szezonális ingadozás, ami azt sugallja, hogy a nyári hónapokban kissé vissza kellene fogni a vérnyomáscsökkentők alkalmazását, különösen az együttműködő betegeknél, akik tudják követni a terápia változásait.

Mérésszám a világjárvány előtt, alatt és azt követően

A vizsgálati periódus elején szépen nőtt a rendelői vérnyomásmérések száma, majd jött a COVID-19, ami nyilván jelentősen beleszólt a rendelői megjelenések és mérések számába. A védőoltások kapcsán aztán mégiscsak előkerültek a vérnyomásmérők, de az EESZT változásával, amikor egyszerűen feltettük a felhőbe a recepteket, ismét visszaesett a mérések száma. Jó jel azonban, hogy a mérések száma a közelmúltban újra növekedni kezdett, most egy rendelőben 4,2 mérés történik naponta (2. ábra). De mit is jelent ez? Az orvost felkereső betegek kb. 30%-a hipertóniás. Tehát, ha egy nap egy rendelőben mondjuk 50 beteg jelenik meg, ebből 17 beteg hipertóniás. Ha 4,2 mérést hajt végre az orvos, akkor minden negyedik betegnél használta ki az alkalmat arra, hogy beszéljen betegével a magas vérnyomásról.

Nem elhanyagolható kérdés az sem, hogy ki mérje a vérnyomást? A statisztikák szerint az asszisztensek által mért értékek alacsonyabbak, tehát nagyon erős a fehérköpeny-jelenség; a betegek nagyon magas vérnyomásokkal lépnek be a rendelőbe.



3. ÁBRA. Vérnyomásmérések száma pulzustartományok szerinti besorolásban

Összegzésként elmondható, hogy a regiszter indulása óta a hipertónia kontrollja lényegesen nem változott. A szisztolés és vérnyomás 140 Hgmm, a diasztolés pedig 80 Hgmm-es értéket mutat, nagy megyei különbségekkel. A pulzustartományok tekintetében a szélső értékek, pl. az <50/perc alatti pulzussal rendelkezők adnak okot aggodalomra, a fokozott a szimpatikus aktivitást jelző magasabb értékek pedig előrevetítik a kardiovaszkuláris végpontokat (3. ábra).

Nem kétséges azonban, hogy a Magyar Hypertonia Regiszter egy utat jelent a jobb vérnyomáskontrollhoz. Ha nagyobb figyelem irányul a vérnyomásra, akkor annak talán lesznek pozitív hozadécai. *Dr. Simon Attila* kifejezte reményét arra vonatkozóan, hogy talán növekedni fog a HBPM-be vonható betegek száma is, ami szintén hozzájárulhat a jobb vérnyomáskontrollhoz és a kardiovaszkuláris események számának csökkenéséhez.

Brázda Edgár

A szimpatikus túlsúly csökkentésének szerepe a hipertóniás betegek széles körében – 26 év tapasztalata

Az MHT XXX. Jubileumi Kongresszusán az Egis Gyógyszergyár Zrt. szervezésében került megrendezésre az a szimpózium, amelynek előadói a szimpatikus idegrendszernek a vérnyomás szabályozásában, túlműködésének pedig bizonyos kórállapotokban megfigyelhető szerepét elemezték. Az idős korú és az elhízott egyéneknél, valamint a posztmenopauza időszakában megfigyelhető vegetatív változásokat *dr. Simonyi Gábor* foglalta össze, míg a krónikus vesebetegség, valamint a diabétesz és a szimpatikus túlsúly kapcsolatát *Ábrahám professzor* előadásából érthettük meg. Hogy milyen szerepe lehet ezekben az állapotokban a rilmenidinterápiának, azt *dr. Finta Ervin* a vegetatív működések objektív vizsgálatainak magyarázatával, valamint *Farsang Csaba professzor* a VERITAS-vizsgálat eredményeivel mutatta be.

Az idős, az obes és a stresszes hipertóniás betegek



Miután globális adatokat ismertett a világ népességének öregedéséről és az ezzel párhuzamosan növekvő kardiometabolikus kockázatról, *dr. Simonyi Gábor*, a Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház Anyagcserre Központjának tanszékvezető-helyettese, címzetes egyetemi docens bemutatta, hogy az életkor előrehaladásával növekvő szimpatikus-paraszimpatikus egyensúlyeltolódás

milyen sokféle kórkép kialakulásában játszik szerepet. Az öregedéssel az érfali merevség fokozódik, csökken a nagyerek szélkazan-funkciója, ami a szisztolés nyomás emelkedésével és a diasztolés nyomás csökkenésével, vagyis a pulzusnyomás növekedésével jár.

Ami a stresszhatásokat illeti, *Simonyi tanár úr* egy vizsgálat eredményeivel demonstrálta, hogy különböző stresszhelyzetekben hogyan alakul a vérnyomás az életkor előrehaladásával. Ahogyan idősödünk, a stressz hatására egyre nagyobb mértékben emelkedik a szisztolés vérnyomás, ugyanakkor a stressznek nem kitett, vagy a stresszel való megküzdésben eredményes egyének csoportjában (*Simonyi doktor* az apácák körében végzett vizsgálatok eredményeit hozta példának) a szisztolés érték elmarad a kontrollokhoz képest. Egy vizsgálatban egészséges önkénteseknek adtak 0,5 mg rilmenidint, és pszichológiai tesztek végzése közben a stresszre kialakuló vérnyomás-emelkedés szignifikánsan alacsonyabb volt a rilmenidincsoportban.

Az idősebb kor kapcsán beszélünk kell a posztmenopauzáról is, amikor is a neurohormonális változások kö-

vetkeztében emelkedik a szimpatikus aktivitás, csökken a baroreflex-érzékenység, fokozódik a RAAS-aktivitás. Az intraabdominális zsírszövet felszaporodása is jelentős kardiometabolikus kockázatot hordoz. Nő a 2TDM gyakorisága, ami önmagában is egy fokozott szimpatikus aktivitásfokozódást jelent, az érrendszer strukturális és funkcionális változásaival egyetemben.

Az elhízás és a szimpatikus idegrendszer kapcsolata

A hasi típusú elhízás hazánkban 2009 és 2019 között 7%-os emelkedést mutatott, ami a kardiometabolikus kockázatok szempontjából nem sok jót ígér. Míg normál testsúlyú nőkben és férfiakban a hipertónia előfordulása 15%-os, a testtömegindex növekedésével emelkedik a hipertóniások részaránya: BMI ≥ 30 felett férfiaknál már 42%, nőknél 38% körüli.

Elhízásban számos ok vezet a hipertónia kialakulásához. Kiemelkedő szerepet játszik a centrális típusú obesitas; egyenes arányú összefüggés mutatható ki a haskörfogat vagy a test zsírtartalma és a szimpatikus idegrendszeri aktivitásfokozódás között. Elhízottakban a zsírszövet diszfunkcionálissá válik, és olyan citokinek termelődnek, amelyek egy folyamatos, alacsony szintű gyulladást tartanak fenn, növelve pl. az ateroszklerotikus folyamatokat. A leptinrezisztencia miatt túl sok leptin termelődik, ami szintén fokozza a szimpatikus aktivitást, hasonlóan a hyperinsulinaemiához.

Előadása végén *dr. Simonyi Gábor* saját betegek kezelésével szerzett tapasztalatairól is beszámolt. Elhízott, enyhe hipertóniában szenvedő elhízottakban 3 hónapos rilmenidinkezelés szignifikánsan csökkentette a betegek ABPM-mel mért átlagvérnyomását, a pulzus enyhén, de szignifikánsan csökkent. A rilmenidin centrálisan, az imid-

azolinreceptorok stimulációja révén csökkenti a szimpatikus idegrendszeri aktivitást, mérsékelve a perifériás vaszkuláris rezisztenciát.

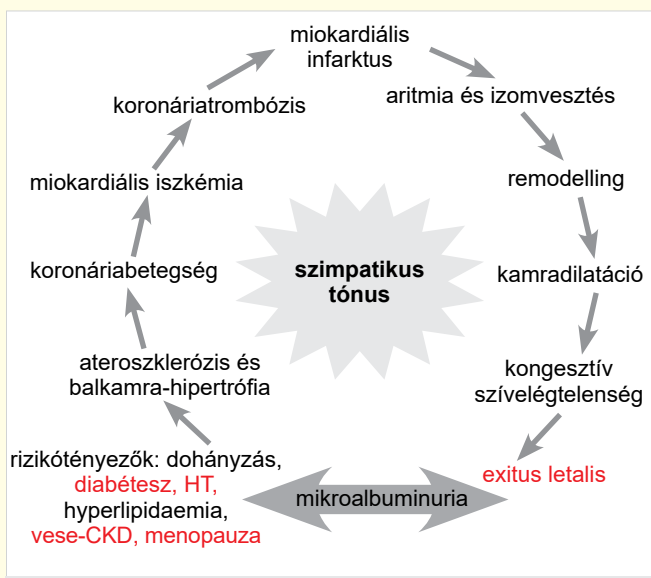
Az antihipertenzív terápia megválasztása az érvényes irányelveken kell, hogy alapuljon, ugyanakkor mindig érdemes a hipertónia patogenezisét is figyelembe venni – mondta zárszóként *Simonyi tanár úr*.

A diabéteszes, veseelégtelen és perimenopauzális hipertóniás betegek

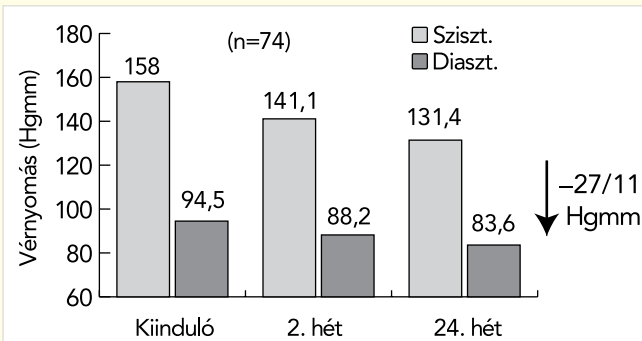


Ábrahám György professzor előadását egy hasonlattal kezdte: a szimpatikus idegrendszer központjai, a caudalis ventrolaterális medulla és a nucleus tractus solitarii egy gőzgépként folyamatosan működnek, és hogy az aktivitásból mennyi jut ki a perifériára, azt egy „szeleprendszer” határozza meg. A rendszer működésére szimpatikus túlsúly jellemző, ami nem azáltal

csökken, hogy a paraszimpatikus működések fokozódnak, hanem magában a szimpatikus rendszerben vannak fékező mechanizmusok, amelynek részei az imidazolin-1₁-receptorok. A szimpatikus tónusfokozódás a kardiovaszkuláris continuum minden komponensénél, sőt már a rizikótényezők szintjén is kimutatható; a szimpatikus „overdrive” befolyásolása kedvező irányba fordíthatja a folyamatokat (1. ábra). A szimpatikus túlsúly megítélésére több lehetőségünk is van: mérhetjük a vérnyomást és annak variabilitását, a szívfrekvenciát és variabilitását, a baroreceptorok szenzitivitását. Megmérhetjük a vér/vizelet katecholamin-koncentrációját, a legobjektívebb azonban az MSNA (muscle sympathetic nerve activity) és az SSNA (skin sympathetic nerve activity) mérése.



1. ÁBRA. A fokozott szimpatikus aktivitás hatása a kardiovaszkuláris continuum egyes elemeire



2. ÁBRA. Krónikus vesebetegek magas vérnyomásának csökkenése 24 hetes rilmenidin-terápiát követően

Fokozott szimpatikus aktivitás vesebetegségben, diabéteszben, perimenopauzában

A vese egyrészt fogadja, másrészt generálja is a szimpatikus ingereket. Ha a vesefunkció beszűkülését összevetjük az MSNA eredményeivel, azt találjuk, hogy minél előrehaladottabb a vesefunkció csökkenése, annál kifejezettebb a szimpatikus aktivitás. Ugyanakkor a „fék”, vagyis az imidazolin-1₁-receptorok stimulációja a periférián akár 26%-os norepinefrincsökkenést is tud eredményezni, emellett pedig a plazma reninaktivitása is csökken, mivel a reninfelszabadulás a norepinefrinhatás következménye. Krónikus vesebetegekben a rilmenidin 24 hét után 27/11 Hgmm-rel csökkentette a vérnyomást egy vizsgálatban (2. ábra). Diabéteszben, amelyben szintén jelen van a fokozott szimpatikus aktivitás, már 12 hetes rilmenidinkezelés után bekövetkezik egy szignifikáns, 23/12 Hgmm-es vérnyomáscsökkenés, amely az idő múlásával sem gyengül – ismertette az eredményeket Ábrahám professzor. Mivel a szimpatikus aktivitásfokozódás megfigyelhető a perimenopauzában is, a rilmenidin ebben a populációban is hatékonyan csökkenti a vérnyomást és javítja az életminőséget.

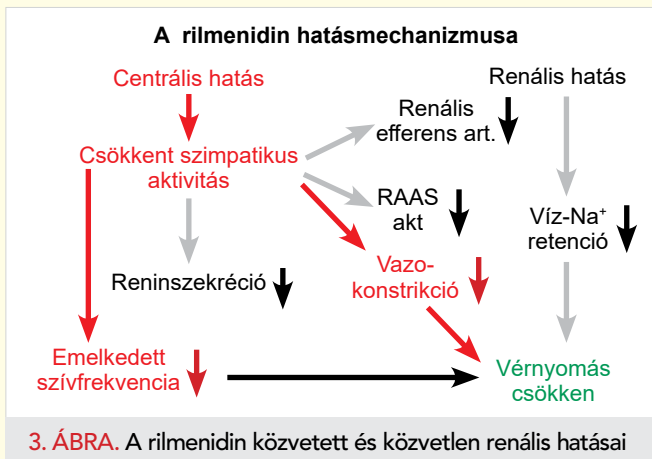
A rilmenidinterápia hatása a szívfrekvencia és a vérnyomás variabilitására, valamint a baroreflex-érzékenységre



Dr. Finta Ervin, a Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház főorvosa egy „játékkal” kezdte előadását: a hallgatóságnak olyan szavak színét kellett felolvasni, amelyek nem a jelentésüknek megfelelő színnel kerültek kivetésre. Mint elmondta, egy vizsgálatban ezzel a teszttel mérték a stressz hatására jelentkező vérnyomás-emelkedést, amelynek során a

placebóval kezelt normotenziósok vérnyomása jelentősen megemelkedett, míg a szubdózisú, 0,5 mg rilmenidin gátolta ezt a növekedést.

A vegetatív aktivitás mérésére régóta vannak kísérletek, ide tartozik a már említett szimpatikus idegaktivitás. Ebben a nitroprusszid adására bekövetkező középvérnyomás-csökkenést, illetve a fenilefrin adásakor megfigyelhető középvérnyomás-emelkedést mérik. Jól mutatja



a szimpatikus-paraszimpatikus aktivitás egyensúlyát a szívfrekvencia-variabilitás (HRV), ami nem más, mint az egyes szívizom-összehúzódások közötti időtartamok különbözősége. Amikor a szimpatikus tónus emelkedésével az R-R távolságok közelednek egymáshoz, akkor a különbözőség is csökkenni fog. Ennek elemzési módszere alkalmazható a rövid távú vérnyomás-variabilitásra is: amikor szívütésről szívütésre változik a vérnyomás, vizsgálható az értékek közötti különbség.

Tudjuk, hogy a nagyon alacsony frekvenciatartomány (VLF) körülbelül a hőszabályozással függ össze. Az alacsony frekvenciatartományt (LF) a szimpatikus idegrendszer befolyásolja, némi paraszimpatikus hatással, míg a magas, HF tartomány egyértelműen a paraszimpatikus aktivitás hatása alatt áll. Az LF/HF arány a vegetatív egyensúlyra utal, normálértéke 1,5-2 (ms²). Ennél alacsonyabb érték a paraszimpatikus, magasabb érték szimpatikus tónust jelez. A vérnyomás-variabilitás vizsgálható a napszakok, napok, évszakok között, vagy akár ütésről ütésre. Az életkorral és az érrendszer öregedésével ez a variabilitás növekszik, és a betegek egyre közelebb kerülnek a kardiovaszkuláris történésekhez.

A vérnyomás-változékonyság és a szívfrekvencia-változékonyság közötti kapcsolatot a baroreflex adja meg. Ennek érzékenysége azt mutatja meg, hogy egy egységnyi vérnyomásváltozáshoz mekkora R-R távolságváltozás tartozik.

A rilmenidin hatásmechanizmusa

Jól ismerjük a rilmenidin centrális hatását: csökkenti a szimpatikus aktivitást, a vazokonstrikciót, a szívfrekvenciát, és mindezeket keresztül a vérnyomást; közvetett és közvetlen renális hatással is bír, mérsékli a víz- és Na-retenciót; csökken a renális efferens arteriolák tónusa, a reninválasztás és a RAAS-rendszer aktivitása (3. ábra).

Egy vizsgálatban szívütésről szívütésre történő 24 órás vérnyomásmérést végeztek. 4 hetes, napi 1 mg rilmenidin-kezelést követően a nappali vérnyomásérték 142 Hgmm-ről 125 Hgmm-re mérséklődött, éjszaka szignifikánsan nem csökkent. A diasztolés vérnyomás 77-ről 67-re csökkent nappal, éjszaka nem változott. A szívfrekvencia mind nap-

pal, mind éjszaka mérséklődött, a vérnyomás-variabilitás nappal is és éjszaka is mérséklődött. A szívfrekvencia-variabilitás magas frekvenciájú komponense a paraszimpatikus tónus mérőszáma, ez szignifikánsan éjszaka nőtt, nappal csak tendenciájában növekedett, a baroreflex-érzékenység pedig mind nappal, mind éjjel emelkedett.

Elmondhatjuk, hogy a rilmenidin csökkentette a vérnyomást, a szívfrekvenciát, a szimpatikus tónust, ugyanakkor növelte a baroreflex-érzékenységet, illetve a paraszimpatikus tónust. A vérnyomáshatás főleg nappal, a baroreflex hatás 24 órán át érvényesült – foglalta össze a rilmenidin-terápia hatásait dr. Finta Ervin.

VERITAS, avagy a VÉRNYOMÁSCSÖKKENTŐ RILMENIDIN ANTIHYPERTENSIV HATÁSÁNAK ELEMZÉSE



A szimpatikus idegrendszer aktivitása változik-e tartós hatású kezeléskor? 2 évig tartó rilmenidin-terápia hatása gyengül-e az idővel? – tette fel a kérdést Farsang Csaba professzor, aki a VERITAS-vizsgálat bemutatásával válaszolta meg a kérdést.

A vizsgálatban a bevont 500 beteg közül 304 beteg rilmenidin-monoterápiát kapott, ebből 77 betegnél a kezelést kiegészítették perindoprillal. A megállapítások a következők voltak:

A rilmenidin-monoterápia és a perindopril kombináció 2 évig hatásos volt. Perindopril hozzáadása tovább csökkentette a vérnyomást.

A vérnyomás csökkenése dominánsan nappal jelentkezett, éjszaka csak minimális volt, amire az előadásban előzőleg elhangzottak magyarázatot adnak.

A betegek terápiás compliance-a a monoterápia és a rilmenidin + perindopril kombináció esetén is igen jó volt. Mind a rilmenidin-monoterápia, mind a rilmenidin + perindopril kombináció biztonságosan alkalmazható hosszú ideig.

A hyperbariás impakt, vagyis, hogy mekkora terhelést jelent a betegeknek a magas vérnyomás, szintén jelentős csökkenést mutatott.

A Lengyel Mária professzor asszonnyal végzett közös vizsgálatok során egyes betegeknél szívultrahang-vizsgálat is történt. Sikerült 103 betegben kimutatni, hogy a hátsó fal és az interventrikuláris szeptum vastagsága, valamint a bal kamrai tömegindex csökkent, és az egy- és két éves eredmények között nem volt szignifikáns különbség, illetve nem volt változás a szívfrekvenciában és a különböző UH paraméterekben.

A szimpózium üzenetének megfogalmazásaként érdemes Ábrahám professzor előadásának záró szavait felidézni: Minden olyan aktivitástól, amely a szimpatikus aktivitást csökkenti, nemcsak az aktuális helyzet, hanem a hosszútávú túlélés javulását is remélhetjük.

Vágvölgyi Ágnes

A szakmai beszámoló megjelenését az Egis Gyógyszergyár Zrt. támogatta. A beszámolóban szereplő információk a szerző(k) nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Hogyan hódítják meg a fix kombinációk az orvosokat és a betegeket?

A Magyar Hypertonia Társaság kongresszusán az Egis Gyógyszergyár Zrt. szimpóziumát *Ábrahám professzor* nyitotta meg, utalva a szimpózium címére, annak logikai sorrendjére, hiszen először valóban az orvosokat kell megnyerni ezen újfajta terápiáknak, akik ezt követően tudják átadni kedvező tapasztalataikat a betegeknek. A szimpózium előadói különböző aspektusból közelítették meg a különféle fix gyógyszer-kombinációk kérdését.

A hipertóniás betegek első fix kombinációja – a START-vizsgálat eredményei



Farsang Csaba professzor, a Magyar Hypertonia Társaság örökös tiszteletbeli elnöke, visszatekintve az antihipertenzív fix kombinációk alkalmazásának kezdeteire, az Erposidot említette meg, ami reserpin és hydrochlorotiazid kombinációja volt. Mint elmondta, annak idején az első gyógyszer-kombinációt a szakma elég szkeptikusan fogadta; úgy számoltak be a Nyugat-Európa-

ban megjelent első fix kombinációkról, mint amelyek nem teszik lehetővé a személyre szabott, rugalmas kezelést.

A 2023-as hipertónia-irányelvekben ugyanakkor egyértelműen hangsúlyt kapott a fix kombinációk alkalmazása, már a terápia indításakor. Egy vizsgálatban perindopril 3,5 mg és amlodipin 2,5 mg fix kombinációját hasonlították össze különböző hatóanyag-mennyiségű egyedi kombinációkkal, és kiderült, hogy a kisebb hatóanyagmennyiség ellenére a fix kombináció vérnyomáscsökkentő hatása jelentősebb volt. Magyarországon a START-vizsgálat során gyűjtöttek adatokat 925 centrumban, a napi egyszeri adagolású perindopril/amlodipin 3,5/2,5 mg fix kombináció vérnyomáscsökkentő hatékonyságának megítélésére. A vérnyomást rendelői és ambuláns vérnyomás-monitorozással is ellenőrizték, az eredményeket az első és a harmadik hónap végén elemezték. A 2401 beteg jelentős része rendelkezett különböző rizikótényezővel, társbetegséggel. Az induló vérnyomás átlagosan 149/88 Hgmm volt, ami a kezelés során 129/79 Hgmm-re csökkent, elérve ezzel az irányelvekben megfogalmazott céltartományt – fogalmazta meg véleményét *Farsang professzor*.

A korai hármas fix kombinációk alkalmazásának előnyei



Páll Dénes professzor, a Debreceni Egyetem egyetemi tanára a 2023 júniusában ismertetésre került új hipertónia-irányelvek egy fontos megállapításával indította előadását: a hipertónia súlyosságától függetlenül három hónapon belül el kell érni a célértéket, pontosabban a céltartományt. Eszerint a szisztolés vérnyo-

más legyen 120-140 Hgmm, a diasztolés pedig 70-80 Hgmm között. Bizonyos betegpopulációkban, pl. az idős, esendő betegek körében lehet ennél magasabb értékeket alkalmazni, a 120/70 Hgmm alatti értékek elérése pedig nem javasolt. A 130-140 Hgmm-es céltartomány elsősorban a 65 év felettiekre, a 120-130 Hgmm-es pedig a fiatalabb korosztályra vonatkozik.

A gyógyszeres terápia főbb hatástani csoportjai nem változtak: RAAS-gátlók, Ca-antagonisták, diuretikumok, béta-blokkolók. A terápiát kettős kombinációval indítsuk, lehetőség szerint egytablettás, fix kombinációval, amelyet szükség esetén tovább titrálunk. Ezzel a kettős fix kombinációval a hipertóniás betegek kb. 60%-át tudjuk kontrollálni, ha azonban a RAAS-gátló + Ca-antagonista kombinációt kiegészítjük diuretikummal, a kontrollált betegek aránya 90%-ra emelkedik. Korábban akkor beszéltünk terápiarezisztens hipertóniáról, ha egy hármas, szokásos dózisu kombinációval sem sikerült beállítani a kívánt célértéket, az új ajánlás viszont már a hármas kombináció maximális dózisáról beszél – hangsúlyozta *Páll professzor*.

A PAINT-vizsgálatban perindopril-amlodipin fix kombinációt egészítettek ki indapamiddal, és ez a hipertónia súlyosságától függetlenül, eseti merékek szerint is szignifikánsan csökkentette a vérnyomást, a 24 órás vérnyomás-monitorozás szerint pedig az indapamid hozzáadása tartós, egyenletes, 24 órán keresztül ható vérnyomáscsökkentést eredményezett.

Büszkék lehetünk arra, hogy ezt a hármas kombinációt több mint 25 ezer betegen sikerült tanulmányozni, és három olyan nagy esetszámú vizsgálatot publikálni hazai kollégák közreműködésével, amely ennek a hármas kombinációnak a sikerességét bizonyította – mondta *Páll professzor*. Ezek a vizsgálatok 2014-ben jelentek meg, és olyannyira aktuálisak maradtak, hogy az athéni kongresszuson *Claudio Borghi professzor* is megemlíttette őket.

Az új ajánlás a kardiovaszkuláris események megelőzését állítja középpontba. Az ACE-gátlók közül a perindopril az, amely a bradikinin-degradációt a legnagyobb mértékben csökkenti, és koronáriabetegségben, krónikus szívelégtelenségben és infarktuson átesett betegekben is egyértelműen bizonyított. A Ca-antagonisták között az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatása 36 órás felezési idővel rendelkezik, és kedvező hatást mutat az ateroszklerózis progressziója

szempontjából is. Az indapamid, mint tiazidszerű diuretikum, a korábban alkalmazott tiazidokhoz képest anyagcsere-szerűleg, és a célszervkárosodások szempontjából is kedvező. A három hatóanyag más-más pontokon fejti ki hatását, amelyek ezáltal így összeadódnak, és nemcsak vérnyomáscsökkentést, hanem szervprotekciónak is biztosítanak.

Két hatóanyag – közös cél az ateroszklerózis folyamatának gátlása



Miért nem kap infarktust számos olyan egyén, akinek magas LDL-koleszterinje van? – tett fel a kérdést *Aradi Dániel*, a Semmelweis Egyetem docense. A kulcs az endotheldiszfunkció. Hibás az a gondolat, hogy az ateroszklerózis csak egy bizonyos LDL-koleszterin-szint felett indul meg, tehát hibás az a következtetés is, hogy nekünk csak e felett a szint

felett kell cselekednünk. A problémát nemcsak önmagában a plakk-képződés jelenti, hanem a plakkok vulnerabilitása. A vulnerabilis plakkok nem feltétlenül okoznak nagy szűkületet, de vékony a sapkájuk, nagy és gyulladt a lipidtömegük, megrepedésük elindítja a vérrögképződést. A lipidcsökkentő kezelésnek nemcsak a plakk-képződés gátlása a célja, hanem az is, hogy csökkentse a plakkok vulnerabilitását. Vizsgálati eredmények azt mutatják, hogy a statinkezelés során jóval korábban és nagyobb mértékben bekövetkezik a kedvező hatás, mint azt a plakkméret csökkenése indokolná, ami egyébként évente kb. 1%-os. Kimutatták, hogy az LDL-szint csökkenése következtében egyre vastagabb lesz a plakk fibrózus sapkája, ami egyértelműen csökkenti annak sérülékenységét.

Milyen értékeknél indítsuk meg, és mivel végezzük a kezelést? Az infarktus miatt kórházba kerülő betegeknek csak 25%-ában találunk 4 mmol/l feletti LDL-értéket. Nem véletlenül került be az ajánlásokba igen magas kockázatú betegek esetében az, hogy a kiindulási értéktől függetlenül el kell érni egy 50%-os csökkenést. Úgy tűnik, hogy a 0,5–1 mmol/l LDL-érték az a zóna, ahol valószínűleg meg tudjuk állítani a folyamatot. Sajnos a valóságban az jellemző, hogy óvatoskodunk és alulkezelünk. Európai statisztikák szerint a betegek 43%-a még mindig mérsékelt hatású statint kap, és csak 9% kapja meg a második lipidcsökkentő-kiegészítést, az ezetimibet. Nem csoda, hogy a kezeltetteknek csak 20%-a éri el a 2019-ben megállapított célértékeket.

A magyar népesség magas alaprizikóval rendelkezik, ezért a 45 év feletti férfiak és 60 év feletti nők esetében 2,0 mmol/l LDL-célérték lenne szükséges – véli *Aradi Dániel*. Noha rendelkezésre állnak már a PCSK9-gátlók és a bempedonsav is, legalább azt a célt kellene kitűznünk, hogy a betegeinket hatékony statin + ezetimib kombinációval védjük meg. Kétségtelen, hogy vannak mellékhatások. A regiszter alapján 1000 betegből 160 fog panaszkodni izomfájdalmakra, de ebből 150 akkor is panaszkodni fog, ha placebót kap. Ez a mellék-

hatás 1000 betegből 11-et érint, ugyanakkor 142 eseményt előzünk meg. A statin + ezetimib fix kombinációjával jelentősen hatékonyabb LDL-csökkenés érhető el, és ha emellett még hatékony vérnyomáskontrollt is sikerül biztosítanunk, a kardiovaszkuláris események akár 80%-a is megelőzhető lenne.

Útmutató a fix kombinációk kombinálásához



Dr. Légrády Péter, a Szegedi Egyetem docense már előadása elején leszögezte, hogy megállapításai mögött nem állnak evidenciák, azokat a mindennapi gyakorlat igazolhatja. Az bizonyított, hogy a fix kombinációk segítségével akár 20%-kal rövidebb idő alatt be tudjuk állítani a vérnyomást a céltartományba. Ha sikertelenek vagyunk, az ok leggyakrabban a beteg nem megfelelő terápiahűsége, amit legtöbbször a gyógyszerek magas száma indokol.

A legjobb tehát, ha naponta egyszer kap a beteg egy 24 órás hatástartamú szert, vagy kombinációt. A terápia egyszerűsítése azonban nem feltétlenül jelenti a terápia optimalizálását, mert lesznek olyan betegek, akiknek ez a napi egyszeri fix kombináció nem állítja be a vérnyomását.

Milyen megoldások lehetnek ilyen esetekben? *Légrády tanár úr* szerint ilyenkor szóba jöhet a napi többszöri adagolás is. Az ACE-gátlók vagy az ARB-k hatékonyabbak lehetnek este adva olyan betegeknél, akinél non-dipper helyzet áll fenn, vagy van egy hajnali vérnyomáskiugrásuk, mivel úgy tűnik, a RAAS-rendszer éjszaka aktívabb. Vannak adatok arra vonatkozóan, hogy a naponta kétszer adagolt RAAS-gátlókkal jobb eredményeket lehet elérni, esetleg úgy, hogy reggel kisebb, este nagyobb adagot alkalmazunk.

A dihidropiridin típusú Ca-antagonisták nappali egyszeri bevétel mellett egyenletesebben csökkentik a vérnyomást, de az esti bevétel előnyös lehet olyan betegeknél, akiknek – pl. tartós állást vagy ülést igénylő munka miatt – hajlama van az alsó végtagi ödéma kialakulására. Ez annak ellenére beválthat, hogy pl. az amlodipinnek 36 órás felezési ideje van.

A szakmai ajánlások a napi többszöri adagolásra nézve hiányosak, de egyik sem tiltja a fix kombinációk napi többszöri alkalmazását. Betegeink egyéni szempontjait figyelembe véve tehát adható pl. reggel egy perindopril + indapamid, este perindopril + amlodipin kombináció, vagy reggel és este perindopril + amlodipin kombináció egyforma adagban, vagy reggel kisebb, este nagyobb adagban. Adhatunk reggel egy hármas perindopril + indapamid + amlodipin, este egy perindopril + amlodipin kettős kombinációt. Valamennyit ki lehet egészíteni még statinnal is, így biztosítható, hogy a beteg azt se felejtse el bevenni.

Végül *Légrády tanár úr* megjegyezte, hogy noha bizonyos esetekben valóban hatékonyabb lehet az esti gyógyszerbevitel, gondolni kell arra, hogy erről a betegek könnyebben megfélekedeznek, mint a reggeli gyógyszerbevitelről.

Vágvölgyi Ágnes



Tisztelt Orvoscolléga!

A lapunk hasábjain zajló akkreditált továbbképző tanfolyamunk aktuálisan 4 lapszám szakmai anyagára épül, vagyis 4 modulból áll. A továbbképzés szabadon választható kategóriába tartozó távoktatás, aminek sikeres teljesítése esetén összesen 16 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, 3 modul teljesítése esetén 12 kreditpont, 4 modul teljesítése esetén 16 kreditpont,

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

A teszt megoldása kizárólag online formában történhet.

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

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

Beküldési határidő: 2023. 12. 31.

BIOMARKEREK JELENTŐSÉGE A SZÍVELÉGTELENSÉG DIAGNÓZISA ÉS GONDOZÁSA SZEMPONTJÁBÓL AZ ESC AJÁNLÁSAINAK FRISSÍTÉSÉVEL – TOMCSÁNYI JÁNOS

1. Mit mond a frissített szívelégtelenség-ajánlás az SGLT2-gátlók alkalmazásáról?

- A:** Csak a csökkent ejekciós frakciójú betegnek javasolt IA ajánlással.
B: A szívelégtelenség teljes spektrumában IA ajánlással adhatók.
C: Nincs új az SGLT2-gátló-kezeléssel kapcsolatban.
D: Az SGLT2-gátlót csak a béta-blokkoló és ACEI/ARNI után javasolt megkezdeni.

2. Milyen volt a STRNOG-HF vizsgálatban a hagyományos gyógyszeres kezelés mellett a 6 hónapos összehalálozás, illetve szívelégtelenség miatt hospitalizáció?

- A:** 10%-os. **B:** 20-25% közötti.
C: 50% feletti. **D:** Nem vizsgálták.

3. Milyen féléves eredményt lehetett elérni az NT-proBNP vezérelte intenzifikált kezeléssel a STRONG-HF vizsgálatban?

- A:** Mind gyógyszer felritálás, mind mortalitás és hospitalizáció szempontjából jobb volt az intenzifikált kezelés.
B: Nem volt különbség.
C: A hagyományos kezelés volt effektívebb.
D: Nem tudni, mert csak az egyéves eredményeket közzölték.

PIROPTÓZIS, PANOPTÓZIS ÉS FERROPTÓZIS A SZÍV ISZKÉMIA/REPERFÚZIÓS KÁROSODÁSÁBAN – PIPICZ MÁRTON

4. Melyik sejthaláltípus NEM jellemző a PANOptózisra?

- A:** Ferroptózis. **B:** Apoptózis.
C: Nekroptózis. **D:** Piroptózis.

5. Melyik párosítás helyes?

- A:** Apoptózis – nekroszóma. **B:** Ferroptózis – ferroptoszóma.
C: Piroptózis – inflammaszóma.

6. Mely gyógyszer(ek)kel csökkenthető kísérletesen az infarktusméret?

- A:** Metforminnal. **B:** Kolchicinnel.
C: Propofollal. **D:** Mindegyikkel.

TRIPTOFÁN-SZÁRMAZÉKOK, MINT LEHETSÉGES BIOMARKEREK ÉS TERÁPIÁS CÉLPONTOK EGYES KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSEKBE – NÓGRÁDI-HALMI DÓRA

7. Jelenlegi ismereteink alapján mely változások mutathatók ki egyes kardiovaszkuláris betegségekben szenvedőtől nyert szérummintából a legnagyobb valószínűséggel?

- A:** A kinurenin/triptofán arány csökkenése.
B: A kinureninszint emelkedése.
C: A kvinolinsavszint csökkenése.
D: A kinurensavszint csökkenése.

8. Az alábbiak közül mely kinurenin enzim nem rendelkezik ismert modulátorral?

- A:** Kinurenin-monooxygenáz (KMO).
B: Kinurenin-aminotranszferáz (KAT).
C: Formamidáz.
D: Indolamin-deoxigenáz (IDO).

9. Az alábbiak közül mely állítás hamis?

- A:** A kinureninek kardiovaszkuláris rizikóbecslésben betöltött potenciális szerepét többféle biológiai minta segítségével vizsgálhatjuk, mivel a metabolitok kimutathatók a vérből és a vizeletből is.
B: Egyes kinureninek szintjének emelkedése korrelál a kardiovaszkuláris rizikóval.
C: Bizonyított, hogy a kinureninek egyértelmű káros hatással bírnak a szív- és érrendszerre, fontos szerepet játszva azok patomechanizmusában.
D: A kinurenin-metabolizmus és az immunrendszer működése szoros összefüggésben áll egymással.

MÁTRIX-METALLOPROTEINÁZ-2-GÁTLÁS KARDIOPROTEKTÍV SZEREPE A MIOKARDIÁLIS ISZKÉMIA/REPERFÚZIÓS KÁROSODÁSÁBAN: PREKLINIKAI ÉS KLINIKAI ADATOK – KISS KRISZTINA

10. Milyen iont tartalmaz az MMP-k aktív centruma?

- A:** Réz. **B:** Cink. **C:** Vas. **D:** Mangán.

11. Milyen MMP alosztályba tartozik az MMP-2?

- A:** Sztromelizin. **B:** Kollagenáz.
C: Zselatináz. **D:** Membrán-típusú MMP.

12. Mi adja jelenleg az MMP-2 jelentőségét az iszkémiás szívbetegségek klinikumában?

- A:** Az MMP-2 mérését már évek óta rutinszerűen alkalmazzák az akut miokardiális infarktus méretének meghatározásához a nyugati országokban.
B: Rendelkezésünkre áll egy szelektív MMP-2 inhibitor, ami képes csökkenteni az infarktus méretét és ez a gyógyszer már a fázis II. vizsgálatban van.
C: Semmi klinikai relevanciája nincs, csak az alap kutatásban lehet érdekes.
D: Mivel az MMP-2 a szív iszkémia/reperfúziós károsodása során bizonyos időablakon belül aktiválódik, továbbá emelkedett szintje korrelál az infarktus méretével, ezáltal potenciális diagnosztikus marker, gátlása révén pedig ígéretes terápiai célpont lehet a jövőben.