



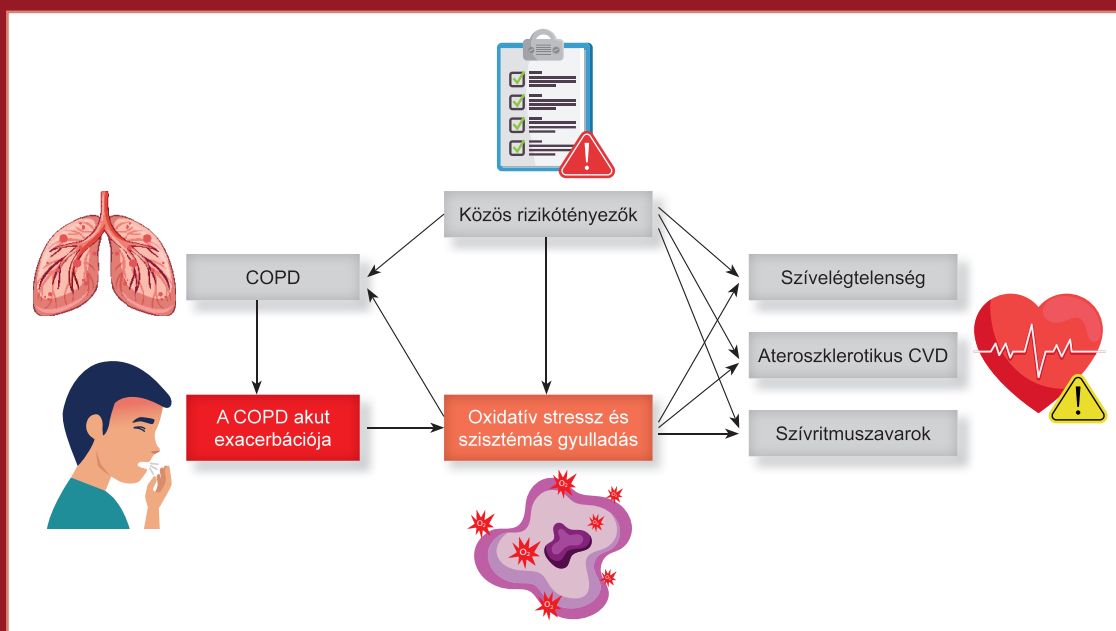
Cardiologia Hungarica

A Magyar Kardiológusok Társasága tudományos folyóirata
Scientific Journal of the Hungarian Society of Cardiology

2024. 54. évfolyam, 4. szám / 2024, Volume 54, Issue 4

cardiologia.hungarica.eu

- 295 Mineralokortikoidreceptor-antagonisták alkalmazása a szívelégtelenség kezelésében
The use of mineralocorticoid receptor antagonists in the treatment of heart failure
- 323 Kardiovaszkuláris kockázat a menopauzában lévő nőknél
Cardiovascular risk in menopausal women
- 338 A COPD több, mint tüdőbetegség: a kardiopulmonális kockázat jelentősége
COPD is more than lung disease: the importance of cardiopulmonary risk



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/Deputy Editor: *Papp Zoltán prof. dr. PhD, DSc* (DE ÁOK, Debrecen),

Vámos Máté 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 Kardiiovaszkuláris Intézet, Budapest)

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

Apor Astrid dr. PhD (SE, VSZÉK, Budapest)

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

Ágoston Gergely dr. PhD, med. habil. (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Angiológiai Részleg, Szeged)

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

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

Becker Dávid prof. dr. PhD, med. habil., FESC (SE, VSZÉK, Budapest)

Benczúr Béla dr. (Tolna Megyei Balassa János Oktatókórház, Szekszárd)

Bencsik Péter dr. PhD, med. habil. (SZTE, Farmakológiai és Farmakoterápiás Int., Szeged)

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

Csanádi Zoltán prof. dr. PhD, med. habil., DSc, FESC, FACC (DE Klinikai Központ, Debrecen)

Dézsi 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, med. habil. (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, med. habil., FESC, FEHRA (SE, VSZÉK, Budapest)

Habon Tamás dr. PhD, med. habil., FESC, FHFA (PTE, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs)

Jambrik Zoltán dr. PhD (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Invazív Kardiológiai Részleg, Szeged)

Kancz Sándor dr. (Gottsegen György Országos Kardiiovaszkuláris Intézet, Budapest)

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

Kohári Mária dr. PhD (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Szeged)

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

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

Lupkovics Géza dr. PhD (Zala Megyei Szt. Rafael Kórház, Zalaegerszeg)

Maurovich-Horvat Pál dr. PhD, DSc, MPH, FSCCT, FESC (SE, VSZÉK, Budapest)

Merkely Béla prof. dr. PhD, med. habil., 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 prof. dr. PhD, med. habil., FESC (Észak-pesti Centrumkórház, Honvédkórház, Budapest)

Pálkás Attila dr. PhD, med. habil. (Csongrád M. Ellátó Központ, Hódmezővásárhely)

Pap Róbert dr. PhD (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Elektrofiziológiai R., Szeged)

Radovits Tamás prof. dr. PhD, med. habil., FESC (SE, VSZÉK, Budapest)

Ruzsa Zoltán dr. PhD, med. habil., 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, med. habil., FESC (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Szeged)

Vágó Hajnalka prof. dr. PhD, med. habil., 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. MD, PhD (Újvidék, Szerbia), *Benedek Teodóra prof. MD, PhD* (Marosvásárhely, Románia), *Benedek Imre prof. MD., PhD, med. habil.* (Marosvásárhely, Románia), *Kutyifa Valentina prof. MD, PhD, FHR, FESC, FACC* (University of Rochester, USA), *Eugenio Picano prof. MD, PhD* (Pisa, Olaszország), *George J. Klein prof. MD, FRCP, FCAHS* (London, Kanada), *László Littmann MD* (Charlotte, USA), *Miklós Rohla MD* (Krems, Austria), *Paul Dorian MD, MSc, FRCP* (Toronto, Kanada)

A Magyar Kardiológusok Társaságának Elnöksége/Presidium of the Hungarian Society of Cardiology

Elnök/President: *Becker Dávid prof. dr. PhD, med. habil., FESC*

Örökös tiszteletbeli elnök/Honorary Life President:

Papp Gyula prof. dr., az MTA rendes tagja

Tiszteletbeli elnök/ Honorary President:

Merkely Béla prof. dr. PhD, med. habil., DSc, FESC, FACC

Leendő elnök/President Elect: *Gellér László prof. dr. PhD, med. habil., FESC, FEHRA*

Előző elnök/Past President: *Csanádi Zoltán prof. dr. PhD, med. habil., DSc, FESC, FACC*

Főtitkár/Secretary General: *Járai Zoltán prof. dr. PhD, FESC*

Alelnökök/Vice Presidents: *Habon Tamás dr. PhD, med. habil., FESC, FHFA* (belügyi), *Papp Zoltán prof. dr. PhD, DSc* (külügyi)

Titkár/Secretary (Budapest): *Vágó Hajnalka prof. dr. PhD, med. habil. FESC*

Titkár/Secretary (Vidék/country): *Ruzsa Zoltán dr. PhD, med. habil., FESC*

Jegyző/Notary: *Zima Endre prof. dr. PhD, FESC, FEHRA, FACCA*

Ellenőr/Controller: *Nyolczas Noémi prof. dr. PhD, med. habil.*

Az MKT Ifjúsági Bizottság elnöke/President of Young Committee: *Takács Hedvig dr. PhD*

Határon Túli Magyar Kardiológusok Szekciója/ Section of Cross-border Hungarian Cardiologists: *Szabó Erzsébet dr.*

A Gyermekkardiológiai Szekció elnöke/President of Pediatric Cardiology Section: *Környei László dr. PhD*

A Magyar Szívsebészeti Társaság elnöke/President of Hungarian Cardiac Surgery: *Hartyánszky István ifj. dr. PhD, med. habil.*

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. PhD, med. habil.*

Kardiiovaszkuláris Képző Munkacsoport/Cardiovascular Imaging Working Group: *Vágó Hajnalka prof. dr. PhD, med. habil., FESC*

Kardiiovaszkuláris Prevenció 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. PhD, med. habil.*

Transzlációs Kardiiovaszkuláris Kutatások Munkacsoport/ Translational Cardiovascular Research Working Group:

Baczkó István prof. dr., PhD, med. habil.

Tudományos Bizottság/ Scientific Committee

Halmosi Róbert prof. dr., PhD, med. habil., DSc, dr. Barta Judit dr. PhD, med. habil., Aradi Dániel dr. PhD, med. habil., Becker Dávid prof. dr. PhD, med. habil., FESC, az MKT elnöke (ex officio), Borbély Attila dr. PhD, med. habil., Clemens Marcell dr. med. habil., Duray Gábor prof. dr. med. habil., DSc, Faludi Réka dr. PhD, med. habil., Gellér László prof. dr. PhD, med. habil., FESC, FEHRA, az MKT leendő elnöke (ex officio), Járai Zoltán prof. dr. PhD, FESC, az MKT főtitkára (ex officio), Kiss Róbert Gábor prof. dr. PhD, FESC, FACC, a CH főszerkesztője (ex officio), Maurovich-Horvat Pál dr. PhD, DSc, MPH, FSCCT, FESC, Radovits Tamás prof. dr. PhD, med. habil., FESC, Sepp Róbert prof. dr. PhD, med. habil., DSc

Kiadó/Publisher

Kiadó/Publisher: Rosegger Kft.

a Promenade Kiadó Csoport tagja.

Lapigazgató/General manager: *Veress Pálma*

1037 Budapest, Montevideo u. 7.

Postacím/Post address: 1300 Budapest, Pf. 176

E-mail: repcio@promenade.hu

Salesmanager: *Jenován Zsuzsanna,*

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

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

Nyomás/Press: 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,

házi orvosok 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.

©2024 Rosegger Kft. Minden jog fenntartva. All rights reserved.

HU ISSN 0133-5596

Bevezető Introduction	284	Kedves Olvasó! Borbély Attila	
Szerkesztőségi hír Editorial news	285	Kedves Olvasó, kedves Kolléganők és Kollégák! Kiss Róbert Gábor	
Összefoglaló közlemény Review article	286	Az Európai Kardiológus Társaság 2021-es szívelégtelenség-ajánlásának 2023-as, fókuszált update-je 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure Nagy Viktória, Takács Hedvig, Kormányos Árpád, Sepp Róbert	
	294	Mineralokortikoidreceptor-antagonisták alkalmazása a szívelégtelenség kezelésében: irodalmi áttekintés The use of mineralocorticoid receptor antagonists in the treatment of heart failure: a literature review Kormányos Árpád, Takács Hedvig, Nagy Viktória, Sepp Róbert	
	302	Tiazid és kacsdiuretikumok kombinált alkalmazása akut szívelégtelenségben Combination of thiazide and loop diuretics for the treatment of acute heart failure Fekete Krisztina, Halmosi Róbert, Habon Tamás	
	309	Kardiorenális-metabolikus szindróma – önálló klinikai kórkép? Cardio-renal-metabolic syndrome – an independent clinical picture? Kékes Ede	
	322	Kardiovaszkuláris kockázat a menopauzában lévő nőknél Cardiovascular risk in menopausal women Bálint Alexandra, Szabados Eszter	
	327	Mikrovaszkuláris koronáriadiszfunkció. A nonobstruktív koronáriabetegségek diagnosztikája, terápiája Coronary microvascular dysfunction. Diagnostics and therapy of non-obstructive coronary diseases Szauder Ipoly	
	337	A COPD több, mint tüdőbetegség: a kardiopulmonális kockázat jelentősége COPD is more than lung disease: the importance of cardiopulmonary risk Járai Zoltán	
	342	Endovaszkuláris robotabláció Endovascular robotic ablation Gagy Rita Beáta, Vámos Máté, Nemes Attila, Szili-Török Tamás	
Bemutatók egy EKG-t I show you an ECG	349	Titkos nyomon On a secret trail Krányák Dóra, Pap Róbert, Vámos Máté	
Review Összefoglaló közlemény	350	From Galvani's Frog and Norman Jefferis Holter (1914–1983) to the "Implantable Holter Monitors" of Today Josip Lukenda	
Referátum Article summary	357	A csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség gyorsított és egyénre szabott terápiaoptimalizációja The rapid up-titration and individualised therapy-optimisation of heart failure with reduced ejection fraction Muk Balázs	
In memoriam	363	In memoriam prof. dr. Csanády Miklós	

Kedves Olvasó!

Az akut és krónikus szívelégtelenség diagnosztikájára és kezelésére vonatkozó, az Európai Kardiológus Társaság (ESC) Szívelégtelenség Munkacsoportja (HFA) által 2021-ben közzétett irányelv megjelenése óta publikált nagyszámú, randomizált, kontrollált vizsgálat eredményei szükségessé tették ezen szakmai útmutató megújítását. A Cardiológia Hungarica idei második szívelégtelenség tematikájú számában *Sepp és munkatársai* kiváló közleményükben a 2023-as, fókuszált szívelégtelenség-update a krónikus HFmrEF-fel és HFpEF-fel, az akut szívelégtelenséggel, valamint a kórkép társbetegségeivel és megelőzésével kapcsolatos leglényegesebb, a gyakorlat szempontjából is fontos üzeneteit foglalják össze.

Az ajánlás alapján a HFrEF gyógyszeres kezelésében a négyes pillérterápia (RAS-gátló, β -blokkoló, mineralokortikoidreceptor-antagonista [MRA], SGLT2-gátló) mielőbbi együttes alkalmazására kell törekednünk (STRONG-HF-vizsgálat). *Kormányos és munkatársai* az MRA-kal kapcsolatos aktualitásokat, míg *Fekete és munkatársai* a pangásos tünetek esetén alkalmazandó diuretikumok (kacsduretikumok: PUSH-AHF- és ENACT-HF-; tiaziddiuretikumok: CLOROTIC-, valamint acetazolamid: ADVOR-vizsgálat) alkalmazásának szempontjait és nehézségeit mutatják be.

A krónikus vesebetegség (CKD), a kardiovaszkuláris (CV) betegségek (köztük a szívelégtelenség is) és az anyagcsere zavarok gyakran együtt jelentkeznek. Ezen kórképek közös kockázati tényezője a zsigeri elhízás (diszfunkcionális zsírszövet) és az ehhez társuló dyslipidaemia, hipertónia, valamint inzulinrezisztencia. Az American Heart Association (AHA) által cardio-renal-metabolic syndrome-nak (CRMS) elnevezett kórkép patomechanizmusáról és egy új CV kockázatbecslési modellről *Kékes Ede professzor úr* remek összefoglaló közleményében olvashatunk.

A fentiekben említett hagyományos CV kockázati tényezők nők esetében fokozottabbak a CV események előfordulására, menopauzában a CV kockázat pedig még tovább növekszik. A hormonváltozások mellett a menopauzát előnytelen metabolikus változások is kísérik, amelyek mediterrán típusú diétával, megfelelő mennyiségű testmozgással befolyásolhatók. Hormonterápia csak válogatott esetekben javasolható (*Bálint és munkatársai*). Különösen nőkben gyakori a mikrovaskuláris koronáriadiszfunkció is, amely a korábbi

nézettel ellentétben nem jóindulatú, felismerése és kezelése sajnos továbbra is jelentősen alulreprezentált. *Szaunder Ipoly* közleményében a legújabb ajánlások alapján részletesen és igen szemléletesen ismerteti a mikrovaskuláris diszfunkció elsődleges és másodlagos formáinak korszerű invazív és noninvazív diagnosztikáját és kezelését.

Járai Zoltán professzor úr a kiváló cikkében a CV betegségek és a COPD kapcsolatának jelentőségére, a COPD-s betegek esetében a komorbiditások szűrésének és kezelésének fontosságára hívja fel a figyelmet. A CV betegségek és COPD együttes fennállása nagyon nagy kardiopulmonális kockázatot jelent, emiatt ezekben a betegekben kiemelten fontos a hatékony és agresszív rizikócsökkentő kezelés a CV események megelőzése érdekében.

A különszám második felében egy kicsit az elektrofiziológia „vizére is evezünk”. Természetesen ezúttal sem maradhat ki az izgalmas EKG-kvíz sem (*Krányák és munkatársai*). *Josip Lukenda* az angol nyelvű összefoglaló közleményében áttekintést nyújt a Holter technológián alapuló kardiológiai eszközökről/technikákról. Ezután *Gagyi és munkatársai* bemutatnak egy jelenleg elsősorban az elektrofiziológiai beavatkozásokhoz használt robottechnológiát, a robotizált mágneses navigációs rendszert (RMN), amely igen értékes eszköz a komplex ritmuszavarok kezelésében.

A tematikus különszám záróközleményében *Muk Balázs főorvos úr* a korai, intenzifikált terápiaoptimalizáció előnyeit, a dózisoptimalizáció megvalósíthatóságával kapcsolatos gyakorlati ismereteket és nehézségeket ismerteti.

Szerzőtársaimmal és főszerkesztő úrral őszintén bízunk abban, hogy ez a szívelégtelenség témájú lapszám is olyan új ismereteket tartalmaz, amelyek közvetlen hatással lesznek kollégáink mindennapi gyakorlatára a szívelégtelen betegek ellátása során.



Borbély Attila dr.
az MKT Szívelégtelenség és Szívizombetegségek Munkacsoportjának elnöke

Kedves Olvasó, kedves Kolléganők és Kollégák!

Örömmel értesítjük tisztelt olvasóinkat és szerzőinket, hogy lapunk bekerült a Scopus tudományos folyóirat-adatbázisba (Elsevier kiadó). A Cardiologia Hungarica induló – az elmúlt 3 év idézettségén alapuló – CiteScore-pontszáma 0,4, és ezzel a „Cardiology and Cardiovascular Medicine” kategória 387 lapjából a 350. helyen áll. Emellett az újságot ettől az évtől kezdve a DOAJ regiszter is listázza. Ezekkel az új indexálásokkal a folyóirat tartalma szélesebb közönséghez juthat el, a keresőmotorok jobban megtalálják a lapunkban megjelent közleményeket. Folytatva elődjeink ilyen irányú áldozatos erőfeszítéseit, ismét elindítottuk a PubMed-indexálásra vonatkozó pályázatot is. A hivatkozott adatbázisok az alábbi linkeken érhetőek el közvetlenül:

- Scopus: <https://www.scopus.com/sourceid/21101200234>
- DOAJ: <https://doaj.org/toc/1588-0230>

A fent részletezett eredmények jól tükrözik, hogy a Magyar Kardiológusok Társaságának hivatalos folyóirata folyamatosan fejlődik, nemzetközi szinten is jegyzett, tudományos értéket teremtve. Mindez persze nem valósulhatna meg szerzőink és bírálóink áldozatos munkája nélkül, amelyet ezúton is hálásan köszönünk. Egyúttal arra is kérjük önöket, hogy nemzetközi folyóiratokba küldött kéziratokban lehetőség szerint idézzék az adott témához kapcsolódó, a Cardiologia Hungaricában korábban megjelent közleményeket.

Tisztában vagyunk azzal, hogy meglehetősen hosszú út áll előttünk a Cardiologia Hungarica teljes körű

nemzetközi befogadása, elfogadása, illetve az áhított impakt faktor eléréséig. Ezt lehet, hogy a jelenlegi szerkesztőségéből csak a fiatalabbak érik majd meg. Tisztelettel felhívjuk az író-olvasó közönség figyelmét, hogy ahhoz, hogy a célba befussunk, több eredeti közleményre van szükség, akár angol nyelven. Ezek részben lehetnek akár esetismertetések is. A keresőmotorok felületére felkerülés a mai virtuális világban alapfeltétel a cél eléréséhez. Már ez a pont is sok veszéllyel, átvilágítással, formai követelménnyel, visszautasításokkal, levelekkel való oda-vissza történő bombázással jár. Ennek a munkának oroszánrészt *Vámos Máté és Kupó Péter* végezte *Kónya Erika* segítségével, a jelenlegi sikert nekik, az ő odaadásuknak köszönhetjük.



Dr. Kiss Róbert Gábor,
a Cardiologia Hungarica főszerkesztője

The screenshot displays the 'Medical Digest congress report' website. The navigation bar includes categories like Cardiology, Gastroenterology, Hematology, Internal Medicine, and Oncology. A search bar and a QR code are also visible. The main content area is titled 'Interviews' and features a grid of four video interview highlights. Each highlight includes a video thumbnail, a title, a description, and the presenter's name and specialty.

Title	Description	Presenter	Specialty	Conference
Significant LDL Cholesterol Reductions With ANGPTL3 siRNA in homozygous familial...		Frederick Raal	Atherosclerosis	EAS 2023
Do overweight and obesity confer an additional risk of CAD in patients with FH?		Amany Elshorbagy	Atherosclerosis	EAS 2023
The Risk of Early Recurrent MI: What is the Role of Cholesterol Efflux and ApoA-I?		Eliot A. Brinton		ACC 2023
Bempedoic Acid Improves Cardiovascular Outcomes In Statin Intolerant Patients At High...		Eliot A. Brinton		ACC 2023

Az Európai Kardiológus Társaság 2021-es szívelégtelenség-ajánlásának 2023-as, fókuszált update-je

Nagy Viktória, Takács Hedvig, Kormányos Árpád, Sepp Róbert



Szerzői video-összefoglaló

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai Centrum, Szeged

Levelezési cím:

Prof. dr. Sepp Róbert, Szegedi Tudományegyetem, Kardiológiai Centrum. 6725 Szeged, Semmelweis u 8.

E-mail: sepprobert@gmail.com

Az Európai Kardiológus Társaság (European Society of Cardiology, ESC) akut és krónikus szívelégtelenség (SZE) diagnosztizálására és kezelésére vonatkozó 2021. évi irányelvének közzététele óta számos randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat eredményét publikálták. Utóbbi vizsgálatok olyan ismeretanyagot szolgáltatottak, amelyeknek közvetlen kihatásuk van a napi klinikai gyakorlatra az SZE-betegek kezelését illetően. Ezen megfontolás alapján szükségesnek tűnt az SZE-betegek kezelésére vonatkozó ajánlások frissítése, még a következő tervezett teljes irányelv publikálása előtt.

Fentiek alapján a 2023-as fókuszált irányelv frissítése az eredeti ajánlás SZE kezelésére vonatkozó fejezeteinek szükséges változásaival foglalkozik. Az ESC 2021-es SZE-irányelvének következő szakaszaira vonatkozó ajánlásokat frissítették: 1) krónikus SZE: enyhén csökkent ejekciós frakcióval (HFmrEF) és megtartott ejekciós frakcióval járó SZE (HFpEF); 2) akut SZE; 3) társbetegségek és az SZE megelőzése. Jelen közleményben az aktualizált ajánlásokat és azon vizsgálatok eredményeit ismertetjük, amelyek alapul szolgáltak a frissített ajánlásokhoz.

Kulcsszavak: akut és krónikus szívelégtelenség, SGLT2-gátlók, 2-es típusú diabetes mellitus, vesebetegség, vashiány

2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Since the publication of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (HF), results of several randomized controlled clinical trials have been published that have a direct impact on day-to-day clinical practice in the treatment of HF patients. These studies provided knowledge that made it necessary to update recommendations for the treatment of HF patients before the publication of the next planned full guideline. Based on the above, the 2023 focused update addresses changes warranted by new evidence in the original guideline's recommendations for addressing the HF. The recommendations for the following sections of the 2021 ESC HF Guideline have been updated: 1) chronic HF: HF with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) and preserved ejection fraction (HFpEF); 2) acute HF; 3) comorbidities and prevention of HF. This article details the updated recommendations and the results of the studies that underpinned the updated recommendations.

Keywords: acute and chronic heart failure, SGLT2 inhibitors, type 2 diabetes mellitus, iron deficiency

Bevezetés

Az Európai Kardiológus Társaság (European Society of Cardiology, ESC) akut és krónikus szívelégtelenség (SZE) diagnosztizálására és kezelésére vonatkozó, 2021. évi irányelvének (1) közzététele óta számos randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat eredmé-

nyét publikálták (részletesen lásd az online elérhető Supplementumot). Utóbbi vizsgálatok olyan ismeretanyagot szolgáltatottak, amelyeknek közvetlen kihatásuk van a napi klinikai gyakorlatra az SZE-betegek kezelését illetően. Ezen megfontolás alapján szükségesnek tűnt az SZE-betegek kezelésére vonatkozó

ajánlások frissítése, még a következő tervezett teljes irányelv publikálása előtt.

Fentiek alapján a 2023-as fókuszált irányelv frissítése az eredeti ajánlásnak az SZE kezelésére vonatkozó fejezeteinek a váltoásaival foglalkozik. Az új klinikai vizsgálatok evidenciáit 2023. március 31-éig vizsgálták. Minden fontosabb randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatot és metaanalízist értékelték. Csak azon eredmények alapján fogalmaztak meg új ajánlásokat, amelyek új vagy megváltozott I/IIa osztályú ajánlásokat eredményeztek. Az átfedések elkerülése érdekében nem vették figyelembe azokat a vizsgálatokat, amelyek hatással lennének más, előkészítés alatt álló ESC-iránymutatások ajánlásaira. Ez a helyzet a REVIVED-BCIS2 esetében, amelyet a közelgő, krónikus koszorúér-szindrómáról szóló irányelvben fognak figyelembe venni.

Az ESC 2021-es SZE-irányelvének következő szakaszaira vonatkozó ajánlásokat frissítették:

- Krónikus SZE: enyhén csökkent ejekciós frakcióval (HFmrEF) és megtartott ejekciós frakcióval járó SZE (HFpEF).
- Akut SZE.
- Társbetegségek és az SZE megelőzése.

Jelen közleményben az aktualizált ajánlásokat és azon vizsgálatok eredményeit ismertetjük, amelyek alapul szolgáltak a frissített ajánlásokhoz. Azon vizsgálatokat, amelyek alapján nem került sor az ajánlások aktualizálására, a Supplementumban részletezzük.

Krónikus szívelégtelenség

Enyhén csökkent ejekciós frakcióval járó SZE-ben (HFmrEF, LVEF 41% és 49% között) a 2021-es ESC-irányelv gyenge ajánlásokat fogalmazott meg (ajánlási osztály IIb, evidenciaszint C) az olyan fundamentális betegségmódosító terápiák alkalmazására vonatkozóan, amelyek I. osztályú bizonyítékokkal rendelkeznek a csökkent ejekciós frakciójú (HFrEF, LVEF <40%) SZE-ben való alkalmazásra. Ezek az ajánlások olyan vizsgálatok alcsoportelemzésein alapultak, amelyeket nem kifejezetten a HFmrEF-betegcsoportra terveztek, beleértve azokat a vizsgálatokat is, ahol a vizsgálati végpontok statisztikailag neutrálisak voltak. Hasonlóképpen, a HFpEF-ben szenvedők esetében a 2021-es ESC-irányelv nem tett ajánlást a HFrEF-bázisterápiák alkalmazására, mivel az angiotenzinkonvertálóenzim-gátlókkal (ACE-I), angiotenzinreceptor-blokkolókkal (ARB), mineralokortikoidreceptor-antagonistákkal (MRA) és angiotenzinreceptor–neprilizin inhibitorokkal (ARNI) végzett klinikai vizsgálatok neutrálisak voltak elsődleges végpontjaikat illetően. Az ESC 2021-es SZE-irányelve megjelenésének idején még nem voltak publikált vizsgálatok SGLT2-inhibitorokkal, azóta viszont két vizsgálat eredményei is napvilágot láttak az SGLT2-gátló empagliflozinnal és dapagliflozinnal HFmrEF- és HFpEF-betegcsoportokban, amelyek indokoltá tették

mind a HFmrEF, mind a HFpEF ajánlásainak frissítését (6, 8).

Az első közölt vizsgálat az EMPEROR-Preserved volt (8), amely 5988, NYHA II–IV. stádiumú beteget randomizált, akiknek LVEF-je >40%, és NT-proBNP-szintjük emelkedett volt (>300 pg/ml sinusritmusban vagy >900 pg/ml pitvarfibrilláció esetén). A 26,2 hónapos medián utánkövetés során az empagliflozin (naponta egyszer 10 mg) csökkentette a kardiovaszkuláris (CV) halálozás vagy az SZE miatti hospitalizáció összetett végpontját (HR: 0,79; 95% CI: 0,69–0,90; p<0,001). A hatást elsősorban az SZE miatti kórházi kezelések számának csökkenése okozta, mivel a kardiovaszkuláris halálozás nem csökkent. Az észlelt pozitív hatás független volt a 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) jelenlététől (8). A betegek többsége ACE-I/ARB/ARNI (80%) és béta-blokkoló- (86%) terápiában részesült, 37%-uk pedig MRA-t kapott (19).

Egy évvel később a DELIVER-vizsgálat a dapagliflozin (naponta egyszer 10 mg) hatásait publikálta 6263, SZE-ben szenvedő betegnél (NYHA II–IV. stádium) (6). A betegeknek >40% volt az LVEF-értékük randomizációkor, de azon betegeket is bevonták, akiknek korábban ≤40%-os LVEF-értékük volt, ami >40%-ra javult. A natriuretikus peptidek emelkedett koncentrációja szintén kötelező beválasztási kritérium volt (≥300 pg/ml sinusritmusban vagy ≥600 pg/ml pitvarfibrillációban) (6, 20, 21). A dapagliflozin csökkentette a kardiovaszkuláris halálozás vagy a súlyosbodó SZE (SZE-hospitalizáció vagy sürgős SZE-vizit) elsődleges végpontját (HR: 0,82; 95% CI: 0,73–0,92; p<0,001). A fő hatás ismét a súlyosbodó SZE csökkenésének volt betudható, és nem csökkent a kardiovaszkuláris halálozás. A hatások függetlenek voltak a T2DM-státustól (6). A dapagliflozin hatásossága konzisztens volt azoknál is, akik a javuló LVEF ellenére tüneteket mutattak, ami arra utal, hogy ezeknél a betegeknél is előnyös lehet az SGLT2-gátlás (6, 22). A dapagliflozin előnye szintén konzisztens volt a teljes vizsgált LVEF-tartományban (6, 23). A betegek egyidejűleg alkalmazott alapterápiájában a betegek 77% kacsdiuretikumot, 77% ACE-I/ARB/ARNI-t, 83% béta-blokkolót és 43% MRA-t kapott (6).

A két vizsgálat ezt követő összesített adatainak metaanalízise megerősítette a kardiovaszkuláris halálozás vagy az első kórházi kezelés összetett végpontjának 20%-os csökkenését SZE esetén (HR: 0,80; 95% CI: 0,73–0,87; p<0,001). A kardiovaszkuláris halálozás nem csökkent szignifikánsan (HR: 0,88; 95% CI: 0,77–1,00; p=0,052), míg az SZE miatti hospitalizáció 26%-kal csökkent (HR: 0,74; 95% CI: 0,67–0,83; p<0,001). Az elsődleges végpont konzekvensen csökkent a vizsgált teljes LVEF-tartományban (24). Egy másik metaanalízis (amely a HFrEF-betegcsoportban végzett DAPA-HF [Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure] és a DELIVER-vizsgálat adatait vonta össze) megerősítette, hogy a dapagliflozin hatása hasonlóan kedvező a különböző ejekciós frakció tartományokban (22).

Fentiek alapján a Task Force a HFmrEF-re és a HFpEF-re vonatkozóan azt az ajánlást fogalmazta meg, amely szerint HFmrEF-ben és HFpEF-ben szenvedő betegeknél SGLT2-gátló (dapagliflozin vagy empagliflozin) alkalmazása javasolt az SZE miatti hospitalizáció vagy CV halálozás kockázatának csökkentése érdekében (1. táblázat).

Akut szívelégtelenség

Az ESC 2021-es SZE-irányelvének megjelenése óta több diuretikummal, illetve SGLT2-gátlóval végzett vizsgálat eredménye jelent meg, valamint az akut SZE-ben szenvedő betegek kezelési stratégiáival kapcsolatban jelentek meg új adatok.

Diuretikumok

A két megjelent diuretikumvizsgálat (ADVOR és CLOROTIC, részletesen lásd a Supplementumban) közül egyik eredménye alapján sem fogalmaztak meg új ajánlást. Az ADVOR-vizsgálat egy multicentrikus, randomizált, párhuzamos elrendezésű, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálat volt, amely az intravénásan adott acetazolamid hatását vizsgálta akut dekompenzált SZE-ben, folyadékretenció klinikai tüneteivel jelentkező betegeknél (2). Az elsődleges végpontként meghatározott sikeres dekongeszció magasabb arányban fordult elő a kezelt csoportban, az SZE miatti rehospitalizáció vagy bármilyen okból bekövetkező halálozás viszont nem különbözött szignifikáns mértékben. A CLOROTIC-vizsgálatban az iv. furosemid mellé adott orális hidroklorotiazid hatását vizsgálták akut SZE-ben szenvedő betegeknél (3). Bár a hidroklorotiazidot kapó betegek testtömege nagyobb mértékben csökkent 72 óra elteltével, a betegek által jelentett dyspnoe változásai hasonlóak voltak a két csoportban, valamint az SZE miatti rehospitalizáció és a bármely okból bekövetkező halálozás aránya hasonló volt a csoportok között, csakúgy, mint a kórházi tartózkodás hossza (3). A fentiek alapján a Task Force úgy foglalt állást, hogy az ADVOR-vizsgálat eredményei alátámaszthatják az acetazolamid standard diuretikus kezeléshez történő hozzáadását a dekongeszció elősegítése érdekében, míg a CLOROTIC-vizsgálatot illetően a klinikai eredményekre gyakorolt hatás hiánya alapján nem indokolt a jelenlegi iránymutatást frissíteni. Mindkét szer alkalmazását illetően további adatokra van szükség az eredményesség és a biztonságosság tekintetében.

SGLT2-gátlók

Az EMPULSE-vizsgálat (részletesen lásd a Supplementumban) az empagliflozin korai alkalmazásának hatékonyságát vizsgálta akut SZE miatt kórházi felvételre került betegeknél (9). Az elsődleges végpont a klinikai előny volt, amelyet a bármely okból bekövetkező halálozás, az SZE-események száma és az első

SZE-eseményig eltelt idő hierarchikus összetételével, vagy a Kansas City cardiomyopathia-kérdőív kiindulási értékhez viszonyított változásának ≥ 5 pontos különbségével határoztak meg, a „win-ratio” módszerrel értékelve. Az elsődleges végpont magasabb arányban jelentkezett az empagliflozinnal kezelt betegeknél (nyerési arány: 1,36; 95% CI: 1,09–1,68; $p=0,0054$). Ezek az eredmények összhangban voltak az SGLT2-inhibitorok krónikus SZE-ben szenvedő betegeknél való alkalmazásánál tapasztaltakkal (függetlenül az LVEF-től), valamint azoknál, akik nemrégiben kerültek kórházba SZE miatt, és kikerültek klinikai stabilizáció elérése után indították el a terápiát (9, 26–28).

Menedzsmentstratégiák

A legutóbbi irányelvek óta két nagy vizsgálat eredményeit tették közzé: a COACH-ét és a STRONG-HF-ét. A COACH-vizsgálatban (részletesen lásd a Supplementumban) az Emergency Heart Failure Mortality Risk Grade 30 Day Mortality-ST Depression (EHMRG30-ST) rizikóscore alapján alacsony, közepes vagy magas halálozási kockázatú csoportba sorolták a beteget (4). Az alacsony kockázatú betegeket ≤ 3 napon belül elbocsátották, és standard járóbeteg-ellátás keretében kezelték őket 30 napos követésig, míg a közepes és magas kockázatú betegeknél kórházi felvétel történt. A vizsgálat a bármely okból bekövetkező halál vagy kardiovaszkuláris ok miatti kórházi kezelés elsődleges végpontjának 12%-os csökkenését igazolta az intervenciók karon a kontrollkaronhoz képest. A Task Force véleménye az volt, hogy a vizsgálat további megerősítést igényel, mielőtt bármilyen ajánlást lehetne megfogalmazni a fentiekre vonatkozóan.

Az akut SZE-epizód miatt kórházba került betegeknél a hazabocsátás előtti és hazabocsátás utáni korai szak fontosságát már az ESC 2021-es SZE-irányelve is hangsúlyozta (1). Utóbbival kapcsolatban a STRONG-HF-vizsgálat nemrégiben mutatta ki a gyorsított ambuláns gyógyszerittrálás biztonságosságát és hatékonyságát. A STRONG-HF-vizsgálat az SZE gyógyszeres terápiájának a várható kórházi elbocsátás előtt 2 napon belüli megkezdésén és ittrálásán, valamint a hazabocsátás után korán végzett ambuláns kontrollvizitek alapján (16). Ebben a vizsgálatban 1078, akut SZE miatt kórházba került beteget randomizáltak. A betegek még nem kaptak teljes dózisú SZE-terápiát, hemodinamikailag stabilak voltak, magas NT-proBNP-szintjük volt a szűréskor (>2500 pg/ml), és a szűrés és a randomizáció közötti NT-proBNP-szint $>10\%$ -ot csökkent. A nagy intenzitású ellátásban részesülő betegek ACE-I/ARB vagy ARNI, béta-blokkoló- és MRA-terápia korai és gyors feltittrálásában részesültek (16). Az első, a kórházi elbocsátás előtt 48 órán belül történt ittrálási vizit célja az volt, hogy elérje az ajánlott gyógyszerek céldózisainak legalább felét. A gyógyszeres terápia teljes céldózisra történő ittrálását a hazabocsátást követő 2 héten belül kísérelték meg, megfelelő

biztonságossági monitorozás mellett. A randomizáció után 1, 2, 3 és 6 héttel utánkövetési viziteket végeztek, beleértve a fizikális vizsgálatot és a laborvizsgálatot, amelybe az NT-proBNP mérése is beletartozott. A nagy intenzitású kezelésre randomizált betegek nagyobb valószínűséggel kaptak teljes dóziszú terápiát, mint a standard kezelési csoportban (renin-angiotenzin rendszert gátlók 55% vs. 2%, béta-blokkolók 49% vs. 4% és MRA 84% vs. 46%). Az SZE miatti újrafelvétel vagy bármilyen okból bekövetkező halál primer végpontja a 180. napon a betegek 15,2%-ánál fordult elő a nagy intenzitású ellátást kapó csoportban, és a betegek 23,3%-ánál a standard kezelési csoportban (korrigált RR [aRR]: 0,66; 95% CI: 0,50–0,86; p=0,0021). Az SZE miatti újrafelvétel csökkent (aRR: 0,56; 95% CI: 0,38–0,81; p=0,0011), míg a 180. napos összalálozás nem változott (aRR: 0,84; 95% CI: 0,56–1,26; p=0,42). A súlyos nemkívánatos események (16% vs. 17%) és a halálos kimenetelű nemkívánatos események (5% vs. 6%) hasonló arányban fordultak elő mindkét csoportban (16).

A STRONG-HF-vizsgálat számos limitációval rendelkezik. Egyrészt szelektált betegpopulációt vizsgáltak a kiindulási NT-proBNP-szint és annak a kórházi kezelés során bekövetkező csökkenése alapján. Másrészt a kontrollcsoportban a betegek többsége az ACE-I/ARB/ARNI és béta-blokkolók optimális dózisének kevesebb mint felét kapta. Bár a kontrollcsoport kezelése a valós klinikai környezethez volt hasonló (30–33), viszonylagos alulkezeltségük a nagy intenzitású gondozási karnak kedvezhetett. Harmadrészt a vizsgálatot az SGLT2-gátlókra vonatkozó jelenlegi bizonyítékok és ajánlások előtt kezdték meg. Mindazonáltal a STRONG-HF eredményei alapján az SZE gyógyszeres kezelésének bevezetése és gyors titrálása, valamint az akut SZE miatti kórházi kezelést követő első 6 hétben a betegek szoros követése ajánlott az SZE miatti rehospitalizáció vagy bármely okból bekövetkező halálozás csökkentése céljából (1. táblázat). Az utánkövetési vizitek során különös figyelmet kell fordítani a pangás tüneteire és jeleire, a vérnyomásra, a pulzusszámra, az NT-proBNP-értékekre, a káliumkoncentrációkra és az eGFR-re.

Társbetegségek

Krónikus vesebetegség és 2-es típusú diabetes mellitus

Az ESC 2021. évi SZE-irányelve ajánlásokat fogalmazott meg az SZE megelőzésére cukorbetegéknél. A 2023-as irányelv frissítése a fentieket új ajánlásokkal egészítette ki az SZE megelőzésére krónikus vesebetegségben (CKD) és T2DM-ben szenvedő betegekénél (5, 7, 10, 11, 34, 35).

Korábbi vizsgálatok az ARB-k kedvező hatását mutatták ki az SZE-események megelőzésében diabéteszes nephropathiában szenvedő betegekénél (36, 37). Mind a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO),

mind az American Diabetes Association 2022-es Standards of Medical Care in Diabetes és a KDIGO ajánlásai ACE-I- vagy ARB-kezelést javasolnak CKD-ben, cukorbetegségben, hipertóniában vagy albuminúriában szenvedő betegekénél (38, 39).

SGLT2-gátlók

A közelmúltban két randomizált, kontrollált vizsgálat eredményeit tették közzé. A DAPA-CKD egy multicentrikus, kettős vak, placebokontrollos, randomizált vizsgálat volt, amelyben diabéteszes és nem diabéteszes betegek egyaránt részt vettek, akiknek a vizelet albumin-kreatinin aránya ≥ 200 mg/g, és az eGFR-értéke 25–75 ml/perc/1,73 m² volt. A betegeket napi egyszeri 10 mg-os dapagliflozin- vagy placebo-terápiára randomizálták (5). Összességében a bevont 4304 beteg közül 468-nak (11%) volt SZE az anamnézisében. A 2,4 éves medián követés során az elsődleges végpont (az eGFR tartós $\geq 50\%$ -os csökkenése, a végstádiumú vesebetegség, illetve a vesebetegséggel összefüggő vagy kardiovaszkuláris halálozás összessége) 39%-kal csökkent a placebohoz képest (HR: 0,61; 95% CI: 0,51–0,72; p<0,001). A dapagliflozin az SZE miatti hospitalizáció vagy kardiovaszkuláris halálozás másodlagos végpontjának kockázatát is csökkentette a placebohoz képest (HR: 0,71; 95% CI: 0,55–0,92; p=0,009), azonban viszonylag kis abszolút kockázatsökkentéssel (4,6% vs. 6,4%, dapagliflozin vs. placebo) (5).

Az EMPA-KIDNEY a CKD-ben szenvedő betegek szélesebb csoportját vonta be, mint a DAPA-CKD, beleértve azokat a betegeket is, akiknek az eGFR-értéke 20–45 ml/perc/1,73 m², még albuminúria hiányában is, vagy akiknek az eGFR-je 45–90 ml/perc/1,73 m² volt, és a vizelet albumin-kreatinin aránya ≥ 200 mg/g volt. A betegeket naponta egyszer 10 mg empagliflozin- vagy placebo-terápiára randomizálták (7). Összességében a bevont 6609 beteg közül 658-nak (10%) volt SZE a kórtörténetében. A medián 2,0 éves követés során a vesebetegség progressziójának vagy a kardiovaszkuláris halálozás elsődleges összetett végpontjának csökkenését figyelték meg (7). A kardiovaszkuláris okok miatti SZE-hospitalizáció vagy -halálozás kockázata nem csökkent szignifikánsan (HR: 0,84; 95% CI: 0,67–1,07; p=0,15) (7).

Egy nemrég, 13 vizsgálatot felölelő metaanalízisben a DAPA-CKD-, EMPA-KIDNEY-, CREDENCE- (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) és SCORED- (Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk) vizsgálatokat az SZE-vizsgálatokkal együtt elemezték az SZE-végpontokat illetően (35). Az SZE miatti kórházi kezelések és a kardiovaszkuláris halálozás csökkenése hasonló volt, függetlenül attól, hogy az anamnézisben szerepelt-e cukorbetegség, amikor mind az SZE-, mind a CKD-vizsgálatokat bevonták (HR: 0,77; 95% CI: 0,73–0,81 a T2DM-ben szenvedő betegekénél és HR:

1. TÁBLÁZAT. Az Európai Kardiológus Társaság 2021-es szívelégtelenség-ajánlása 2023-as frissítésének ajánlásai

Ajánlás	Ajánlási osztály	Evidencia-szint
Ajánlás enyhén csökkent és megtartott ejekciós frakcióval rendelkező, tünetekkel járó szívelégtelenségben szenvedő betegek kezelésére		
HFmrEF-ben szenvedő betegeknél SGLT2-gátló (dapagliflozin vagy empagliflozin) alkalmazása javasolt az SZE miatti hospitalizáció vagy CV halálozás kockázatának csökkentése érdekében. ^a	I	A
HFpEF-ben szenvedő betegeknél SGLT2-gátló (dapagliflozin vagy empagliflozin) alkalmazása javasolt az SZE miatti hospitalizáció vagy a kardiovaszkuláris halálozás kockázatának csökkentése érdekében. ^a	I	A
Ajánlás az akut szívelégtelenség miatt hospitalizált betegek elbocsátás előtti és korai elbocsátás utáni utankövetésére		
A bizonyítékokon alapuló gyógyszeres kezelés megkezdésének és gyors titrálásának intenzív stratégiája ajánlott a hazabocsátás előtt, valamint a gyakori és gondos utankövetési vizitek során az SZE kórházi kezelését követő első 6 hétben, az SZE miatti újrafelvétel vagy halál kockázatának csökkentése céljából. ^{b,c,d}	I	B
Ajánlások a szívelégtelenség megelőzésére 2-es típusú diabetes mellitusban és krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknél		
T2DM-ben és CKD-ben ^e szenvedő betegekben SGLT2-gátlók (dapagliflozin vagy empagliflozin) ajánlottak az SZE-hospitalizáció vagy a kardiovaszkuláris halálozás kockázatának csökkentésére.	I	A
T2DM-ben és CKD-ben ^e szenvedő betegekben finerenon ajánlott az SZE-hospitalizáció kockázatának csökkentésére.	I	A
Ajánlások a vashiány kezelésére szívelégtelenségben szenvedő betegeknél		
Intravénás vaspótlás ajánlott HFREF- és HFmrEF-, valamint vashiányos tünetekkel rendelkező betegeknél az SZE tüneteinek enyhítésére és az életminőség javítására. ^f	I	A
A HFREF és HFmrEF és vashiány tüneteit mutató betegeknél megfontolható a vas-karboximáltózzal vagy vas-derizomaltózzal történő intravénás vaskiegészítés az SZE miatti hospitalizáció rizikójának csökkentése céljából. ^f	Ila	A
<small>^aEz az ajánlás az EMPEROR-Preserved- és a DELIVER-vizsgálatokban használt elsődleges kompozit végpont csökkentésén és egy metaanalízisen alapul. Meg kell azonban jegyezni, hogy csak a kórházi SZE-kezelések száma csökkent jelentősen, és nem csökkent a CV halálozás. ^bA STRONG-HF-vizsgálatban az ACE-I/ARB/ARNI, béta-blokkolók és az MRA alkalmazását értékelték HFREF-, HFmrEF- és HFpEF-betegekben. ^cEz az ajánlás a STRONG-HF-vizsgálatban használt elsődleges végpont csökkentésén alapul. Meg kell azonban jegyezni, hogy csak az SZE-hospitalizáció csökkent jelentősen, és önmagában nem csökkent a kardiovaszkuláris halálozás vagy a bármely okból bekövetkező halálozás. Ezeket az eredményeket egy szelektált betegpopulációban kapták, még nem a bizonyítékokon alapuló SZE-terápiák teljes dóziséval, akik hemodinamikailag stabilak voltak, és a szűrőkor emelkedett NT-proBNP-koncentrációval rendelkeztek (>2500 pg/ml), valamint a szűrés és a randomizáció között az NT-proBNP-szint >10%-os csökkenése volt szükséges a beteg beválasztáshoz. ^dBár a STRONG-HF csak neurohormonális modulátorokkal végzett hármas terápián alapult, ez az ajánlás a legújabb bizonyítékok alapján empagliflozinra vagy dapagliflozinra is vonatkozik. ^eA CKD-t a következőképpen határozták meg: az eGFR 25–75 ml/perc/1,73 m² és a vizelet albumin/kreatinin aránya ≥200–5000 mg/g DAPA-CKD-ben; 20–45 ml/perc/1,73 m² vagy 45–90 ml/perc/1,73 m² eGFR, a vizelet albumin/kreatinin arány ≥200 mg/g az EMPA-KIDNEY-ben; az eGFR értéke 25–60 ml/perc/1,73 m², a vizelet albumin/kreatinin arány 30–300 mg/g, diabéteszes retinopathia vagy az eGFR 25–75 ml/perc/1,73 m² és a vizelet albumin/kreatinin arány 300–5000 mg/g a FIDELIO-DKD-ben; az eGFR 25–90 ml/perc/1,73 m², a vizelet albumin/kreatinin aránya 30 és <300 mg/g, vagy az eGFR >60 ml/perc/1,73 m² és a vizelet albumin/kreatinin arány 300–5000 mg/g a FIGARO-DKD-ben. ^fA legtöbb bizonyíték olyan betegekre vonatkozik, akiknek a bal kamrai ejekciós frakciójuk ≤45%.</small>		

0,79; 95% CI: 0,72–0,87 a T2DM-ben nem szenvedőknél). Az eredmények azonban nem voltak szignifikánsak a cukorbetegségben nem szenvedő betegeknél, amikor csak a CKD-vizsgálatokat vonták be (a HR az SZE-hospitalizáció és CV halálozás esetén: 0,74; 95% CI: 0,66–0,82 T2DM-ben szenvedő betegeknél, és HR: 0,95; 95% CI: 0,65–1,40 T2DM nélküli betegeknél) (35). Ezen eredmények alapján a Task Force azt az ajánlást fogalmazta meg, amely szerint SGLT2-inhibitorok ajánlottak CKD-ben és T2DM-ben szenvedő betegeknél (akik a vizsgálatokban részt vevők további jellemzőivel is rendelkeznek, beleértve az eGFR >20–25 ml/perc/1,73 m² értékét), az SZE miatti kórházi kezelés vagy a kardiovaszkuláris halálozás kockázatának csökkentése érdekében (1. táblázat).

Finerenon

A szelektív, nem szteroid MRA finerenont két vizsgálatban tesztelték diabéteszes vesebetegségben szenvedő betegeknél.

A FIDELIO-DKD-vizsgálatba 5734 olyan beteget vontak be, akiknél a vizelet albumin-kreatinin aránya 30–300 mg/g, az eGFR értéke 25–60 ml/perc/1,73 m² volt, és diabéteszes retinopathia állt fenn, vagy a vizelet albumin-kreatinin aránya 300–5000 mg/g és az eGFR 25–75 ml/perc/1,73 m² volt (10). A vizsgálat elsődleges végpontja a veseelégtelenség összetett kompozitja volt: az eGFR tartós ≥40%-os csökkenése a kiindulási értékhez képest ≥4 hét alatt, vagy vesekárosodás miatti halál. A veseelégtelenséget végstádiumú vesebetegségként vagy <15 ml/perc/1,73 m² eGFR-ként határozták meg; a végstádiumú vesebetegség definíciója a hosszú távú dialízis (≥90 napig) vagy veseátültetés volt. A vizsgálat elsődleges végpontját a finerenon a placebohoz képest 18%-kal csökkentette (HR: 0,82; 95% CI: 0,73–0,93; p=0,001) a 2,6 éves medián követés során (10).

A finerenon mellett érdemben nem csökkent az SZE miatti hospitalizációk száma a placebohoz viszonyítva

(HR: 0,86; 95% CI: 0,68–1,08), de a legfontosabb másodlagos végpont előfordulása (a kardiovaszkuláris halálozás, nem fatális miokardiális infarktus, nem fatális stroke és az SZE miatti hospitalizáció összesített végpontja) alacsonyabb volt (HR: 0,86; 95% CI: 0,75–0,99; $p=0,03$) (10). A HFrEF-ben szenvedő és az NYHA II–IV. stádiumú betegeket kizárták a vizsgálatból. Azonban tünetmentes vagy NYHA I. osztályú HFrEF-ben, HFmrEF-ben vagy HFpEF-ben szenvedő betegeket be lehetett vonni, így a bevont betegek 7,7%-ában szerepelt SZE az anamnézisben. A finerenon hatása a kardiovaszkuláris és vesekimenetel kompozitjára, beleértve az SZE hospitalizációkat is, független volt a korábbi SZE-kórtörténetétől (34).

A nemrégiben közzétett FIGARO-DKD-vizsgálatban az elsődleges végpont a kardiovaszkuláris halálozás, nem halálos kimenetelű miokardiális infarktus, nem halálos stroke vagy SZE miatti hospitalizáció összetett kompozitja volt (11). A vizsgálatba T2DM-ben és CKD-ben szenvedő felnőtt betegeket vontak be, akiket renin-angiotenzin rendszer inhibitorral kezeltek a maximálisan tolerált dózisban. A krónikus vesebetegséget két kritériumcsoport egyike alapján határozták meg: perzisztens, mérsékelten emelkedett albuminúria (vizelet albumin/kreatinin arány 30 és <300 mg/g között) és 25–90 ml/perc/1,73 m² eGFR (azaz 2–4. stádiumú CKD); vagy tartós, súlyosan emelkedett albuminúria (vizelet albumin-kreatinin arány 300–5000 mg/g) és az eGFR >60 ml/perc/1,73 m² (azaz 1. vagy 2. stádiumú CKD). A betegek szérumszintjének ≤4,8 mmol/l-nek kellett lennie a szűrés idején (11). A vizsgálatban 7437 beteg vett részt, akiket véletlenszerűen finerenon- vagy placebo-terápiára randomizáltak (11). A 3,4 éves medián követés során az elsődleges végpont előfordulása alacsonyabb volt a kezelési karon, mint a placebo-karon (HR: 0,87; 95% CI: 0,76–0,98; $p=0,03$). Az előnyt a terápiás karon a (placebóhoz képest) az SZE miatti hospitalizáció számszerűen kicsi, de statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb incidenciája okozta (3,2% vs. 4,4%; HR: 0,71; 95% CI: 0,56–0,90), a kardiovaszkuláris halálozásban nem volt különbség (11). Mind a FIDELIO-DKD-ben, mind a FIGARO-DKD-ben a hyperkalaemia előfordulása magasabb volt a finerenon-csoportban, mint a placebo-csoportban, a nemkívánatos események aránya azonban hasonló volt a két kar között. A FIDELIO-DKD- és a FIGARO-DKD-vizsgálat előre meghatározott, egyéni, összesített elemzése, amelyben 13 026 diabéteszes, vesebetegségben szenvedő beteg vett részt medián 3,0 évig követve, az összetett kardiovaszkuláris végpontok csökkenését mutatta, beleértve a kardiovaszkuláris halálozást, a nem halálos kimenetelű stroke-ot, a nem halálos kimenetelű miokardiális infarktust és az SZE miatti hospitalizációkat, valamint az önmagában finerenon vs. placebo mellett bekövetkezett SZE miatti hospitalizációkat (HR: 0,86; 95% CI: 0,78–0,95; $p=0,018$; és HR: 0,78; 95% CI: 0,66–0,92; $p=0,003$) (40). Mindezek alapján a Task

Force azt az ajánlást fogalmazta meg, hogy a finerenon-terápia CKD-ben és T2DM-ben is javasolt az SZE miatti hospitalizáció megelőzésére.

Vashiány

A vashiány diagnosztizálására és kezelésére vonatkozó ajánlásokat az ESC 2021. évi SZE-iránymutatása tartalmazta, amely szerint a vashiány diagnózisára IC, az SZE-ben szenvedő betegek tüneteinek, terhelési kapacitásának és életminőségének javítására IIaA, valamint az SZE miatti kórházi ápolások csökkentésére IIaB ajánlás volt érvényben, vas-karboximaltózzal történő kezelés vonatkozásában (1).

Egy új vizsgálat, az IRONMAN (12) egy nyílt, prospektív, randomizált vizsgálat volt, SZE tüneteivel, LVEF ≤45% és a transferrinszaturáció <20% vagy a szérumszintjének <100 µg/l paramétereivel jellemzett betegek bevonásával, kivet vas-derizomaltózzal vagy standard terápiára randomizáltak. A bevont betegek főként járóbeteg volt, bár 14%-ukat SZE miatti kórházi kezelés során választották be, illetve 18%-uk pedig SZE miatti kórházi kezelésben részesült a megelőző 6 hónapban. A 2,7 éves medián követés után az elsődleges végpont rizikóhányadosa (az összes [első és visszatérő] SZE miatti hospitalizáció és CV halálozás kompozitja) 0,82 volt (95% CI: 0,66–1,02; $p=0,070$). Az SZE miatti összes hospitalizáció nem csökkent szignifikánsan vas-derizomaltózzal-kezelés mellett (16,7 vs. 20,9/100 betegév; RR: 0,80; 95% CI: 0,62–1,03; $p=0,085$). Az AFFIRM-HF-vizsgálathoz hasonlóan (randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat, amely akut szívelégtelenségben szenvedő, vashiányos betegeken a karboximaltózzal-kezelésre és halálozásra kifejtett hatását vizsgálta) (41), egy előre meghatározott COVID-19-analízis, amely 2020 szeptemberével cenzorálta az utánkövetést, az elsődleges végpont bekövetkezésének csökkenését igazolta a kontrollcsoporthoz képest (HR: 0,76; 95% CI: 0,58–1,00; $p=0,047$). A Minnesota Living with Heart Failure kérdőív pontszámában statisztikailag határérték-javulás volt megfigyelhető vas-derizomaltózzal (a kezelési különbség –3,33, 95%-os CI: –6,67 és 0,00 között; $p=0,050$), de nem volt különbség az EQ-5D vizuális analóg skálában vagy az EQ-5D indexben (12). A másodlagos végpont ezen megállapításainak némelyike magyarázható a többszörös teszteléshez szükséges kiigazítás hiányával (42). A biztonságossági végpontok, azaz a fertőzés miatti halálozás és kórházi kezelés nem különböztek a két kar között (12).

Ezen eredményeket is tartalmazó metaanalízis SZE-ben és vashiányban szenvedő betegeken a standard terápiához adott iv. vasterápia hatásait vizsgálta a placebo-hoz képest (43–46). *Graham és munkatársai* (44) elemzésében, amely 10 vizsgálatot tartalmazott 3373 beteggel, az iv. vas csökkentette az összes SZE miatti kórházi kezelés és a CV halálozás összetett végpontját (RR: 0,75; 95% CI: 0,61–0,93; $p<0,01$) és az első

SZE hospitalizáció vagy CV halál végpontjait (OR: 0,72; 95% CI: 0,53–0,99; $p=0,04$). Nem volt különbség a CV halálozás (OR: 0,86; 95% CI: 0,70–1,05; $p=0,14$) vagy bármilyen okból bekövetkező halálozás (OR: 0,93; 95% CI: 0,78–1,12; $p=0,47$) tekintetében. Hasonló eredményeket találtak a többi metaanalízisben is (43, 45, 46). A PIVOTAL-vizsgálatban a nagy dózisu, iv. vaskezelés az alacsony dózisu adagolási protokollal összehasonlítva csökkentette az első és visszatérő SZE-események előfordulását a végstádiumú CKD miatt dialízisben részesülő betegeknél (13, 14). A vizsgálatok és közelmúltbeli metaanalízisek alapján (13, 14, 41, 43, 45–49) iv. vaspótlás javasolt a HFrEF-ben vagy HFmrEF-ben szenvedő vashiányos betegeknél a tünetek és az életminőség javítása érdekében, és megfontolható az SZE miatti kórházi kezelés kockázatának csökkentése érdekében (1. táblázat). A vashiányt alacsony transzferinszaturációval (<20%) vagy alacsony szérumferritin-koncentrációval (<100 µg/l) definiálták (12, 41).

Összefoglalás

Az ESC 2023-as, fókuszált SZE-irányelvének frissítése az eredeti ajánlás SZE kezelésére vonatkozó fejezeteinek szükséges változásaival foglalkozik az irányelv 2021-es publikálása óta megjelent randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok eredményei alapján. Az ESC 2021-es SZE-irányelvének következő szakaszaira vonatkozó ajánlásokat frissítették: 1) krónikus SZE: enyhén csökkent ejekciós frakcióval (HFmrEF) és megtartott ejekciós frakcióval járó SZE (HFpEF); 2) akut SZE; 3) társbetegségek és az SZE megelőzése. A fókuszált irányelvfriítés hasznos, a mindennapi klinikai gyakorlatban is használható ajánlásokat fogalmaz meg.

Irodalom

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599–726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- Mullens W, Dauw J, Martens P, et al. Acetazolamide in acute decompensated heart failure with volume overload. *N Engl J Med* 2022; 387: 1185–95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203094>
- Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, et al. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J* 2023; 44: 411–21. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac689>
- Lee DS, Straus SE, Farkouh ME, et al. Trial of an intervention to improve acute heart failure outcomes. *N Engl J Med* 2023; 388: 22–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211680>
- Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022; 387: 1089–98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>
- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in pa-

- tients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023; 388: 117–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 385: 1451–61. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>
- Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med* 2022; 28: 568–74. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1>
- Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 2219–29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>
- Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385: 2252–63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>
- Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet* 2022; 400: 2199–209. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02083-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02083-9)
- Macdougall IC, White C, Anker SD, et al. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2019; 380: 447–58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810742>
- Jhund PS, Petrie MC, Robertson M, et al. Heart failure hospitalization in adults receiving hemodialysis and the effect of intravenous iron therapy. *JACC Heart Fail* 2021; 9: 518–27. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.04.005>
- Perera D, Clayton T, O’Kane PD, et al. Percutaneous revascularization for ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2022; 387: 1351–60. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206606>
- 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: 1938–52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02076-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02076-1)
- Mentz RJ, Anstrom KJ, Eisenstein EL, et al. Effect of torsemide vs. furosemide after discharge on all-cause mortality in patients hospitalized with heart failure: the TRANSFORM-HF randomized clinical trial. *JAMA* 2023; 329: 214–23. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.23924>
- Sorajja P, Whisenant B, Hamid N, et al. Transcatheter repair for patients with tricuspid regurgitation. *N Engl J Med* 2023; 388: 1833–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2300525>
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 2383–92. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2064>
- Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 1217–25. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2249>
- Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Baseline characteristics of patients with HF with mildly reduced and preserved ejection fraction: DELIVER trial. *JACC Heart Fail* 2022; 10: 184–97. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.11.006>
- Vardeny O, Fang JC, Desai AS, et al. Dapagliflozin in heart failure with improved ejection fraction: a prespecified analysis of the DELIVER trial. *Nat Med* 2022; 28: 2504–11. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02102-9>
- Jhund PS, Kondo T, Butt JH, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med* 2022; 28: 1956–64. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01971-4>
- Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of

- five randomised controlled trials. *Lancet* 2022; 400: 757–67.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01429-5)
25. Masip J, Frank Peacock W, Arrigo M, et al. Acute Heart Failure in the 2021 ESC Heart Failure Guidelines: a scientific statement from the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC) of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2022; 11: 173–85. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab122>
26. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Dapagliflozin in patients recently hospitalized with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80: 1302–10. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.021>
27. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med* 2021; 384: 117–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030183>
28. 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: 431–41. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2397>
29. Liu J, Li L, Li S, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 1619–27. <https://doi.org/10.1111/dom.14075>
30. Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, et al. Improving evidence-based care for heart failure in outpatient cardiology practices: primary results of the registry to improve the use of evidence-based heart failure therapies in the outpatient setting (IMPROVE HF). *Circulation* 2010; 122: 585–96. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.934471>
31. Gheorghiu M, Albert NM, Curtis AB, et al. Medication dosing in outpatients with heart failure after implementation of a practice-based performance improvement intervention: findings from IMPROVE HF. *Congest Heart Fail* 2012; 18: 9–17. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2011.00250.x>
32. Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF registry. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 351–66. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.070>
33. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J* 2017; 38: 1883–90. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx026>
34. Filippatos G, Pitt B, Agarwal R, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes with and without heart failure: a prespecified subgroup analysis of the FIDELIO-DKD trial. *Eur J Heart Fail* 2022; 24: 996–1005. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2469>
35. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022; 400: 1788–801. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02074-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02074-8)
36. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011161>
37. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–60. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011303>
38. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* 2022; 45: 3075–90. <https://doi.org/10.2337/dci22-0027>
39. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int* 2019; 95: 1304–17. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.022>
40. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022; 43: 474–84. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>
41. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multi-centre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2020; 396: 1895–904. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32339-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32339-4)
42. Pocock SJ, Rossello X, Owen R, et al. Primary and secondary outcome reporting in randomized trials: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 827–39. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.024>
43. Salah HM, Savarese G, Rosano GMC, et al. Intravenous iron infusion in patients with heart failure: a systematic review and study-level meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2023; 10: 1473–80. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14310>
44. Graham FJ, Pellicori P, Kalra PR, et al. Intravenous iron in patients with heart failure and iron deficiency: an updated meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2023; 25: 528–37. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2810>
45. Vukadinovic D, Abidin A, Emrich I, et al. Efficacy and safety of intravenous iron repletion in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2023; 112: 954–66. <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02207-2>
46. Anker SD, Khan MS, Butler J, et al. Effect of intravenous iron replacement on recurrent heart failure hospitalizations and cardiovascular mortality in patients with heart failure and iron deficiency: a Bayesian meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2023. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2860>
47. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361: 2436–48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908355>
48. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. *Eur Heart J* 2013; 34: 30–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf504>
49. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015; 36: 657–68. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu385>

A cikkhez tartozó supplementum a mellékelt QR-kód segítségével érhető el



Mineralokortikoidreceptor-antagonisták alkalmazása a szívelégtelenség kezelésében: irodalmi áttekintés

Kormányos Árpád, Takács Hedvig, Nagy Viktória,
Sepp Róbert



Szerzői video-összefoglaló és
CH-Live kerekasztal

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai Centrum, Szeged

Levelezési cím:

Dr. Kormányos Árpád, e-mail: kormanyos.arpad@med.u-szeged.hu

A mineralokortikoidreceptor-antagonista (MRA) szerek randomizált klinikai vizsgálatok alapján nagyon hatékony terápiás lehetőségnek bizonyultak a csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben (HFrEF) szenvedő betegek kezelésében. Ezekben a betegekben a jelenlegi bizonyítékok azt mutatják, hogy az MRA-k csökkentik a szívelégtelenségben szenvedő betegek morbiditását és mortalitását. A három nagy, HFrEF-betegeket bevonó vizsgálat (RALES, EPHEBUS, EMPHASIS-HF) eredményei alapján mind a spironolakton, mind az eplerenon bekerült a HFrEF-betegcsoport stratégiai fontosságú gyógyszerei közé, és adásuk I. osztályú indikáció az ESC és az ACC/AHA szívelégtelenség-ajánlása alapján is. Az MRA-k maladaptív remodelációt és fibrózist gátló hatásai kiterjeszthetik az MRA-k klinikai hasznosságát a szélesebb kardiovaszkuláris betegpopulációra, például a tünetmentes HFrEF-betegekre, illetve a HFpEF-betegek bizonyos populációira. Utóbbival kapcsolatban a TOPCAT-vizsgálat igazolta azt, hogy bár a vizsgálat primer végpontja negatív volt, a spironolakton igazoltan csökkentette a szívelégtelenség (SZE) miatti hospitalizációt a mortalitásra gyakorolt negatív hatás nélkül. Remélhetőleg a jövőbeli prospektív tanulmányok eredményei, amelyek a legújabb fejlesztésű, harmadik generációs MRA-kal (finerenon) való vizsgálatokat is magukba foglalják, bővíteni fogják ennek a gyógyszerosztálynak a klinikai indikációit.

Kulcsszavak: mineralokortikoidreceptor-antagonista, szívelégtelenség, spironolakton, eplerenon

The use of mineralocorticoid receptor antagonists in the treatment of heart failure: a literature review

Mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) have proven to be highly effective therapeutic options in the treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) based on randomized clinical trials. Current evidence in these patients clearly indicates that MRAs reduce morbidity and mortality in heart failure patients. Results from the three major trials involving HFrEF patients (RALES, EPHEBUS, EMPHASIS-HF) have led both spironolactone and eplerenone to become pivotal drugs in the management of HFrEF patients, with class I indications according to ESC and ACC/AHA heart failure guidelines. The anti-remodeling and anti-fibrotic effects of MRAs may extend their clinical utility to a broader cardiovascular patient population, such as asymptomatic HFrEF patients and certain populations of HFpEF patients. Regarding the latter, the TOPCAT trial demonstrated that although the primary endpoint of the trial was negative, spironolactone significantly reduced heart failure-related hospitalizations without a detrimental effect on mortality. Hopefully, results from future prospective studies, which include investigations with the latest third-generation MRAs (finerenone), will expand the clinical indications of this drug class.

Keywords: heart failure, MRA, spironolactone, eplerenone

Bevezetés

A szívelégtelenség (SZE) típusos panaszokkal és tünetekkel jellemezhető klinikai szindróma, amelynek hátterében a szív strukturális és/vagy funkcionális rendellenessége áll, amely a szív perctérfogatának csökkenését és/vagy az intrakardiális nyomások emelkedését eredményezi nyugalomban vagy terhelés közben. Az SZE kialakulása számos patofiziológiai folyamat komplex következménye, amelyek közül a neurohumorális rendszer aktivációja az egyik leg meghatározóbb. A mineralokortikoid-receptorok szerepe kiemelkedő fontosságú ebben a folyamatban, amely alapján ezen receptorok gátlása mineralokortikoidreceptor-antagonista (MRA) gyógyszerekkel központi jelentőségűvé vált az SZE kezelésében (1). Ebben a közleményben röviden áttekintjük az MRA-k SZE kezelésében betöltött szerepét, bemutatva a legfontosabb landmark randomizált vizsgálatokat, valamint azok hatásait és korlátait.

Patofiziológiai alapok

Az aldosteron egy mineralokortikoid-hormon, amely angiotenzin II felszabadulására, hyperkalaemiára és corticotropin hatására főként a mellékvesekéreg által termelődik. Ezen út mellett friss bizonyítékok arra utalnak, hogy az aldosteron helyi, extraadrenalis termelése megtörténhet az endothelsejtekből, az ér simaizomsejtjeiben, az érrendszerben és a myocardiumban is (2).

Az aldosteron kötődése a mineralokortikoid-receptorhoz nátrium és víz visszaszívódását eredményezi különböző helyeken, beleértve a nefron distalis tubulusát és gyűjtőcsatornáját, kálium cseréjével, ami növeli az intravaszkuláris folyadékretenciót. Meghatározó szerepe van a nátrium- és folyadékretenció kialakulásában, amelyek felelősek lehetnek a folyadék egyensúly eltolódásának nem kívánt hatásaiért SZE-betegeknél, amely által hypervolaemia és pangás alakul ki. Szívelégtelenségben, különösen a károsodott bal kamrai szisztolés funkcióval járó formában (HFrEF), a keringő volumen fenntartása érdekében aktiválódik a szimpatikus idegrendszer és a renin-angiotenzin-aldosteron rendszer (RAAS), ám ez a neurohormonális aktiváció hosszú távon a szívelégtelenség progressziójához vezet (2, 3).

Az aldosteron a nátriumegyensúlyban betöltött szerepe mellett stimulálja a kardiális (2–4) fibrózist, amely az egyik fő mechanizmus a kardiális remodellációban és a szívelégtelenség progressziójában, továbbá apoptosist indukál, hozzájárul az endothel diszfunkciójához, valamint csökkenti a miokardiális perfúziót, így növelve a kardiovaszkuláris események előfordulását. Kísérleti modellekben a mineralokortikoid-receptor stimulálása növelte a szívben az osteopontin fehérje szintjét, amely felelős a fibrózisért és a következményes diasztolés diszfunkcióért. Ezek mellett az aldosteron számos negatív, nem epithelialis hatást is kifejt, beleértve a pro-

inflammatorikus hatást, az erek stiffnessének fokozódását, a kollagén képződését (2–4).

Mineralokortikoidreceptor-antagonisták

A klinikai gyakorlatban legrégebb óta használatban lévő MRA a spironolakton. A hatóanyag nem szelektív, a májban alakul át aktív metabolittá, plazma-félélettideje 1,4 óra, azonban súlyos, dekompenzált szívelégtelenség állapotában a kifejezett májpangás révén ez akár az ötszörösére is megnőhet. A spironolakton szerkezetileg hasonlít a progeszteronhoz, így kölcsönhatásba léphet a szexuális szteroidreceptorokkal, ami progeszteronhoz hasonló és antiandrogén hatásokat eredményezhet. Ez a kölcsönhatás gyakran okoz gynecomastiát vagy mellfájdalmat, amely körülbelül 10%-ban fordul elő a hosszú távú kezelés alatt álló betegekben (5).

Az eplerenon, egy szelektív aldosteronreceptor-antagonista, amelyet a spironolaktonból származtattak, alacsonyabb affinitással rendelkezik a progeszteron- és androgénreceptorok iránt, így elkerüli a spironolaktonra jellemző hormonális mellékhatásokat. Az eplerenonnak 4–6 órás plazmafelezési ideje van, a májban a citokróm P450 (azon belül az izoenzim CYP3A4) által metabolizálódik, ezáltal az eplerenon plazmaszintjét a CYP3A4-gátlók egyidejű alkalmazása jelentősen megnöveli (ideértve a ketoconazolt, az itraconazolt, a ribavirint és a clarithromycint), míg a CYP3A4-induktorok (például a fenobarbitál) csökkentik azt. CYP3A4-inhibitor gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazás esetén ezért tehát az alkalmazási előírás is napi 25 mg-ban határozza meg a maximális napi dózist (6).

Az MRA-k súlyos mellékhatása a hyperkalaemia lehet. Az aldosteron a receptorhoz való kötődésekor fokozza a kálium kiválasztását a vese distalis kanyarulat csatornáiban és a gyűjtőcsatornáiban. Az aldosteron receptorának blokkolása csökkenti ezt a káliumkiválasztást, ami káliumfelhalmozódáshoz vezet a szervezetben. A súlyos hyperkalaemia a cardiomyocyták membránpotenciáljának destabilizálódásához vezethet, ezáltal a különféle vezetési zavarokhoz és kamrai ritmuszavarokhoz (7). Bár a klinikai vizsgálatok szerint az MRA-val kezelt betegek körülbelül 2–3%-ánál fordul elő súlyos hyperkalaemia, a való életbeli vizsgálatok adatai alapján ez akár a 10%-os arányt is elérheti (5, 8, 9). A súlyos hyperkalaemia kockázatát a rendszeres szérumkálium- és vesefunkció-monitorozással, valamint a kálium-visszatartást előidéző gyógyszerek kerülésével vagy a káliumban gazdag étrend és táplálékkiegészítők fogyasztásának csökkentésével lehet minimalizálni.

A másik jelentős mellékhatáscsoportért a szexuális szteroid-receptorokkal való interakció a felelős. A klinikai vizsgálatokban közölt adatok alapján a spironolaktonnal kezelt férfiak 6,9–10%-ában jelentkezik mellfájdalom és gynecomastia, napi 50 mg-os dózis alkalmazásakor. Általában ezek a hatások megszűnnek a gyógyszer abbahagyása után (5). Emellett a spiono-

1. TÁBLÁZAT. Mineralokortikoidreceptor-antagonistákkal végzett nagy, randomizált klinikai vizsgálatok eredményeit összegző táblázat

Vizsgálat	Gyógyszer	Főbb bevonási kritériumok	Átlagos utánkövési idő (év)	Elsődleges végpontra gyakorolt hatás	Egyéb eredmény
RALES	Spironolakton (n=822) vs. placebo (n=841)	BKEF <35%, NYHA III–IV, és SZE több mint 6 hete	2,0	Bármely okú halálozás csökkentése 30%-kal (35% vs. 46%) (p<0,001)	Kardiológiai okú hospitalizáció csökkent 35%-kal (p<0,001)
EPHESUS	Eplerenon (n=3313) vs. placebo (n=3319)	Akut MI (<2 hét) és BKEF <40% és SZE vagy DM	1,3	Bármely okú halálozás csökkentése 15%-kal (p=0,008) Kombinált KV mortalitás és KV okú hospitalizáció csökkentése 13%-kal (p=0,002)	KV halálozás csökkentése 17%-kal (p=0,005), ezen belül a hirtelen szívhalál rizikójának csökkentése 21%-kal (p=0,03)
EMPHASIS-HF	Eplerenon (n=1364) vs. placebo (n=1373)	NYHA II, BKEF <30% vagy BKEF 30-35%, ha a QRS >130 ms; KV okú hospitalizáció az elmúlt 6 hónapban; vagy BNP ≥250 pg/ml vagy NT-proBNP ≥500 pg/ml férfiakban és ≥750 pg/ml nőkben	1,8	Kombinált KV mortalitás és SZE miatti hospitalizációs ráta csökkent 37%-kal (18% vs. 26%, p<0,001)	Bármely okú halálozás csökkent 24%-kal (p=0,008) és KV halálozás csökkent 24%-kal (p=0,01). SZE miatti hospitalizáció csökkent 42%-kal (p<0,001)
Aldo-DHF	Spironolakton vs. placebo	BKEF >50%, NYHA II–III, maximális VO ₂ <25 ml/perc/kg, echokardiográfiával igazolt diasztolés diszfunkció vagy PF, életkor ≥50 év	1,0	E/e' csökkenése 1,5-del (p<0,001) Maximális VO ₂ nem változott (p=0,81)	Nem volt szignifikáns javulás a tünetekben vagy életminőségben
TOPCAT	Spironolakton vs. placebo	BKEF >45%, >1 SZE-tünet, >1 SZE okú hospitalizáció 12 hónapon belül, vagy BNP >100 pg/ml vagy NT-proBNP ≥360 pg/ml, életkor >50 év	3,3	Nem volt különbség a kombinált KV okú halálozás, abortált szívmegállás és SZE okú hospitalizáció végpontjában (19% vs. 20%; p=0,14)	Szignifikáns mértékben csökkent az SZE okú hospitalizáció 17%-kal (p=0,042)

Rövidítések: BK: bal kamra; EF: ejekciós frakció; SZE: szívelégtelenség; KV: kardiovaszkuláris; MI: miokardiális infarktusz; DM: diabetes mellitus; PF: pitvarfibrilláció

lakton csökkentheti a tesztoszteronszintet, ami merevedési zavarokat okozhat a férfiaknál, és – a szer enyhe progeszteronszerű hatásával együttesen – menstruációs rendellenességeket a nőknél, ami hozzájárulhat a gyógyszeres kezelés elhagyásához (10). Ezzel szemben az eplerenon sokkal alacsonyabb affinitással (100-1000-szer) kötődik a tesztoszteron- és a progeszteronreceptorokhoz, mint a spironolakton, ami kevesebb és enyhébb szexuális mellékhatásokat eredményez, a placebótól nem különböző mértékben (8).

Klinikai vizsgálatok csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben

Az aldosteron szignifikáns szerepet játszik a kardiális remodellációban bal kamrai diszfunkció esetén. Az MRA-k alkalmazása képes enyhíteni ezeket a maladaptív hatásokat csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben (HFrEF). Több nagy, randomizált kontrollált vizsgálat (RCT) tanulmányozta az aldosteronantagonisták hatékonyságát HFrEF-ben szenvedő betegeknél. Ezek a vizsgálatok következetesen a mortalitás és kardiovaszkuláris morbiditás csökkenését mutatták ki,

valamint javulást jeleztek mind a szisztolés, mind a diasztolés funkcióban (5, 8, 11).

Három nagy RCT igazolta az MRA-k jótékony hatását csökkent ejekciós frakciójú SZE esetén: a RALES, az EPHESUS és az EMPHASIS-HF.

RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study)

A RALES-vizsgálat a spironolakton hatását összesen 1663, súlyos szívelégtelenségben (NYHA III. és IV. funkcionális osztály) szenvedő betegnél vizsgálta, akik csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval rendelkeztek (EF ≤35%), és az SZE standard kezelését kapták. A betegeket véletlenszerűen osztották két csoportra, akik vagy spironolakton (napi 25–50 mg, átlagos napi dózis 26 mg) vagy placebót kaptak a 24 hónapos átlagos követési időszak alatt. A primer végpont a bármely okú halálozás volt. A spironolaktonnal kezelt betegeknél szignifikánsan alacsonyabb volt a bármely okból bekövetkezett halálozás kockázata, összehasonlítva a placebóval (35% vs. 46%; RR: 0,70; CI: 0,60–0,82; p<0,001). A spironolakton továbbá csökkentette az okspecifikus halálozást is: a hirtelen halál 29%-kal, a progresszív szívelégtelenség miatti halál pedig 36%-kal csökkent.

2. TÁBLÁZAT. Mineralokortikoidreceptor-antagonista gyógyszerekkel kapcsolatos nemzetközi ajánlásokat összegző táblázat

Ajánlások	Osztály	ESZ
Az ESC 2021-es SZE-ajánlása		
HFrEF		
HFrEF-ben szenvedő betegek számára MRA alkalmazása javasolt a szívelégtelenség miatti kórházi kezelések és a halálozás kockázatának csökkentése érdekében.	I	A
HFmrEF		
HFmrEF-ben szenvedő betegek számára MRA alkalmazása megfontolandó a szívelégtelenség miatti kórházi kezelések és a halálozás kockázatának csökkentése érdekében	IIb	C
Az AHA/ACC/HFSA 2022-es SZE-ajánlása		
HFrEF		
HFrEF-ben szenvedő, NYHA II–IV funkcionális stádiumba eső betegek számára MRA (spironolakton vagy eplerenon) alkalmazása javasolt a morbiditás és a mortalitás csökkentése érdekében, ha az eGFR >30 ml/perc/1,73 m ² , és a szérumszintje <5,0 mEq/l. A kálium, a vesefunkció és a diuretikumdózis gondos ellenőrzése szükséges a gyógyszer indításakor, majd ezt követően is a hyperkalaemia és a veseelégtelenség kockázatának csökkentése érdekében.	1	A
MRA-t szedő betegeknél a gyógyszer leállítása szükséges, amennyiben a szérumszintjét nem lehet 5,5 mEq/l alá csökkenteni az életet veszélyeztető hyperkalaemia elkerülése céljából.	3	B-NR
HFmrEF		
Az aktuális vagy korábban tünetes HFmrEF- (BKEF, 41–49%) betegek között az evidencia alapján ajánlott béta-blokkolók használata HFrEF esetén, ARNi, ACE-gátló vagy ARB, valamint MRA-k megfontolandóak a szívelégtelenség miatti kórházi kezelés és a kardiovaszkuláris halálozás kockázatának csökkentése érdekében, különösen azoknál a betegeknél, akiknél a BKEF az alsó határon van ebben a spektrumban.	2b	B-NR
HFpEF		
Szelektált HFpEF-betegeknél MRA-k alkalmazása megfontolandó a kórházi kezelések kockázatának csökkentése érdekében, különösen azoknál a betegeknél, akiknél a BKEF az alsó határon van ebben a spektrumban.	2b	B-R
<i>Rövidítések:</i> ESZ: evidenciaszint; HFrEF: csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség; HFmrEF: enyhén csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség; HFpEF: megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség; B-R: randomizált; B-NR: nem randomizált; BKEF: bal kamrai ejekciós frakció		

A kezelt csoportban a szívelégtelenség progressziója miatti hospitalizáció 35%-kal alacsonyabb volt. Emellett az aktív karon lévő betegeknél jelentős javulás mutatkozott a NYHA szerinti funkcionális stádiumban. A spironolakton biztonságossága elfogadható volt: a spironolaktonkezelésben részesülő betegek medián káliumkoncentrációja 0,3 mEq/l-rel emelkedett, de a súlyos hyperkalaemia előfordulása (szérumszint ≥ 6 mEq/l) a kezelési csoportban mindössze 2% volt, és nem különbözött szignifikánsan a placebo-csoporttól ($p=0,42$) (5). Egy post hoc analízis kimutatta, hogy az ebben a tanulmányban részt vevő afroamerikai (AA) betegek alacsonyabb arányban hyperkalaemiát, és magasabb arányban hypokalaemiát mutattak spironolaktonkezelés mellett, összehasonlítva a nem AA betegeknél, és úgy tűnik, hogy kevesebb klinikai előnyt élveztek. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy a mineralokortikoidreceptor-antagonisták biztonságossága és hatékonysága eltérhet rasszok szerint (12). Az aldosteronhatás jellegét tekintve profibrotikus, de a spironolakton ellensúlyozhatja ezt a hatást. A RALES-vizsgálat egy kis elemszámú alvizsgálatában a magas dóziszú spironolakton jelentősen csökkentette a Type III Pro-Collagen Peptid (PIIINP) szérumszintjét HFrEF-betegeknél. Ezen eredmények azt mutatják, hogy még alacsony dóziszú spironolakton is csökkenti több kollagénmarker szintjét, és javítja a túlélést. Az aldosteron kollagénfelhalmozó-

dáshoz vezet, amit a spironolakton gátol, különösen a magas PIIINP-szintű betegeknél (13).

EPHESUS (Eplerenone Post-myocardial infarction Heart failure Efficacy and Survival Study)

Az EPHESUS-vizsgálat az aldosteronreceptor-antagonista előnyeit a miokardiális infarktus (MI) után kialakuló szívelégtelenségben, csökkent ejekciós frakciójú (<40%-os EF) betegek esetében mutatta ki. A betegeket ($n=6642$) olyanok közül választották ki, akik MI után bal kamrai diszfunkcióval és az SZE klinikai evidenciájával bírtak, vagy a bal kamrai diszfunkció mellett diabétesszel rendelkeztek, vagy randomizálták őket 4 hetes eplerenon- (25 mg/nap) vagy placebokezelésre, amely után az eplerenon dózist legfeljebb 50 mg/napra emelték. A betegeket átlagosan 16 hónapon keresztül követték. Az EPHESUS-vizsgálatban a kezelt betegeknél az eplerenon 15%-kal csökkentette a bármely okból bekövetkező halálozást (HR: 0,85; 95% CI: 0,75–0,96; $p=0,008$), míg 13%-kal a kardiovaszkuláris halálozás/hospitalizáció rizikóját (HR: 0,87; 95% CI: 0,79–0,95; $p=0,002$) a placebo-csoportéhoz képest. A szekunder végpontok közül az eplerenon csökkentette a kardiovaszkuláris okú halálozás relatív rizikóját 17%-kal (HR: 0,83; 95% CI: 0,72–0,94; $p=0,005$), a kardiovaszkuláris halálokok közül pedig a hirtelen szívha-

lál bekövetkeztének kockázatát szintén szignifikánsan csökkentette 21%-kal (HR: 0,79; 95% CI: 0,64–0,97; $p=0,03$). Súlyos hyperkalaemia (≥ 6 mEq/l) gyakrabban fordult elő az eplerenon csoportban, azonban a gyógyszerelhagyás mértéke hasonló volt mindkét csoportban (4,5% vs. 4,4%). Az EPHEUS-vizsgálatban az eplerenonkezelés túlélési előnye már 30 nappal a kezelés megkezdése után látható volt (11). Egy hasonló tanulmányban, amely az MRA-terápia hatását vizsgálta az MI utáni balkamra-remodellációban, az első akut anterior MI után újraélesztett betegekben azt találták, hogy a spironolakton és az ACE-gátlók kombinációja jobban megakadályozta az MI utáni remodellációt, mint az ACE-gátlók egyedül (14). Ezek az eredmények összhangban vannak azokkal az adatokkal, amelyek szerint az akut ST-elevációval járó miokardiális infarktus miatt kórházi kezelés során a plazmában észlelt magas aldoszteronszintek független prognosztikai prediktornak bizonyultak a jövőbeni szívelégtelenség, a kamrai ritmuszavar és a szívhalál szempontjából (15).

EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure)

Míg a RALES-vizsgálat csak a III. és a IV. NYHA-osztályú szívelégtelenségben szenvedő betegeket vizsgálta, az EMPHASIS-HF-vizsgálat adatai azt sugallják, hogy az enyhébb szívelégtelenségben szenvedő betegek is jelentős mértékben profitálnak az aldoszteronreceptor-antagonistával végzett terápiából. A tanulmányba 2737, II. NYHA-osztályú csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben szenvedő beteget vontak be, akik bal kamrai ejekciós frakciója $\leq 35\%$ volt, és véletlenszerűen eplerenont (legfeljebb napi 50 mg) vagy placebót kaptak. Az eplerenon hozzáadása az optimális terápiához csökkentette a kardiovaszkuláris halálozás vagy az SZE miatti hospitalizáció kockázatát (18,3% vs. 25,9%, HR: 0,63; CI: 0,54–0,74; $p<0,001$). Az eplerenonterápia előnyeit több másodlagos végpontban is megfigyelték, beleértve a bármely okból bekövetkezett halálozást (HR: 0,76; CI: 0,62–0,93; $p=0,008$) (8). A hospitalizációra összpontosítva az EMPHASIS-HF-adatok post hoc elemzése azt sugallták, hogy az enyhe SZE-ben szenvedő betegek csoportjában, akiket eplerenonnal kezeltek, szignifikánsan kevesebb volt az SZE miatti hospitalizáció, különösen az első év során. Ezenkívül az eplerenon csökkentette a második, és a későbbi SZE miatti hospitalizációk valószínűségét is (16). Az EMPHASIS-HF-vizsgálatban a leggyakoribb mellékhatás a hyperkalaemia volt, de a súlyos hyperkalaemia incidenciája (amelyet szérumkálium >6 mEq/l-ben határoztak meg) nem különbözött az eplerenont és a placebót kapó betegek között (2,5 vs. 1,9%; $p=0,29$). A szexuális mellékhatások (például gynecomastia) $<1\%$ -ban fordultak elő az eplerenont kapó betegekben, ami az eplerenon szelektivitását mutatja. Az EMPHASIS-HF egy post hoc elemzése azt is megerősítette, hogy az

eplerenonterápia előnyei még azokban a betegcsoportokban is megfigyelhetők, amelyekben nagy dózisú standard bázisterápiát (ACE-gátlókat vagy angiotenzinreceptor-blokkolókat, béta-blokkolókat vagy mindkét gyógyszer csoportot) kaptak a résztvevők (17). Végül, egy másik post hoc elemzésben az EMPHASIS-HF-tanulmányban részt vevő alanyokat három kockázati kategóriába sorolták független, multivariáns analízissel azonosított kockázati tényezők alapján: életkor, nem, szisztolés vérnyomás, becsült glomeruláris filtrációs ráta, diabétesz, testtömegindex, hemoglobinszint, korábbi SZE, korábbi MI és kamrai ritmuszavar. Az elsődleges végpont aránya (100 betegév alatt) az alacsony, közepes és magas kockázatú csoportban 7,6%, 19,0% és 39,4% volt. Az eplerenont kapó betegek között ezek az arányok 5,6%, 12,2% és 24,2% voltak, tehát az eplerenon minden kockázati kategóriában előnyös volt. A kezelésből származó előny a legnagyobb volt a legmagasabb kockázatú csoportban (18).

Klinikai vizsgálatok megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenségben

Az aldoszteronantagonistáknak a csökkent ejekciós frakcióval rendelkező betegeknél mutatott nyilvánvaló előnyeit figyelembe véve fontos kérdésként merül fel, hogy az MRA-knak van-e szerepük a megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFpEF) rendelkező betegek esetében, ahol együttesen van jelen a megtartott bal kamrai ejekciós frakció, valamint a diasztolés diszfunkció. A rendelkezésre álló adatok alapján a HFpEF-ben szenvedő betegek mortalitása valamivel alacsonyabb, mint a HFrEF-betegeké, azonban abszolút mortalitásuk még mindig magas (azaz évente 12-13%), ami nyilvánvalóvá teszi, hogy szükség van olyan terápiákra, amelyek javíthatják a prognózist (19). Jelen tudásunk szerint az SGLT2-gátlók hatástani csoportjába tartozó empagliflozin és dapagliflozin hatóanyagok esetében ismert a jótékony hatásuk HFpEF esetében nagy RCT-k alapján (20). HFpEF esetében a patomechanizmus részleteiben nem ismert, de a jelenlegi tudásunk szerint szerepe van benne a kamrafalmerevség megnövekedésének, amelyet a fokozott extracelluláris kollagénlerakódás és a myocyták citoskeletális fehérjékben bekövetkezett változásai hoznak létre (21). Az aktív myocardiumrelaxáció károsodik a megváltozott myocyták-kalciumháztartás és a miokardiális energiarezerv csökkenése miatt (2). Az aortacompliance csökkenése miatt károsodik a ventriculovaszkuláris coupling, továbbá a fokozott neurohumorális aktivitás miatt só- és vízretenció alakul ki (22). Mivel az aldoszteron számos ilyen mechanizmusban vesz részt, az MRA-k hasznosak lehetnek a HFpEF patológiás változásainak megelőzésében.

Az aldoszteronblokkád ismereteink szerint javítja a kamrafal relaxációját jellemző echokardiográfiás paramétereket azoknál a betegeknél, akiknél fokozott bal kamrai

telődési mintázatot igazoltak és paroxysmalis dyspnoéban szenvednek (23). Egy metaanalízis továbbá kimutatta, hogy az MRA-kezelés előnyösen befolyásolta a korai mitrális beáramlást (E-hullám) és az E-hullám decelerációs idejét (24). Ezek az előnyök függetlenek lehetnek a gyógyszerek antihipertenzív hatásaitól, ahogy azt egy tanulmány is kimutatta magas vérnyomásban szenvedő betegeknél HFpEF-fel, ahol a spironolakton-kezelés javította a bal kamrai relaxációt és a bal kamrai telődés mintázatát függetlenül a vérnyomás változásaitól (25). Az Aldo-DHF-vizsgálatban, amelyben 422 HFpEF-beteg vett részt, a spironolaktonnak a diasztolés funkcióra gyakorolt előnyeit mutatták ki (26). A páciensek vagy spironolakton- vagy placebokezelést kaptak 12 hónapig, a két fő végpont a diasztolés funkció javulása és a maximális terhelési kapacitás változása volt. Habár a spironolakton javította a diasztolés funkciót, nem növelte a terhelési kapacitást, és nem javította szignifikánsan a tüneteket, felvetve a kérdést a bal kamrai relaxáció mint helyettesítő végpont klinikai relevanciáját a HFpEF-betegcsoportban.

Ezek alapján tervezték meg a direktben HFpEF-populációt célzó TOPCAT-vizsgálatot, amely jelenleg az egyetlen nagy betegszámmal rendelkező RCT a hatóanyagcsoporttal ebben a betegpopulációban.

TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist)

A TOPCAT-vizsgálat, amely a legnagyobb RCT vizsgálat az MRA-terápiával kapcsolatban HFpEF-ben, 3445 páciens részvételével zajlott, akikben a bal kamrai ejekciós frakció >45% volt, és anamnéziséjükben legalább egy SZE-tünet vagy SZE miatti hospitalizáció szerepelt 1 éven belül vagy BNP/NT-proBNP értékük a normál határérték felett volt (27). Annak ellenére, hogy nem sikerült kimutatni a kardiovaszkuláris halálozást, az SZE miatti hospitalizáció vagy az abortált szívhalál elsődleges, kompozit végpontjának csökkenését (18,6% vs. 20,4%, HR: 0,89; 95% CI: 0,77–1,04; p=0,14), a spironolakton kisebb mértékben csökkentette az SZE miatti hospitalizáció arányát a placebohoz képest (12,0% vs. 14,2%, HR: 0,83; 95% CI: 0,69–0,99; p=0,042). Ugyanakkor a spironolakton magasabb arányban okozott hyperkalaemiát és veseelégtelenséget (18,7% vs. 9,1%; p<0,001) (28). Bár az általános eredmények negatívak voltak, a spironolakton volt az első hatóanyag, amely igazoltan csökkentette az SZE miatti hospitalizációt a mortalitásra gyakorolt negatív hatás nélkül. Egy utólagos elemzés a nyugati régiókban, jórészt az emelkedett NT-proBNP-szint alapján beválogatott betegek körében igazolta a spironolakton potenciális hatékonyságát a primer végpont csökkentésében is. A post hoc elemzés az amerikai kontinensen randomizált betegekben a primer végpont vonatkozásában is hatékonyságot mutatott (HR: 0,83), szemben az Oroszország–Grúziában bevont betegekkel szemben (HR: 1,10). A post hoc

elemzéseknek vannak korlátaik, de azt sugallják, hogy bizonyos alcsoportokban itt is kimutatható az MRA-kezelés hatásossága tünetekkel járó HFpEF-ben (BKEF >45%, emelkedett BNP-szint vagy SZE miatti hospitalizáció 1 éven belül, eGFR >30 ml/perc/1,73 m², kreatinin <2,5 mg/dl és kálium <5,0 mEq/l) (29, 30).

Klinikai vizsgálatok enyhén csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben

Nincsenek prospektív RCT-k kifejezetten enyhén csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben (HFmrEF) szenvedő betegek számára (BKEF, 41–49%). A HFmrEF-re vonatkozó összes adat korábbi HFpEF-vizsgálatokból származó elemzések post hoc vizsgálatából vagy részhalmazából származik, olyan betegekkel, akik jelenleg HFmrEF besorolásúak. A BKEF egy spektrum, és úgy tűnik, hogy a 41% és 49% közötti BKEF-fel rendelkező betegek hasonlóan reagálnak a gyógyszeres terápiákra, mint a HFrEF-ben szenvedő betegek (31).

A TOPCAT-vizsgálat 520 betegből álló alcsoportjában (BKEF 44 és 49% között) a BKEF alsó spektrumában lévő betegek esetében alacsonyabb gyakorisággal fordult elő az elsődleges végpont (kardiovaszkuláris halálozás, SZE miatti hospitalizáció vagy újraélesztett hirtelen szívhalál), amelynek hátterében elsődlegesen a spironolakton kardiovaszkuláris okú halálra gyakorolt jótékony hatása sejthető. Továbbá a spironolakton potenciális előnye az elsődleges kimenetel és az SZE miatti hospitalizáció tekintetében a BKEF-spektrum alsó végéhez tartozó betegeknél volt a legnagyobb, és ez a kapcsolat főként a férfiak esetén volt szembetűnőbb (32). A fentiek alapján az ESC és az ACC/AHA IIb indikációval javasolja az MRA-k alkalmazását HFmrEF-ben.

Spironolakton vs. eplerenon

A két hatóanyag direkt összehasonlítása nagy RCT-ben nem történt meg, kisebb esetszámú vizsgálatok vagy való életbeli adatok állnak rendelkezésünkre, de ezek is igen korlátozott számban.

Egy friss vizsgálat a spironolakton és az eplerenon hatékonyságát vetette össze krónikus HFrEF-betegcsoportban. Vizsgálták a két hatóanyag bal kamrai ejekciós frakcióra gyakorolt hatását, valamint az SZE miatti hospitalizációra, mortalitásra és funkcionális stádiumra kifejtett hatását is. 142 HFrEF-beteget vontak be, 1:1 arányban két illesztett csoportot hoztak létre, amelyben az egyik csoport spironolaktont, a másik csoport pedig eplerenont kapott az SZE további bázisszerei mellé. Az eplerenont szedő csoport betegei szignifikánsan alacsonyabb kardiovaszkuláris mortalitást mutattak (HR: 0,53; 95% CI: 0,34–0,82; p=0,007) és a bármely

okú halálozásuk is alacsonyabb volt (HR: 0,64; 95% CI: 0,44–0,93; $p=0,022$) a spironolaktont szedő betegekhez képest. A statisztikai elemzés nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között a primer kompozit végpont kockázatát illetően, amely a kardiovaszkuláris halál vagy SZE miatti hospitalizáció volt (HR: 0,95; 95% CI: 0,73–1,27; $p=0,675$). Az eplerenont szedő csoportban a bal kamrai végszisztolés térfogat és átmérő csökkenése szignifikáns volt a spironolaktoncsoportban tapasztalt javuláshoz képest, tovább a globális longitudinális strain javulása is kedvezőbb volt az eplerenoncsoportban (33).

Egy dán országos kohorszvizsgálatban is összevetették a két hatóanyagot, amely a 2016–2020 között felfedezett, új HFrEF-betegeket követte MRA-inicializálás után. A kompozit végpont 2 évnél meghatározott bármely okú halálozás és SZE miatti hospitalizáció volt. Összesen 7479 beteget vontak be; 653 (9%) eplerenont, és 6840 (91%) spironolaktont szedett. Az eplerenoncsoportban a betegek fiatalabbak voltak (a medián életkor 65 vs. 69 év, $p<0,001$), és gyakrabban voltak férfiak (91% vs. 68%; $p<0,001$). A spironolaktonhoz viszonyítva nem volt különbség az összhála-lozás és az SZE miatti hospitalizáció kompozit kockázatában (HR: 1,02; 95% CI: 0,82–1,27), az összhála-lozásban (HR: 0,93; 95% CI: 0,67–1,30), vagy az SZE miatti hospitalizációban (HR: 1,10; 95% CI: 0,84–1,42). A kezelés abbahagyása 34% volt az eplerenoncsoportban, és 53% a spironolaktoncsoportban ($p<0,001$). A napi adag >25 mg volt 230 betegnél (37%) az eplerenoncsoportban, és 771 betegnél (12%) a spironolaktoncsoportban 12 hónap után ($p<0,001$). Az eredmények alapján elmondható, hogy az eplerenonszedés magasabb tolerálható napi dózissal és magasabb adherenciával járt együtt (34).

Következtetések

Az aldosteronreceptor-antagonista szerek randomizált klinikai vizsgálatok alapján nagyon hatékony terápiás lehetőségnek bizonyultak a HFrEF-betegek kezelésében, már a II. NYHA-stádiumtól. Ezekben a betegekben a jelenlegi bizonyítékok azt mutatják, hogy az MRA-k csökkentik az SZE-ben szenvedő betegek morbiditását és mortalitását. A három nagy vizsgálat eredményei alapján mind a spironolakton, mind az eplerenon bekerült a HFrEF-betegcsoport stratégiai fontosságú gyógyszerei közé, és adásuk I. osztályú indikáció az ESC és az AHA szívelégtelenség-ajánlása alapján is (1, 35). Az irányelvek figyelmeztetnek arra, hogy bár a klinikai vizsgálatokban a hyperkalaemia és a veseelégtelenség ritka volt, gyakrabban előfordulhatnak a mindennapi klinikai gyakorlatban, különösen az idősebb korosztályban. Ezért az MRA-k használatának fontos korlátja a károsodott vesefunkció esetén való alkalmazás.

Az MRA-knak számos hatásuk van, amelyek megakadályozzák a maladaptív remodelációt és fibrózist. Ezek a hatások potenciálisan kiterjeszthetik az MRA-k klinikai hasznosságát a szélesebb kardiovaszkuláris betegpopulációra, például a tünetmentes HFrEF-betegre (36), a HFpEF-betegek bizonyos populációira és a malignus kamrai ritmuszavar kockázatának kitett betegekre (37). Eddig a randomizált klinikai vizsgálatok a potenciális betegpopuláció tekintetében csak a jéghegy csúcsát vizsgálták. Remélhetőleg a jövőbeli prospektív tanulmányok eredményei – amelyek a legújabb fejlesztésű, harmadik generációs MRA-kal (finerenon) való vizsgálatokat is magukba foglalják – bővíteni fogják ennek a gyógyszerosztálynak a klinikai indikációit.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését. Az összefoglaló közlemény megállapításai a legújabb nemzetközi irányelveken, tanulmányokon alapulnak.

Irodalom

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(1): 4–131. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2333>
2. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345(23): 1689–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMra000050>
3. Brown NJ. Eplerenone: cardiovascular protection. *Circulation* 2003; 107(19): 2512–8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000071081.35693.9A>
4. Mohammed SF, Ohtani T, Korinek J, Lam CS, Larsen K, Simari RD, et al. Mineralocorticoid accelerates transition to heart failure with preserved ejection fraction via "nongenomic effects". *Circulation* 2010; 122(4): 370–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.915215>
5. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341(10): 709–17. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411001>
6. Vizzardi E, Regazzoni V, Caretta G, Gavazzoni M, Sciatti E, Bonadei I, et al. Mineralocorticoid receptor antagonist in heart failure: Past, present and future perspectives. *Int J Cardiol Heart Vessel* 2014; 3: 6–14. <https://doi.org/10.1016/j.ijchv.2014.03.005>
7. Cittadini A, Monti MG, Isgaard J, Casaburi C, Stromer H, Di Gianni A, et al. Aldosterone receptor blockade improves left ventricular remodeling and increases ventricular fibrillation threshold in experimental heart failure. *Cardiovasc Res* 2003; 58(3): 555–64. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(03\)00251-7](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(03)00251-7)
8. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364(1): 11–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009492>
9. Schafer A, Fracarrolo D, Hildemann SK, Tas P, Ertl G, Bauer-sachs J. Addition of the selective aldosterone receptor antagonist

- eplerenone to ACE inhibition in heart failure: effect on endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res* 2003; 58(3): 655–62. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(03\)00333-x](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(03)00333-x)
10. Brilla CG. Aldosterone and myocardial fibrosis in heart failure. *Herz* 2000; 25(3): 299–306. <https://doi.org/10.1007/s000590050024>
11. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348(14): 1309–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030207>
12. Vardeny O, Cavallari LH, Claggett B, Desai AS, Anand I, Rossignol P, et al. Race influences the safety and efficacy of spironolactone in severe heart failure. *Circ Heart Fail* 2013; 6(5): 970–6. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000530>
13. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Rales Investigators. Circulation* 2000; 102(22): 2700–6. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.22.2700>
14. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, Tsutsui T, Ishii C, Ohno K, et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107(20): 2559–65. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000068340.96506.0F>
15. Palmer BR, Pilbrow AP, Frampton CM, Yandle TG, Skelton L, Nicholls MG, et al. Plasma aldosterone levels during hospitalization are predictive of survival post-myocardial infarction. *Eur Heart J* 2008; 29(20): 2489–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn383>
16. Rogers JK, McMurray JJ, Pocock SJ, Zannad F, Krum H, van Veldhuisen DJ, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms: analysis of repeat hospitalizations. *Circulation* 2012; 126(19): 2317–23. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.110536>
17. Krum H, Shi H, Pitt B, McMurray J, Swedberg K, van Veldhuisen DJ, et al. Clinical benefit of eplerenone in patients with mild symptoms of systolic heart failure already receiving optimal best practice background drug therapy: analysis of the EMPHASIS-HF study. *Circ Heart Fail* 2013; 6(4): 711–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000173>
18. Collier TJ, Pocock SJ, McMurray JJ, Zannad F, Krum H, van Veldhuisen DJ, et al. The impact of eplerenone at different levels of risk in patients with systolic heart failure and mild symptoms: insight from a novel risk score for prognosis derived from the EMPHASIS-HF trial. *Eur Heart J* 2013; 34(36): 2823–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf247>
19. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart F. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012; 33(14): 1750–7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf254>
20. Jaiswal A, Jaiswal V, Ang SP, Hanif M, Vadhera A, Agrawal V, et al. SGLT2 inhibitors among patients with heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102(39): e34693. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034693>
21. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011; 32(6): 670–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq426>
22. Desai AS, Mitchell GF, Fang JC, Creager MA. Central aortic stiffness is increased in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Card Fail* 2009; 15(8): 658–64. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.03.006>
23. Mottram PM, Haluska B, Leano R, Cowley D, Stowasser M, Marwick TH. Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure. *Circulation* 2004; 110(5): 558–65. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000138680.89536.A9>
24. Li X, Qi Y, Li Y, Zhang S, Guo S, Chu S, et al. Impact of mineralocorticoid receptor antagonists on changes in cardiac structure and function of left ventricular dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ Heart Fail* 2013; 6(2): 156–65. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000074>
25. Grandi AM, Imperiale D, Santillo R, Barlocco E, Bertolini A, Guasti L, et al. Aldosterone antagonist improves diastolic function in essential hypertension. *Hypertension* 2002; 40(5): 647–52. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000036399.80194.d8>
26. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309(8): 781–91. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.905>
27. Shah SJ, Heitner JF, Sweitzer NK, Anand IS, Kim HY, Harty B, et al. Baseline characteristics of patients in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial. *Circ Heart Fail* 2013; 6(2): 184–92. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.972794>
28. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370(15): 1383–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313731>
29. Aldo-Antagonist Falls Short but Impresses in Preserved-EF Heart Failure: TOPCAT. *Medscape*. Medscape2013.
30. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation* 2015; 131(1): 34–42. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255>
31. Koufou EE, Arfaras-Melainis A, Rawal S, Kalogeropoulos AP. Treatment of Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction: What Is the Evidence. *J Clin Med* 2021; 10(2): 203. <https://doi.org/10.3390/jcm10020203>
32. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2016; 37(5): 455–62. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv464>
33. Naser N, Durak-Nalbantac A, Sabanovic-Bajramovic N, Karic A. The Effectiveness of Eplerenone vs Spironolactone on Left Ventricular Systolic Function, Hospitalization and Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure-HFrEF. *Med Arch* 2023; 77(2): 105–11. <https://doi.org/10.5455/medarh.2023.77.105-111>
34. Larsson JE, Denholt CS, Thune JJ, Raja AA, Fosbol E, Schou M, et al. Initiation of eplerenone or spironolactone, treatment adherence, and associated outcomes in patients with new-onset heart failure with reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2023; 9(6): 546–52. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvad045>
35. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145(18): e895–e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>
36. Vizzardi E, Nodari S, Caretta G, D'Aloia A, Pezzali N, Faden G, et al. Effects of spironolactone on long-term mortality and morbidity in patients with heart failure and mild or no symptoms. *Am J Med Sci* 2014; 347(4): 271–6. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31829dd6b1>
37. Pitt B, White H, Nicolau J, Martinez F, Gheorghide M, Aschermann M, et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(3): 425–31. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.04.038>

Tiazid és kacsdiuretikumok kombinált alkalmazása akut szívelégtelenségben

Fekete Krisztina, Halmosi Róbert, Habon Tamás

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika,
Kardiológiai Tanszék, Pécs



Szerzői video-összefoglaló

Levelezési cím:

Dr. Fekete Krisztina, Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Tanszék,
7624 Pécs, Ifjúság út 13. E-mail: fekete.krisztina@pte.hu

Az akut szívelégtelenség egy súlyos, magas mortalitású kórkép, amelyet az idős populációban a nem tervezett hospitalizációk leggyakoribb okaként tartanak számon. Az esetek kb. 90%-ában pangásos tünettannal jelentkeznek, amelynek kezelésében elsősorban kacsdiuretikumokat alkalmazunk. Komoly problémát jelent azonban, hogy az esetek egy részében a kacsdiuretikumokkal szemben rezisztencia alakul ki. Ezen esetekben az alkalmazott vízhajtókezelés ellenére nem megfelelő az ürülő vizelet mennyisége. A diuretikumrezisztencia mellett, hogy hosszabb hospitalizációs időt és nem megfelelő ütemben javuló, pangásos tünettant eredményez, bizonyítottan rosszabb prognózist jelent, mint a megfelelően kialakuló diuretikus válasz. Így a rezisztencia áttörése fontos probléma, amelyre egyéb támadásponton ható vízhajtók hozzáadása jelenthet megoldást. Közülük a legszélesebb körben vizsgáltak a tiazid típusú és tiazidszerű diuretikumok. Ezek, bár korábbi kutatási eredmények alapján hatékonyak lehetnek a rezisztencia kezelésében, korai mellékhatásprofiljuk jelentősen befolyásolhatja a betegek túlélését, így ez idáig kombinált alkalmazásuk nem terjedt el széles körben. A témában nemrégiben megjelent CLOROTIC trial azonban új, ígéretes eredményeket szolgáltatott a kérdéskörben, így összefoglaló közleményünkben ezek tükrében vizsgáljuk a tiazidok lehetséges alkalmazását az akut szívelégtelen populációban kacsdiuretikumrezisztencia fennállása esetén.

Kulcsszavak: tiazidok, kacsdiuretikumok, akut szívelégtelenség, diuretikumrezisztencia

Combination of thiazide and loop diuretics for the treatment of acute heart failure

Acute heart failure (AHF) is a serious condition with a high mortality rate. It is considered as the most common cause of unplanned hospitalizations in the elderly population. In 90% of all cases AHF presents with congestive symptoms, thus mostly treated with loop diuretics. However, in some cases resistance to loop diuretics develops, causing a major problem. In these cases, despite diuretic treatment, urinary output remains inadequate. Resistance, apart from leading to longer hospitalization and inadequate improvement of congestion, has been shown to be responsible for a worse prognosis compared to properly established diuretic response. Thus, managing resistance is important for which the addition of other diuretics (acting at other targets) may be a solution. The most widely studied of these are thiazide diuretics. Although, previous research suggests that thiazides may be effective in treating diuretic resistance, their early side effects can significantly affect patient survival, therefore their use in combination has not yet been widely adopted. However, the recent CLOROTIC trial has provided promising results on this issue. In our review, we are investigating the use of thiazides in the acute heart failure population in the presence of loop diuretic resistance in the light of these new results.

Keywords: thiazides, loop diuretics, acute heart failure, diuretic resistance

A szívelégtelenség és jelentősége

A szívelégtelenség egy jelentős népegészségügyi probléma, amely világszerte több mint 60 millió embert érint (1), prevalenciája 1-2% körülire tehető. Incidenciája és prevalenciája az életkor előrehaladásával egyre nő, amely a nyugati, idősödő társadalmakban mind az egészségügyi ellátórendszerre rótt fokozott teher, mind a terápia jelentős költségei miatt egyre komolyabb kihívást jelent (2).

Magyarországon a legfrissebb adatok szerint 160 ezren érintettek, amely a populáció közel 2%-a. A nemzetközi tendenciáknak megfelelően, hazánkban is idősebb korban gyakoribb az előfordulása (3).

Akut szívelégtelenség

Az akut szívelégtelenség új keletű vagy akutan fokozódó szívelégtelenséghez kapcsolódó tünetekkel és emelkedett nátriuretikuspeptid-szintekkel jellemezhető, amelyek leggyakrabban a szisztémás pangás következményei. Újonnan fellépő panaszok esetén *de novo* szívelégtelenségről, míg krónikus szívelégtelen betegek heveny állapotrosszabbodása esetén akut dekompenzációról beszélünk (4).

Leggyakrabban háttérben miokardiális iszkémia, nem megfelelően kontrollált hipertenzió és pitvari vagy kamrai ritmuszavarok állnak. Akut dekompenzáció esetén fontos etiológiai tényezők még a beszűkült vesefunkció, a nem megfelelő compliance, a túlzott folyadék- vagy sófogyasztás és a különböző fertőzések (5).

Az akut szívelégtelenség típusait 4 csoportra oszthatjuk. Eszerint elkülönítjük az akut dekompenzált szívelégtelenséget, az akut tüdőödémát, az izolált jobbszívfél-elégtelenséget, illetve a kardiogén sokkot. Az első három esetben pangás dominálja a képet, amely definíció szerint az extracelluláris folyadék felhalmozódását jelenti, fokozott kardiális töltőnyomást eredményezve. Kardiogén sokk esetén a tüneteket perifériás hipoperfúzió okozza. A típusok sokszor átfednek, megnehezítve a kezelés tervezését (6–8).

Az akut szívelégtelenség a 65 év feletti populáció nem tervezett hospitalizációinak leggyakoribb oka. Rossz prognózisú, a kórházi mortalitása 4%, míg az elbocsátást követő 60-90 napon belüli halálozása a 10%-ot is eléri. Gyakori a kórházi újrafelvételek száma is, 90 napon belül az esetek 30%-ában szükséges rehospitalizáció. Az egyéves halálozás 30-35%, így látszik, hogy az akut szívelégtelenség miatt hospitalizált populáció nagyon vulnerábilis, kezelésük máig sem teljesen megoldott (9).

A terápia komoly kihívást jelent, amely többféle kezelési stratégia együttes alkalmazását kívánja meg. A pangás csökkentésére leginkább vízajtókat alkalmazhatunk. A perifériás hipoperfúzió rendezésére vazodilatátorkézelést lehet alkalmazni. Csökkent kamrafunkció esetén a

pumpafunkció helyreállítására pozitív inotróp szerek jelenthetnek megoldást, elégtelen hatásuk esetén a mechanikus keringéstámogatás jön szóba (6).

A diuretikumok szerepe akut szívelégtelenségben

Az akut szívelégtelenség leggyakoribb tünete a pangás, az esetek kb. 90%-ában ennek megoldására kell törekednünk. Így célunk rendszerint negatív nettó folyadékkegyenleg kialakítása, amellyel euvoalaemiás állapotot igyekszünk elérni. Ehhez vízajtókat alkalmazunk, amelyeknek több csoportja létezik (8).

A szénsavanhidráz-gátlók (pl. acetazolamid) a nephronok proximális szakaszán csökkentik a nátrium visszaszívását, önmagukban 5%-kal képesek fokozni a nátriumürítést. Szintén a proximális nephron területén hatnak a 2-es típusú nátrium-glükóz-kotranszporter-2- (SGLT-2-) gátlók (pl. dapagliflozin), amelyek a nátriumreabszorpció gátlása mellett a fokozott glükózürítés ozmotikus hatása révén is növelik az ürített vizelet mennyiségét. A Henle-kacson fejtik ki hatásukat a kacsdiuretikumok (pl. furosemid). Mivel itt történik a vizelet koncentráálásának legjelentősebb része, a kacsdiuretikumok a legpotensebb vízajtók, amelyek 20-25%-kal képesek fokozni a nátriumürítést. A distalis tubulusok korai szakaszán hatnak a tiazid típusú (pl. hidroklorotiazid) és a tiazidszerű (pl. indapamid) diuretikumok a nátrium-klorid-kotranszporter gátlásán keresztül, 5-8%-os additív nátriumürítést eredményezve. Míg a distalis tubulusok késői szakaszán, valamint a gyűjtőcsatornák területén a minderalokortikoidreceptor-antagonisták (pl. spironolakton) fokozzák a vizeletürítést, azonban nátriuretikus potenciáljuk csekély, mindössze 2%-os (10, 11).

A pangás csökkentésére elsősorban kacsdiuretikumokat alkalmazunk, hiszen ezek rendelkeznek a legpotensebb vízajtó hatással, segítségükkel jelentősen csökkenthető a kialakult vizeletretenció. Azonban bizonyos esetekben a diuretikus válasz a várthoz képest elmarad (6, 12).

A diuretikus válasz és megítélése

A diuretikus válasz az alkalmazott vízajtókezelés hatására kialakuló vizeletürítést jelenti. Megítéléséhez olyan indikátorok szükségesek, amelyek képesek objektívizálni az alkalmazott vízajtó hatását, legoptimálisabb esetben kis időbeli látenciával.

Legkézenfekvőbb a nettó folyadékkegyenleg meghatározása, amely a bevitt és az ürített folyadék mennyiségének arányát mutatja meg. Szívelégtelenségben célunk a negatív nettó folyadékkegyenleg elérése. Ehhez a beteg folyadékfogyasztását, illetve az ürített vizelet mennyiségét szükséges ismernünk (8).

Szintén elterjedt módszer a testtömegváltozás mérése, amely bár fontos támpontot adhat az ürített folyadék mennyiségéről, több limitációval is rendelkezik. Egyrészt, sokszor technikailag nehezen kivitelezhető, másrészt ingadozásai nem tükrözik jól a folyadékterek változásait. Emellett a testtömegcsökkenés és a vizeletürítés mennyisége között gyenge korreláció áll fenn (13). Objektívebb képet kaphatunk abban az esetben, ha közvetlenül a vizelet nátriumtartalmát követjük a terápia során. Ennek alapja, hogy a diuretikumok hatására a vizeletürítés másodlagosan jön létre az elsődlegesen fokozott nátriumürítésen keresztül, így a natriuresis vizsgálatával a kacsdiuretikumok hatását direkt módon monitorozhatjuk. Így a 24 órás gyűjtött vizelet nátriumtartalmának közvetlen vizsgálatával pontosabb képet kaphatunk a diuresisről. További előnye, hogy egy egyszeri, 1-2 órával a vízajtó-terápia megkezdése után levett minta (ún. spot natriuresis) képes prediktálni a 6 órás gyűjtött vizeletből kimutatható eredményt (14). Ez arra is lehetőséget ad, hogy valós időben kövessük a diuretikus választ, illetve akár a dózismódosítás megfelelő idejét is meghatározzuk (8).

A vese szerepe a diuretikus válaszban

A vese tág határok között képes szabályozni a véráramlását, ezáltal fenntartani a megfelelő glomeruláris filtrációs rátát (GFR). Legfontosabb irányítója, a szűrlet nátriumkoncentrációja a macula densa területén történik, amely a distalis tubulus felszálló szakaszán található. Ha az itt megjelenő filtrátum alacsony koncentrációjú, sejtjei reninszekrécióval válaszolnak, aktiválódik a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS), amely a glomerulus afferens arteriolájának dilatációján és efferens arteriolájának konstriktációján keresztül igyekszik fenntartani a megfelelő filtrációs nyomást és a szükséges GFR-t. Ez a tubuloglomeruláris feedback, amely fiziológias körülmények között fontos adaptációs szereppel bír, pl. vérzés esetén.

Azonban szívelégtelenségben a csökkent perctérfogat keringési redisztribúciót okoz, amely csökkenti a vese véráramlását. Hatására híg szűrlet jut a macula densa területére, így a vese a RAAS patológiás aktivációján keresztül igyekszik fenntartani a GFR-t.

A nátrium visszaszívásának legjelentősebb része a proximális tubulusban zajlik, itt történik a reabszorpció kb. 65%-a. Szívelégtelenségben azonban a fokozott filtrációs nyomás következtében ezen a területen megnő a tubulus nátriumkoncentrációja, amely akár 10%-kal is megnövelheti az itt bekövetkező nátrium-visszaszívást. Ez a folyamat a glomerulotubuláris feedback. E patológiás folyamatok csökkentésében a RAAS-gátló szerek lehetnek segítségünkre, amelyek a szívelégtelenség bázisterápiájaként ismertek. Azonban sok esetben a RAAS-gátlás ellenére is elmarad a megfelelő diuretikus válasz (6, 10).

Diuretikumrezisztencia

A diuretikumrezisztencia az egyre magasabb dózisban alkalmazott vízajtókezelés ellenére is tartósan fennálló, pangásos klinikai jelekkel és tünetekkel jellemezhető (15).

Kialakulásának egyik legfontosabb oka a fent említett patológiás RAAS-aktiváció következtében létrejött glomerulotubuláris feedback, amelynek következtében kevesebb nátrium jut el a Henle-kacs területére, ahol a kacsdiuretikumok ezáltal kisebb mértékben tudják kifejteni nátriumürítő hatásukat (10).

Azonban számos egyéb tényező is szerepet játszhat a kialakulásában, amelyeket az 1. táblázat foglal össze (16).

A rezisztencia pontos oka sokszor nehezen feltárható, okai gyakran együtt vannak jelen. Sokszor a válasz elmaradása az akut szívelégtelenség „természetes” velejárója, hiszen a patológiás RAAS-aktiváció mellett a gyomor-bél rendszer pangása miatt létrejövő felszívódási zavar, illetve az egyéb gyógyszeres kezelés miatti interakciók mind csökkentik a kacsdiuretikumok hatását. Így az okok felderítésénél és a rezisztencia megszüntetésére való törekvéseink során is fontos ezekre különös figyelmet fordítani, és a kezelést holisztikusan megközelíteni (10, 12, 16).

A rezisztencia kivédése, valamint kezelése kiemelkedően fontos, hiszen az akut szívelégtelenség terápiájának (tehát az euvoaemia elérésének) sikeressége szempontjából legfontosabb prediktorként a pangás mértékét, illetve a diuretikus válasz elérését és mértékét tartjuk számon (15).

1. TÁBLÁZAT. A diuretikumrezisztencia lehetséges okai (16)

A pangás nem kardiális eredetű

- Vénás pangás
- Lymphoedema, lipoedema

Adherencia hiánya

- Fokozott sóbevitel
- Nem megfelelő compliance

Csökkent gyógyszertranszport

- Csökkent felszívódás (bélfalödéma)
- Nem megfelelő dózis/gyakoriság
- Hypoalbuminaemia

Csökkent gyógyszersekreció

- Csökkent veseáramlás (veseelégtelenség)
- Tubuláris transzport gátlása (NSAID-ok, epesavak)
- Csökkent vesetömeg

Csökkent veseválasz

- Distalis tubulusok hipertrófiája
- RAAS-aktiváció

Rövidítések: NSAID: nem szteroid gyulladáscsökkentő; RAAS: renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer

Mit tehetünk diuretikumrezisztencia esetén?

A rezisztencia kezelése során először érdemes újraértékelni az alkalmazás szükségességét, illetve a beteg gyógyszereszedési compliance-ét. Érdemes felderíteni a háttérben álló okokat, és azokat a vazodilatátor-, illetve RAAS-gátló terápia mellett – amennyire lehetőségünk van rá – célzottan kezelni.

A háttérben sokszor nem csak egy ok mutatható ki, illetve a kiváltó tényező(k) teljes megszüntetésére gyakran nincs lehetőségünk. Az elsődleges cél azonban közös: a beteg folyadékretenciójának enyhítése negatív nettó folyadékgyenleg elérésével.

Erre többféle lehetőség van. Az egyik elv, hogy maximalizáljuk a kacsdiuretikum dóziséját, ezzel próbálva áttörni a rezisztenciaküszöböt, azonban ez nem minden esetben vezet eredményre. Másik lehetőségként korai stádiumban bevezethetünk ún. szekvenciális nephronblokádot egy más támadásponton ható vízhajtó segítségével. Ez képes lehet áttörni a kacsdiuretikum-rezisztenciát megfelelő diuresis eredményezve, amely jelentősen csökkentheti akután a tüneteket, hosszabb távon pedig az életminőséget (12, 17, 18).

Abban, hogy mely stratégia részesítendő előnyben, egyelőre nincs konszenzus, a legtöbb szívelégtelenség-specialista a kombinációs kezelés kitolását javasolja a kacsdiuretikumok optimális dóziséjának eléréséig, azonban a hozzáadott diuretikum típusában, bevezetésének idejében, a titrálás szükségességében és a megfelelő kezdődózisban nincs teljes egyetértés (17).

Arra a kérdésre, hogy milyen vízhajtót érdemes hozzáadni, több válasz is létezik. A korábbiakban részletezett csoportok közül mi jelen közleményünkben a tiazidokkal fogunk részletesen foglalkozni (8).

A tiazidok mint a rezisztencia lehetséges megoldásai

A tiazidok képviselői az egyik legrégebb óta és legszélesebb körben kutatott vízhajtócsoporthoz a diuretikum-rezisztencia kezelésének témakörében. Önmagukban vízhajtó hatásuk csekély. A leggyakrabban vérnyomáscsökkentőként alkalmazzuk őket más antihipertenzív szerekkel kombinálva, additív hatásuk miatt. Azonban kacsdiuretikumokkal kombinálva addicionális vizeletürítést képesek eredményezni, így bizonyítottan segíthetnek áttörni a diuretikumrezisztenciát.

Ide tartoznak a tiazid típusú (klorotiazid és hidroklorotiazid), illetve a tiazidszerű diuretikumok (klórtalidon, metolazon, indapamid), amelyek közül a diuretikum-rezisztencia kezelésében a metolazon és a hidroklorotiazid (HCTZ) kapcsán rendelkezünk evidenciákkal. Magyarországon jelenleg a HCTZ és az indapamid van forgalomban (16, 17, 19).

A hozzáadott tiazid legfontosabb előnyei

Alkalmazásuk előnye, hogy a Henle-kacs utáni szakaszon hatva, a distalis tubulusok nátriumürítésének fokozásán keresztül képesek antagonizálni a vese adaptációját a krónikus vízhajtó alkalmazásához. Így javítják a „rebound” nátriumretenció miatt kialakult diuretikumrezisztenciát. Ez azon, akut dekompenzációban szenvedő betegeknek fontos, ahol a hospitalizáció előtti időszakban is nagy dózisú kacsdiuretikum-terápia volt szükséges.

További előnyük a per os alkalmazás lehetősége, így költséghatékonyabb szempontjából is előnyösebbek lehetnek, mint a nagy dózisú intravénás kacsdiuretikum. Emellett az együttes alkalmazás révén rövidülhet a hospitalizációs időtartam, tovább csökkentve a kezelési költségeit (18).

Miért nem terjedt el (még) a tiazidok és a kacsdiuretikumok kombinációja?

Bár a kombináció számos előnnyel kecsegtet, rutinszerűvé válásának több korlátja is van, amelyek főleg egy korábbi retrospektív vizsgálat alapján ismertek. Ebben az intravénás furosemidhez adott metolazon hatását hasonlították össze a monoterápiában alkalmazott intravénás furosemidével. Az eredmények alapján, bár a betegek diuresise jelentősen javult a kombináció hatására, magasabb arányban fordult elő hypokalaemia, hyponatraemia és vesefunkció-romlás a metolazonnal kezelt csoportban. Ezek olyan súlyos korai mellékhatásoknak bizonyultak, hogy a hozzáadott tiazidkezelésben részesülő csoport mortalitását is megnövelték a kontrollcsoportéhoz képest (20).

Ezen eredményeknek is köszönhető, hogy a kombinációs kezelés egyelőre nem terjedt el széles körben, illetve a szívelégtelenség-specialisták sem ajánlják egyértelműen a rezisztencia áttörésére. Azonban az eredmények – főleg a vizsgálat retrospektív jellege miatt – korlátozottan értékelhetők.

A CLOROTIC-vizsgálat

Mivel a kombinált tiazid- és kacsdiuretikum-kezelés szerepére csak limitált adat áll rendelkezésünkre, a Spanyol Belgyógyász Társaság Szívelégtelenség Munkacsoportja az eddigi kérdések megválaszolására tervezte a CLOROTIC- (Combination of Loop with Thiazide-type Diuretics in Patients with Decompensated Heart Failure) vizsgálatot. E multicentrikus, prospektív, randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálat célja az volt, hogy meghatározza az intravénás furosemid mellett alkalmazott per os HCTZ biztonságosságát és hatásosságát a diuretikus válasz javításában akut szívelégtelenségben.

Beválasztási kritériumként szerepeltek a legalább 18 éves életkor, az ismert krónikus szívelégtelenség (ejekciós frakciótól és etiológiától függetlenül), illetve a 24 órán belüli kórházi felvétel akut szívelégtelenség indikációval. Az alkalmasság további kritériuma volt a 80-240 mg-os furosemid- (egyéb hatóanyag esetén ekvivalens dózisú kacsdiuretikum-) kezelés a kórházi felvétel előtti legalább 1 hónapban.

A pácienseket a kórházba kerülést követő 24 órán belül 1:1 arányban randomizálták, az aktívan kezelt csoport az intravénás furosemidterápia mellett per os HCTZ-terápiát kapott, míg a kontrollcsoport identikus mennyiségű placebót. A HCTZ dózist a betegek vesefunkciójának megfelelően határozták meg. A kombinált intravénás furosemid és a per os vizsgálati készítmények adagolását a randomizáció után azonnal megkezdtek, az aktív kezelési időszak 5 napig tartott. A betegeket a kórházi bennfekvés ideje alatt végig, majd az elbocsátás után 90 napig monitorozták.

A vizsgálat elsődleges hatékonysági végpontjaiként a testsúly csökkenését, illetve a betegek által érzett dyspnoe súlyosságát határozták meg a randomizációt követő 72 órán belül (18).

A vizsgálat 2014 és 2019 között zajlott 26 spanyol centrum bevonásával. 6914 szűrt páciensből 230 került randomizációra. Az átlagéletkor 83 év volt, enyhe férfisúly látszott (52%). A betegek jelentős részét közepesen súlyos és súlyos tünetekkel (NYHA III–IV.) vették fel. A páciensek jelentős része magas rizikójú volt, magas nátriuretikuspeptid-szintekkel, 12 hónapon belüli szívelégtelenség miatti hospitalizációval, illetve közepesen súlyos veseelégtelenséggel. A betegek több mint fele (55%) megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenségben szenvedett.

A csoportok között a 72 órás testsúlycsökkenésben, az ürített vizelet mennyiségében és az ödémák oldódásának mértékében adódott szignifikáns különbség. Azonban a betegek szubjektív panaszait nem csökkentette a standard terápiához adott HCTZ.

Az aktív hatóanyaggal kezelt csoport esetében szignifikánsan gyakrabban fordult elő vesefunkció-romlás. Bár ismert, hogy ez akut szívelégtelenségben a morbiditást és a mortalitást is negatívan befolyásolja, a vizsgálatban a beszűkült vesefunkció nem vezetett rosszabb kimenetelhez a vizsgált 90 napos időszakon belül. Ez alátámaszthatja azon modern kutatási eredményeket, amelyek alapján feltételezhető, hogy a vesefunkció romlása és a klinikai kimenetel közötti összefüggés a diuretikus választól függ leginkább. Összességében azonban kemény végpontok tekintetében – mint a hospitalizáció hossza, illetve a mortalitás – nem igazolódott különbség a két csoport között.

Korábbi vizsgálatok alapján e kombinációban nagyobb eséllyel alakulnak ki ionzavarok, ami növelheti a mortalitást. A CLOROTIC-vizsgálatban ezen mellékhatások, bár nagyobb gyakorisággal fordultak elő az aktív hatóanyaggal kezelt csoportban, fokozott odafigye-

lés mellett a túlélést nem befolyásolták. Fontos azt is megjegyezni, hogy a tiazidok vérnyomáscsökkentő hatása miatt felmerül alkalmazásuk esetén a hipotenzio fokozott rizikója, azonban az aktív hatóanyaggal kezelt csoport kezdeti szignifikánsan alacsonyabb vérnyomásértékeinek ellenére sem növekedett meg a kombinált kezelés hatására a tünetes hipotenzio előfordulása (21).

Európai ajánlások

Az Európai Kardiológiai Társaság (European Society of Cardiology, ESC) 2021-ben kiadott iránymutatása alapján a vízhajtó-terápia részeként az intravénásan alkalmazott kacsdiuretikumok (elsősorban a furosemid) részesítendőek előnyben. Ennek oka főleg a gyors hatásuknak és hatékony ödémacsökkentő képességüknek köszönhető.

Adagolásukat alacsony dózissal ajánlott kezdeni, majd a diuretikus válasz értékelése után megkezdni a fel-titrálást, ha az alkalmazott dózis nem volt elegendő a megfelelő diuresis eléréséhez.

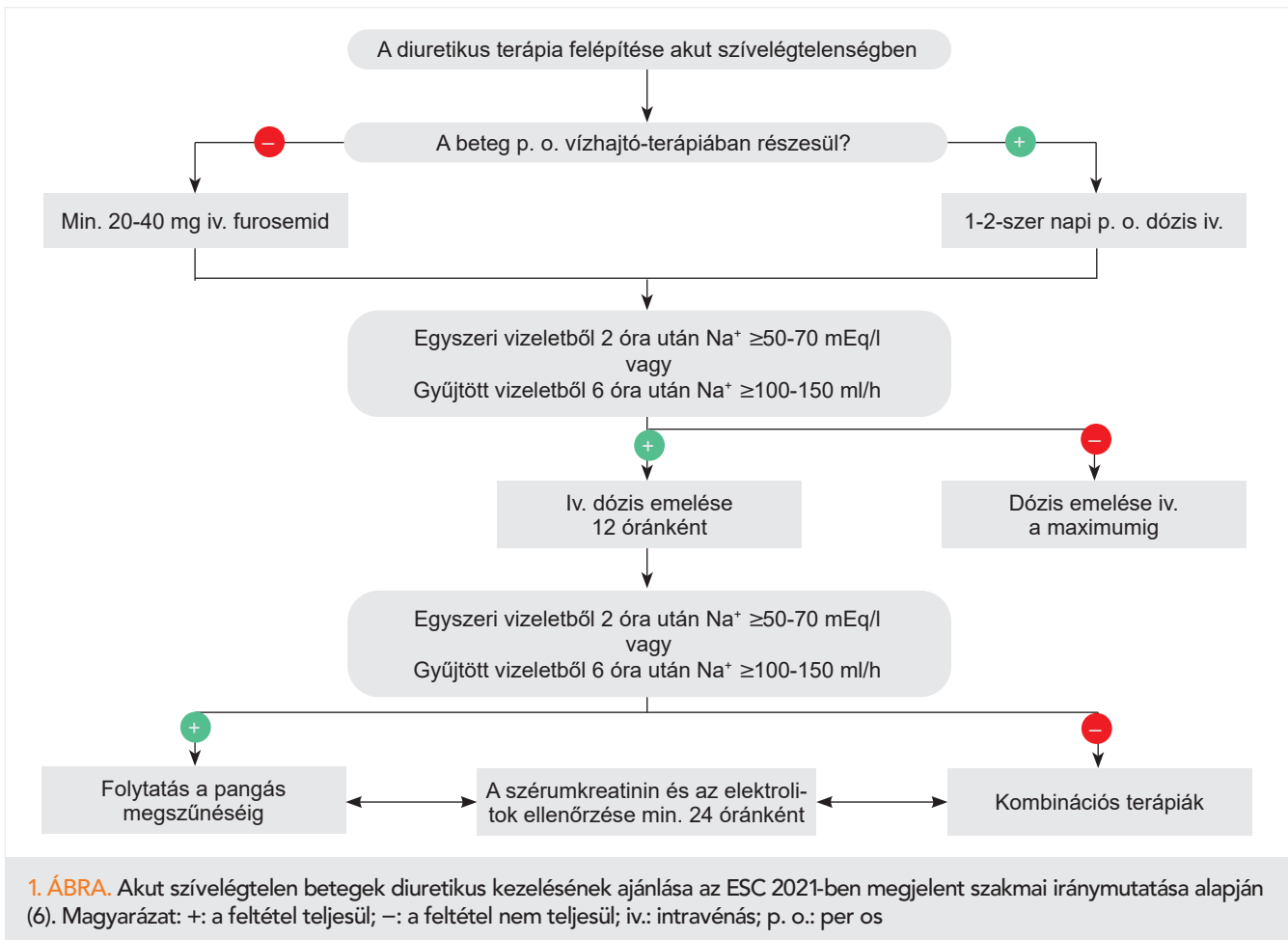
Az optimális kezdődózis meghatározásában kétféle lehetőségünk van. Ha a páciens korábban per os vízhajtó terápiában részesült, a dózis 1-2-szeresének intravénás adásával érdemes kezdeni. Ha korábban nem volt szükséges a per os diuretikum, 20-40 mg intravénás furosemid- (vagy 10-20 mg iv. bolus torasemid-) dózissal érdemes kezdeni. Ezen adagolási séma előnye, hogy relatív kis dózissal indítva gyakoribb titrálást tesz lehetővé, így kisebb eséllyel alakul ki dehidráció.

A diuretikus válasz értékelését a kezdet után minél korábban érdemes elvégezni, a már korábbiakban ismertetett vizelet-nátriummennyiség mérésével. Ezt 2 vagy 6 órával az indítás után egyszeri méréssel, vagy gyűjtött vizeletből lehetséges elvégezni. Ha a nátriumkoncentráció nem éri el a megfelelő határértéket, a furosemiddózist duplázni kell, egészen addig, míg a maximális napi dózist el nem érjük. Ha az ezt követő újraértékelés során sem látunk megfelelő választ, abban az esetben lehet kombinációs kezelést indítani, elsősorban metolazon vagy acetazolamid hozzáadásával. A kombinációs kezelésben részesülő betegek szoros monitorozására az ajánlás külön felhívja a figyelmet.

Az ismertetett algoritmust az 1. ábra foglalja össze, amely eredetileg az ESC 2021-ben kiadott ajánlásában jelent meg (6).

A diuretikumrezisztencia kezelésének jelene és jövője

Mivel a diuretikumrezisztencia még mindig jelentős, nehezen kezelhető problémát jelent, a közelmúltban számos kutatás foglalkozott a diuretikus terápia optimalizálásával.



A PUSH-AHF-, illetve az ENACT-HF-vizsgálatok a natriuresis vizsgálatának segítségével irányított diuretikum-kezelés hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták. Ezek igazolták, hogy a vízajtókezelés monitorozása a vizelet nátriumtartalmának vizsgálatával biztonságos, jól követhető, és jobb natriuresist eredményez, mint a standard protokollok. Ezek tovább erősítik a nátriumürítésnek az ajánlásokban is szereplő vizsgálatának fontosságát a diuretikus hatás monitorozásában (22, 23). Az ADVOR-vizsgálatban a kacsdiuretikumhoz adott acetazolamid alkalmazásának előnyeit vizsgálták. Ennek relevanciája a glomerulotubuláris feedback gátlásán alapul, hiszen az acetazolamid a proximális tubulusok területén csökkenti a nátriumreabszorpciót, amelynek hatására a Henle-kacsban nagyobb nátriumkoncentráció jön létre, amely fokozza a kacsdiuretikumok hatását, segítve a rezisztencia áttörését. Az eredményekből látszik, hogy az acetazolamiddal kezelt csoportban szignifikánsan magasabb arányban volt elérhető a teljes ödémamentesség, mint a kontrollcsoportban (24). Emellett több vizsgálat igazolta, hogy az SGLT2-gátlók a standard diuretikus kezelés mellett képesek fokozni a vizelet mennyiségét, illetve csökkenteni az alkalmazott diuretikumok szükséges mennyiségét. Emellett e sze-

rek az akut szívelégtelen populációban is kedvezően befolyásolják a túlélést, illetve a rehospitalizációk idejét (25). E hatások részben diuretikus potenciáljuknak köszönhetők, részben a vese autoregulációjának befolyásolásának, hiszen a proximális nephron nátriumreabszorpciójának gátlásán keresztül fokozzák a macula densa nátriumkoncentrációját, ezáltal csökkentve a RAAS-aktivációt (26). Egyelőre azonban nem rendelkezünk olyan erős evidenciákkal, amelyek elegendőek az ajánlás megváltoztatásához. E tekintetben további vizsgálati eredményekre van szükség. Ennek ellenére fontos megjegyezni, hogy a jelenlegi ajánlás jelentős része is alacsony szintű evidenciákon alapul, leginkább tapasztalati alapú, kevés randomizált, kontrollált klinikai vizsgálati eredmény támasztja alá. Emellett, bár a kacsdiuretikumok gyors és jelentős ödémacsökkentő hatással bírnak, sem a mortalitást, sem a rehospitalizációkat nem csökkentik szignifikánsan. Valamint továbbra is jelentős gondot jelent a veseelégtelen, illetve elektrolitzavarban szenvedő betegek vízajtó-terápiájának megszervezése. Így a továbbiakban is várjuk olyan vizsgálatok eredményét, amelyek a kemény végpontok tekintetében is megfelelőnek bizonyuló ödémacsökkentő stratégiát kínálnak (27).

Nyilatkozat

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

Irodalom

1. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res* 2023; 118: 3272–87. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013>
2. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure. *Circ Res* 2021; 128: 1421–34. <https://doi.org/10.1161/circresaha.113.300268>
3. Tomcsányi J. Szívelégtelenségben szenvedő betegek halálózása hazánkban 2017-ben. *Orv Hetil* 2020; 161: 1012–4. <https://doi.org/10.1556/650.2020.31748>
4. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, et al. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine – Short version. *Eur Heart J* 2015; 36: 1958–66. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv066>
5. Sinnenberg L, Givertz MM. Acute heart failure. *Trends Cardiovasc Med* 2020; 30: 104–112. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.03.007>
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599–726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
7. Martens P, Nijst P, Mullens W. Current Approach to Decongestive Therapy in Acute Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep* 2015; 12: 367–78. <https://doi.org/10.1007/s11897-015-0273-5>
8. Mullens W, Damman K, Harjola V, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – A position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 137–55. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1369>
9. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, et al. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 16. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0151-7>
10. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, et al. Renal sodium avidity in heart failure: from pathophysiology to treatment strategies. *Eur Heart J* 2017; 38: 1872–1882. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx035>
11. Meekers E, Dhont S, Mullens W. Diuretic therapy in acute decompensated heart failure. *Cardiologia Hungarica* 2024; 54: 193–199. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2024.54.3.193>
12. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of Loop Diuretics With Thiazide-Type Diuretics in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1527–34. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.06.034>
13. Testani JM, Brisco MA, Kociol RD, et al. Substantial Discrepancy Between Fluid and Weight Loss During Acute Decompensated Heart Failure Treatment. *Am J Med* 2015; 128: 776–783.e4. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.12.020>
14. Testani JM, Hanberg JS, Cheng S, et al. Rapid and Highly Accurate Prediction of Poor Loop Diuretic Natriuretic Response in Patients With Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2016; 9: e002370. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.115.002370>
15. ter Maaten JM, Valente MAE, Damman K, et al. Diuretic response in acute heart failure – Pathophysiology, evaluation, and therapy. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 184–92. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.215>
16. Novak JE, Ellison DH. Diuretics in States of Volume Overload: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis* 2022; 80: 264–76. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.09.029>
17. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, et al. Diuretic Therapy for Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 1178–95. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.059>
18. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, et al. Rationale and Design of the “Safety and Efficacy of the Combination of Loop with Thiazide-type Diuretics in Patients with Decompensated Heart Failure (CLOROTIC) Trial:” A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Determine the Effect of Combined Diuretic Therapy (Loop Diuretics With Thiazide-Type Diuretics) Among Patients With Decompensated Heart Failure. *J Card Fail* 2016; 22: 529–36. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.11.003>
19. Nagy V. A vérnyomáscsökkentés új fejezete: a tiazid típusú és a tiazidszerű diuretikumok elkülönítése. *Cardiologia Hungarica* 2022; 52: 158–66. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2022.52.2.158>
20. Brisco-Bacik MA, ter Maaten JM, Houser SR, et al. Outcomes Associated With a Strategy of Adjuvant Metolazone or High-Dose Loop Diuretics in Acute Decompensated Heart Failure: A Propensity Analysis. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e009149. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009149>
21. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, et al. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J* 2023; 44: 411–21. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac689>
22. ter Maaten JM, Beldhuis IE, van der Meer P, et al. Natriuresis-guided diuretic therapy in acute heart failure: a pragmatic randomized trial. *Nat Med* 2023; 29: 2625–2632. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02532-z>
23. Dauw J, Charaya K, Lelonek M, et al. Protocolized Natriuresis-Guided Decongestion Improves Diuretic Response: The Multi-center ENACT-HF Study. *Circ Heart Fail* 2024; 17: e011105. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.011105>
24. Mullens W, Dauw J, Martens P, et al. Acetazolamid in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Eng J Med* 2022; 387: 1185–1195. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203094>
25. Carvalho PEP, Veiga TMA, Simões E Silva AC, et al. Cardiovascular and renal effects of SGLT2 inhibitor initiation in acute heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol* 2023; 112: 1044–1055. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02148-2>
26. Gérard AO, Laurain A, Favre G, et al. Activation of the Tubulo-Glomerular Feedback by SGLT2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes and Advanced Chronic Kidney Disease: Toward the End of a Myth? *Diabetes Care* 2022; 45: e148–e149. <https://doi.org/10.2337/dc22-0921>
27. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42: 4901–4901. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab670>

Kardiorenális-metabolikus szindróma – önálló klinikai kórkép?

Kékes Ede

PTE, I. Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Tanszék, Pécs

Levelezési cím:

Dr. Kékes Ede, 7625 Pécs, Hunyadi u 59., e-mail: kekesede@gmail.com



Szerkesztői video-összefoglaló

A krónikus vesebetegség (CKD), a szívbetegségek (kardiovaszkuláris betegség, ateroszklerotikus szívbetegség, szívelégtelenség) és az anyagcsere-betegségek (metabolikus szindróma [MetS], 2-es típusú cukorbetegség [T2DM]), hyperuricaemia) gyakran együtt jelentkeznek. Ezen betegségek közös, indító kockázati tényezője a zsigeri elhízás/diszfunkcionális zsírszövet és az ehhez társuló dyslipidaemia (emelkedett triglicerid, csökkent HDL, kisméretű, erős denzitású LDL-koleszterin), magas vérnyomás, dohányzás és gyulladásos jelenségek, valamint inzulinrezisztencia. Ez a betegségkombináció részleteiben és összességében gyakran kedvezőtlen klinikai kimenetelhez vezethet. Az American Heart Association (AHA) munkacsoportja cardio-renal-metabolic syndrome-nak (CRMS) nevezte el, és progresszió szerint osztályozta. A szindróma patomechanizmusa összetett, központjában a centrális típusú diszfunkcionális zsírszövettel. Nagy klinikai adatbázisok felhasználásával, a CRMS egyes komponenseinek jellemzői alapján egy új típusú 10, illetve 30 éves kardiovaszkuláris (CV) kockázatbecslési modellt dolgoztak ki.

Kulcsszavak: kardiorenális-metabolikus szindróma, diszfunkcionális zsírszövet, krónikus vesebetegség, 2-es típusú diabetes mellitus, kardiovaszkuláris kockázatbecslés

Cardio-renal-metabolic syndrome – an independent clinical picture?

Chronic kidney disease (CKD) and heart diseases (cardiovascular disease, atherosclerotic heart disease, heart failure) and metabolic diseases (metabolic syndrome [MetS], type 2 diabetes [T2DM], hyperuricemia) often occur together. The common, initiating risk factor for these diseases is visceral obesity/dysfunctional adipose tissue and the associated dyslipidemia (elevated triglycerides, reduced HDL, small high-density LDL cholesterol), high blood pressure, smoking and inflammatory phenomena, as well as insulin resistance. This disease combination can often lead to an unfavorable clinical outcome in detail and overall. The working group of the American Heart Association (AHA) called this combination of diseases cardio-renal-metabolic syndrome (CRMS), and classified it according to progression. The pathomechanism of the syndrome is complex, centered on visceral dysfunctional fat tissue. Using large clinical databases, a new type of 10- and 30-year cardiovascular (CV) risk estimation model was developed based on the characteristics of individual CRMS components.

Keywords: Cardio-renal-metabolic syndrome, dysfunctional adipose tissue, chronic kidney disease, diabetes type 2, cardiovascular risk assessment

Bevezetés

Régóta ismert egy kétirányú összefüggés a szívkárosodás és a vesefunkció között, amelyben az egy szerv heveny vagy krónikus károsodása a másik szerv

működészavarát okozza, ezt kardiorenális, illetve renokardiális szindrómának nevezik (1). Hasonlóan széles körben elterjedt a kardiometabolikus betegség mint klinikai entitás, amelyben a zsigerekben és más ektópiás régióban felszaporodott és diszfunkcionális zsírszövet

A kézirat 2024. 03. 21-én érkezett a szerkesztőségbe, 2024. 06. 02-án került elfogadásra.

gyulladás, inzulinrezisztenciát okoz, és az egyéb metabolikus kockázati tényezőkkel számos szisztémás káros hatást eredményeznek, beleértve a szív-ér rendszeri (CV) betegségek megjelenésének fokozott kockázatát (2, 3). Ugyanakkor egyre inkább elterjedt az a feltételezés, hogy az anyagcsere-rendellenességek kulcsfontosságú patofiziológiai szerepet játszanak a kétirányú szív-vese kölcsönhatásokban. A veseműködési zavar ugyanakkor mediátora az anyagcsere-rizikófaktorok és a CV betegségek (különösen a szívelégtelenség) közötti kapcsolatnak (4, 5). Ha ezen összefüggéseket ismerjük, jogosan felmerül, hogy itt a két szindróma átfedi egymást, és keresni kell egy tágabb értelmezést, és ez vezetett a kardiorenális-metabolikus szindróma (CRMS) terminológia bevezetéséhez (6). Ez tágabb értelemben a metabolikus szindróma és a kardiorenális szindróma együttes megjelenésére utal (7, 8).

Definíció

Az anyagcsere-betegségek és a szív- és vesebetegségek kapcsolata már régebben is felmerült (9). Ez az új klinikai szindróma nemcsak azt fejezi ki, hogy a szívelégtelenség (SZE), a krónikus vesebetegség (CKD) és a 2-es típusú cukorbetegség (T2DM) gyakran együtt jelentkeznek, de a közös, indító kockázati tényező a zsigeri elhízás és az ehhez társuló dyslipidaemia (emelkedett triglicerid, csökkent HDL, kismé-

tű, erős denzitású LDL-koleszterin), magas vérnyomás, dohányzás és gyulladásos jelenségek nagymértékben befolyásolják a klinikai kimenetelt (10, 11). Az AHA 2023. évi összegző elemzése szerint – a klinikai kép alapján – a CRMS szindróma olyan egészségkárosodás, amely a szívbetegség, a krónikus vesebetegség (CKD), a T2DM és a kóros elhízás okozta károsodások egymásra gyakorolt kölcsönhatásai miatt alakul ki, és ez a kapcsolat rossz egészségi állapothoz, kedvezőtlen kimenetelhez vezet (12).

Az American Heart Association (AHA) – a klinikai gyakorlat számára igen hasznos – CRMS-stádiumosztályozást is javasolt. Ebben az „O” fázis jelenti a normális állapotot, amelyben nincs kóros elhízás, diszfunkcionális zsírszövet, nincsenek metabolikus kockázati tényezők, nincs CKD. Az 1. stádiumot az obesitas, diszfunkcionális zsírszövet, hyperglykaemia vagy prediabetes jellemzi. 2. stádium: metabolikus kockázati tényezők, közepes vagy nagy kockázatú CKD vagy mindkettő. 3. stádium: a CRMS kockázati tényezőivel átfedésben lévő szubklinikus CVB, nagyon nagy kockázatú CKD vagy nagyon nagy kockázatú CVB; és a 4. stádium: a CRMS kockázati tényezői és klinikai tünetekkel járó CVB. Ezt a szakasz további két részre oszlik: 4a (veseelégtelenség nélkül) és 4b (veseelégtelenséggel) (12) (1. táblázat).

A mérsékelt, nagy és igen nagy kockázatú CKD elnevezést a Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) határozta meg, amelyben az eGFR és az al-

1. TÁBLÁZAT. A kardiorenális-metabolikus szindróma stádiumai (12)

Kardiorenális-metabolikus szindróma (CRMS) kategóriái	Leírás
„O” stádium	Nincs túlsúly/elhízás Nincs metabolikus rizikófaktor (hipertónia, kóros Tg, MetS, diabétesz) Nincs CKD vagy tünetmentes/tüneti CVB
1. stádium. Túlzott méretű vagy diszfunkcionális zsírszövet	Túlsúly/elhízás, hasi típusú elhízás vagy diszfunkcionális zsírszövet, egyéb metabolikus rizikófaktor vagy CKD nélkül <ul style="list-style-type: none"> • BMI ≥ 25 kg/m² • Haskörfogat $\geq 88/102$ cm (nő/férfi) és/vagy • éhomi vércukor 5,5/6,88 mmol/l vagy • HbA_{1c} 5,7–6,4% között
2. stádium. Metabolikus rizikófaktorok és CKD	Metabolikus rizikófaktorok (kóros Tg $\geq 1,6$ mmol/l, hipertónia, metabolikus szindróma, diabétesz) vagy CKD
3. stádium. Szubklinikus CVB CRM szindrómában	Tünetmentes AtCVB vagy SZE a jelentős méretű/diszfunkcionális zsírszövettel bíró, elhízott egyénekben, más metabolikus rizikófaktorok vagy CKD <ul style="list-style-type: none"> • Tünetmentes AtCVB igazolt CAC-cal (vagy koronarográfiával/CT-angióval) • Tünetmentes SZE igazolt szívbiomarkerekkel (NT-proBNP ≥ 125 pg/ml, nagy érzékenységgű troponin T ≥ 14 ng/l (nő), és ≥ 22 ng/l (férfi), vagy echóval együtt a legnagyobb SZE-kockázatot jelzik A tünetmentes CVB kockázati megfelelői: <ul style="list-style-type: none"> • Igen nagy kockázatú CKD (G4 vagy G5 vagy igen nagy kockázatú a KDIGO alapján) • Nagy a 10 éves CVB-kockázat
4. stádium. Tünetekkel járó CVB fennállása CRM szindrómában	Tünetekkel járó CVB (CAB, SZE, stroke, PAD, pitvarfibrilláció) igazolható elhízott/diszfunkcionális zsírszövetű egyénekben, akiknél egyéb metabolikus rizikófaktor vagy CKD áll fenn <ul style="list-style-type: none"> • CKD – nincs veseelégtelenség • CKD – van veseelégtelenség

Rövidítések: AtCVB: ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség, CVB: kardiovaszkuláris betegség; BMI: testtömegindex; CKD: krónikus vesebetegség; CT: komputertomográfia; HbA_{1c}: hemogloblin A_{1c}; HDL: high-density lipoprotein; SZE: szívelégtelenség; MetS: metabolikus szindróma; NT-proBNP: N-terminális pro-B típusú natriuretikus peptid; CRMS: kardiorenális-metabolikus szindróma; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes (12)

**A CKD osztályozása:
kockázat, GFR és
albuminúria-kategóriák**

				Albuminúria-kategóriák		
				A1	A2	A3
				Normális vagy enyhén nőtt	Mérsékelt növekedés	Súlyos növekedés
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–299 mg/g 3–29 mg/mmol	≥300 mg/g ≥30 mg/mmol
GFR-kategóriák (ml/perc/1,73 m ²)	G1	Normális vagy magas	≥90	Szűrés 1	Kezelés 1	Kezelés, szakorv. 3
	G2	Enyhén csökkent	60–89	Szűrés 1	Kezelés 1	Kezelés, szakorv. 3
	G3a	Enyhe-mérsékelt csökkenés	45–59	Kezelés 1	Kezelés 2	Kezelés, szakorv. 3
	G3b	Mérsékelt-súlyos csökkenés	30–44	Kezelés 2	Kezelés, szakorv. 3	Kezelés, szakorv. 3
	G4	Súlyosan csökkent	15–29	Kezelés, szakorv. 3	Kezelés, szakorv. 3	Kezelés, szakorv. 4+
	G5	Veseelégtelenség	<15	Kezelés, szakorv. 4+	Kezelés, szakorv. 4+	Kezelés, szakorv. 4+

<div style="background-color: #d9ead3; width: 20px; height: 10px; display: inline-block; margin-right: 5px;"></div> Kis kockázat, ha nincsenek CVB vagy CKD jelei

 Mérsékeltten megemelkedett kockázat

 Nagy kockázat |

buminúria kombinációi alapján súlyossági kategóriákat alakított ki. A kategóriák a veseelégtelenség, a szív-ér rendszeri betegségek és az összes okból bekövetkező halálozás növekvő kockázatát tükrözik (13) (1. ábra).

Epidemiológia

2021-ben a Nemzetközi Diabetes Szövetség (IDF) becslése szerint 537 millió 20–79 éves ember szenved cukorbetegségben (a világ népességének 11%-a), és 2045-re 783 millióra nő a számuk. A cukorbeteg nagy többsége (körülbelül 90%-a) 2-es típusú cukorbetegségben (T2DM) szenved (14), és ez együtt jár a kóros hasi típusú elhízással, diszfunkcionális zsírszövettel. Az elhízás, az inzulinrezisztencia világméretű növekedése és oki kapcsolata a T2DM-mel egyértelműen bizonyított (15). Ezen betegekben nagy a makro- és mikrovaszkuláris szövődmények kockázata (16), gyakran társul SZE-vel, ateroszklerotikus CV betegséggel (AtCVB) (17), és nem ritka a CKD megjelenése sem (18). A T2DM világméretű, folyamatosan emelkedő prevalenciájával párhuzamosan az SZE és a CKD prevalenciája is nő (19, 20). A hasi típusú elhízás, a T2DM, az SZE és más típusú CVB, valamint a CKD epidemiológiai, patofiziológiai és molekuláris szinten szorosan összefonódnak a kardiorenális-metabolikus szindrómában (21).

A legfontosabb epidemiológiai tanulmányok

Egy nagy multinacionális kohorszvizsgálatban mintegy 1,2 millió T2DM-es beteg szerepel, átlagosan 4,5 éves megfigyelési időszakokkal. A betegek 66%-ában a vizsgálat indításakor nem volt szív- vagy vesekárosodás. A megfigyelési idő alatt 36%-ban CKD, 24%-ban SZE, 16%-ban stroke, 14%-ban miokardiális infarktus, és 10%-ban perifériás artériás betegség (PAD) alakult ki. A CVB vagy CKD megjelenése szignifikánsan megnövelte a CV vagy teljes mortalitást (22). Az USA-ban már 2005-ben – 2 éves Medicare-elemzés alapján – beszámoltak arról, hogy a CKD és a T2DM együttes jelenléte esetében az SZE előfordulása 30,7/100 beteg/év, a vesepótló terápia 3,4/100 beteg/év, és a halálozás 19,9/100 beteg/év volt, szemben azokkal, akiknél egyik sem, ott az arányok 8,6-0,2-5,5/100 beteg/év volt. A kockázati arányokban (HR) erősen szignifikáns különbség ($p < 0,0001$) volt a két csoport között (23). Egy másik, kórházi adatokra alapozott tanulmányban körülbelül 1,2 millió, T2DM-ben szenvedő embert vontak be orális vércukorcsökkentő kezelésre, és ezek 16%-ában diagnosztizáltak CVB-t vagy CKD-t a követés során, leggyakrabban SZE-t és/vagy CKD-t (65%) (24). Ugyancsak az USA-ban a Diabetes Collaboration Registry alapján összesen 530 747 T2DM-beteg adatait 271 betegellátási helyen elemezték. A betegek 51,4%-a legalább 3 CRMS-komponenssel rendelkezett. A leggyakoribb

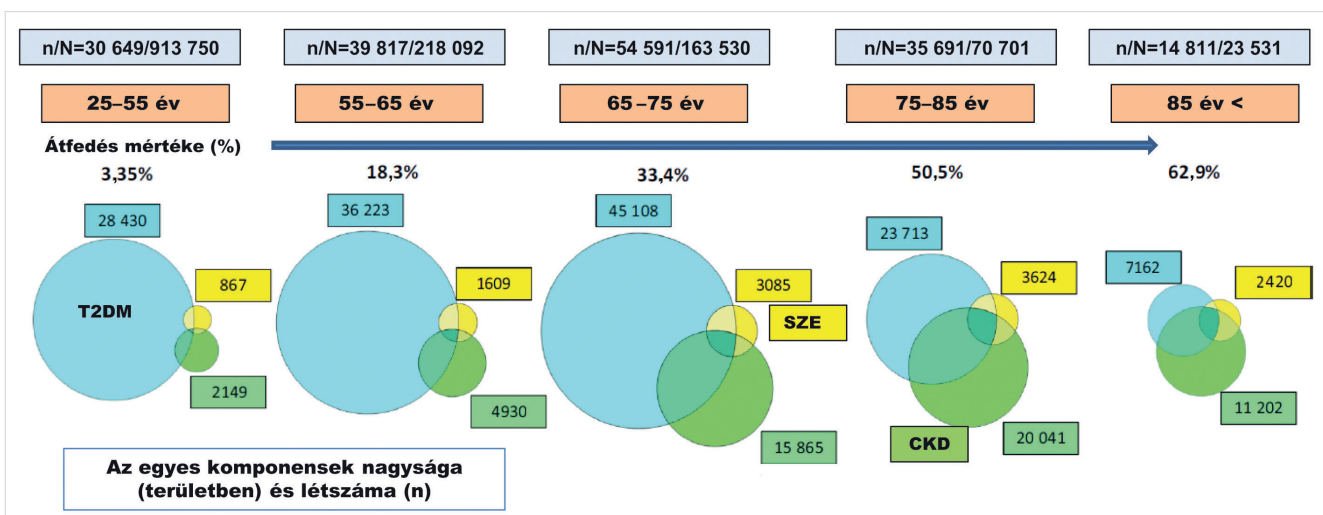
2. TÁBLÁZAT. CRMS-ben előforduló betegségek és a T2DM-hez kapcsolódó CRMS-komponensek előfordulása %-ban az USA populációjában (25)

CRMS-ben előforduló betegségek	Kor szerint illesztett átlag (±95% CI)
Hipertónia	83,0% (82,9–83,1%)
Hyperlipidaemia	80,8% (80,7–80,9%)
Koronáriaartéria-betegség	31,9% (31,8–32,0%)
Krónikus vesebetegség	19,6% (19,5–19,7%)
Cerebrovaszkuláris betegség	14,5% (14,4–14,6%)
Perifériás artériás betegség	13,6% (13,5–13,8)
Pitvari fibrilláció/flutter	11,5% (11,4–11,5%)
Krónikus szívelgtelenség	12,2% (12,1–12,3%)
Köszvény vagy hyperuricaemia	5,9% (5,8–6,0%)
CRMS-komponensek száma %-ban	Kor szerint illesztett átlag (±95% CI)
2. típusú diabétesz (T2DM) (önállóan)	6,4% (6,3–6,5%)
T2DM + 1 CaReMe komponens	14,4% (14,3–14,5%)
T2DM + 2 CaReMe komponens	27,9% (27,7–28,0%)
T2DM + 3 CaReMe komponens	23,6% (23,5–23,8%)
T2DM + 4 CaReMe komponens	14,5% (14,4–14,6%)
T2DM + 5 CaReMe komponens	7,8% (7,7–7,9%)
T2DM + >5 CaReMe komponens	5,5% (5,4–5,5%)

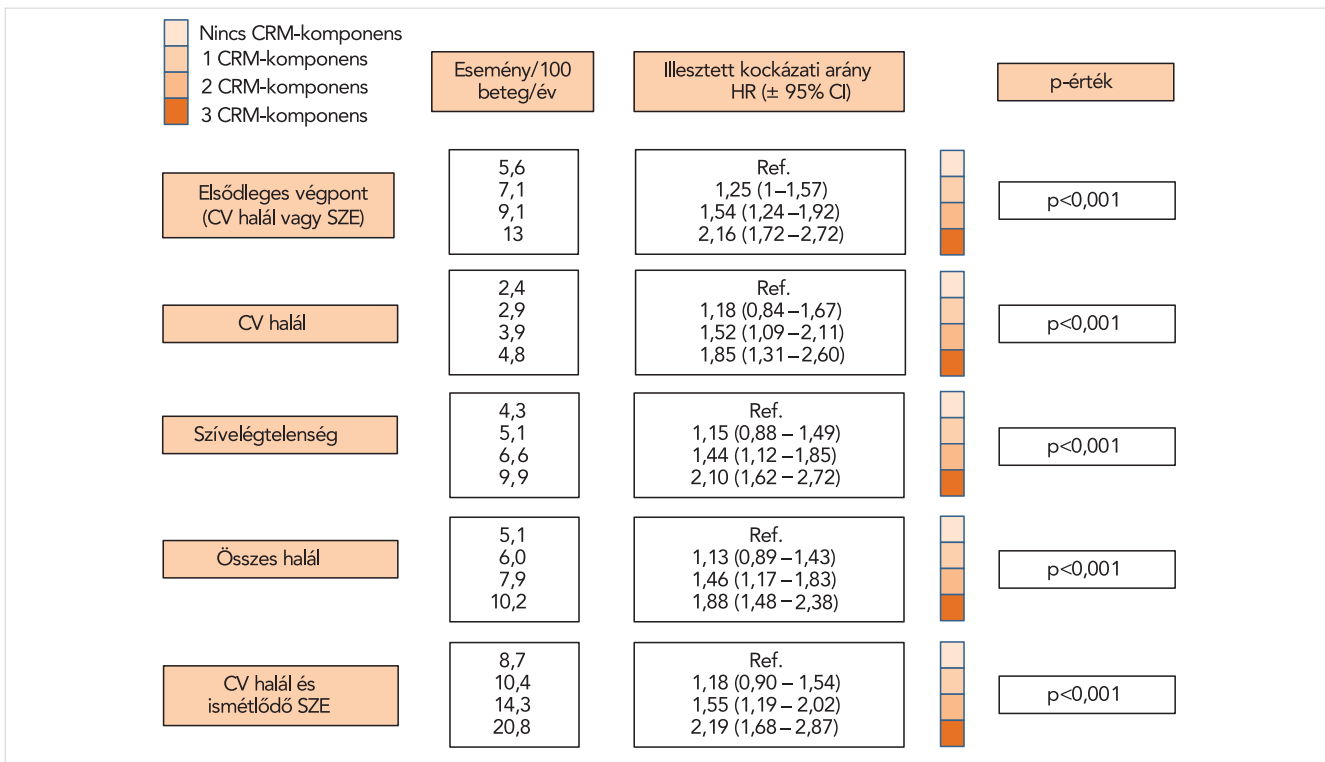
Rövidítések: CaReMe: kardiorenális-metabolikus; CRMS: kardiorenális-metabolikus szindróma

komponensek a hipertónia, a hyperlipidaemia, a CAB és a CKD voltak, amelyek a betegek 83,0, 80,8, 31,9 és 19,6%-ánál fordultak elő (25) (2. táblázat). Egy obszervációs keresztmetszeti kohorszvizsgálatban

11 607 nem terhes, 20 év feletti felnőtt egyén kardiorenális-metabolikus állapotának prevalenciáját értékelték a National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) felméréséből 2015 és 2020 között. A CRMS komponensei a szív oldaláról a CAB, az AtCVB, az SZE vagy ezek együttes jelenléte, a vese részéről a CKD a GFR és az albuminúria alapján, valamint az anyagcsere-betegség oldaláról a metabolikus szindróma (MetS: hipertónia, prediabétesz, elhízás, hyperlipidaemia) és/vagy a T2DM voltak. A felnőttek 18,2%-a 1 CRM komponenssel, 6,5%-a 2 CRM komponenssel, és 1,5%-a 3 CRM komponenssel rendelkezett. A legelterjedtebb CRM-betegség a CKD (13,9%) volt, ezt követte a T2DM (13,3%) és a CVB (8,6%). A 65 év feletti résztvevők 33,6%-ának 1 CRM-, 17,1%-ának 2 CRM-, 5,0%-ának 3 CRM komponense volt. Ebben a csoportban a leggyakoribb CRM-betegség a CKD (33,1%) volt, ezt követte a T2DM (26,0%) és a CVB (23,8%) (26). Schechter és munkatársai (27) nagy létszámú, 25 év feletti felnőtt populációban 2018–2019 között végeztek keresztmetszeti felmérést, amelyben a diabétesz-kardiorenális spektrum (T2DM, SZE és <60 ml/perc/1,73 m² eGFR) prevalenciáját és az egyes komponensek megjelenését elemezték nemek és korcsoportok szerint. A teljes kohorszban a T2DM 10,12%-os, a <60 alatti eGFR 3,9%-os, és az SZE 0,84%-os prevalenciát mutatott. A 3 komponens közül legalább egy 12,6%-ban, 2 feltétel 1,99%-ban és mind a 3 feltétel 0,23%-ban fordult elő. A „diabétesz-kardiorenális spektrum” relatív prevalenciája az életkor előrehaladásával fokozatosan nőtt, és a 85 év feletti körében elérte 62,9%-ot. A T2DM-es betegek relatív aránya az életkor előrehaladásával fokozatosan csökkent, a szívelgtelen vagy alacsony eGFR-rel bíró betegek relatív



2. ÁBRA. A diabétesz-kardiorenális (DCR) spektrum egyes összetevőinek a nagysága (létszáma) a teljes populáció viszonylatában, valamint az egyes komponensek közötti átfedés mértéke korcsoportonként. Méretezett Venn-diagramok, amelyek bemutatják a T2DM (kék), SZE (sárga) és az eGFR <60 ml/perc/1,73 m² (zöld) betegek megoszlását. n/N: DCM létszám/általános népesség. Rövidítések: T2DM: 2. típusú diabétesz; SZE: szívelgtelenség; DCR: diabétesz-kardiorenális; eGFR: becsült glomeruláris filtrációs ráta (27)



3. ÁBRA. Az elsődleges és másodlagos végpontok kockázata a kardiorenális-metabolikus komponensek száma arányában a referenciaértékhez (nincs betegség: „O” CRMS-stádium) képest. A komponensek számának növekedésével párhuzamosan nő az évente 100 betegre eső események száma is. Mindkét változó kockázatnövekedése szignifikáns (26)

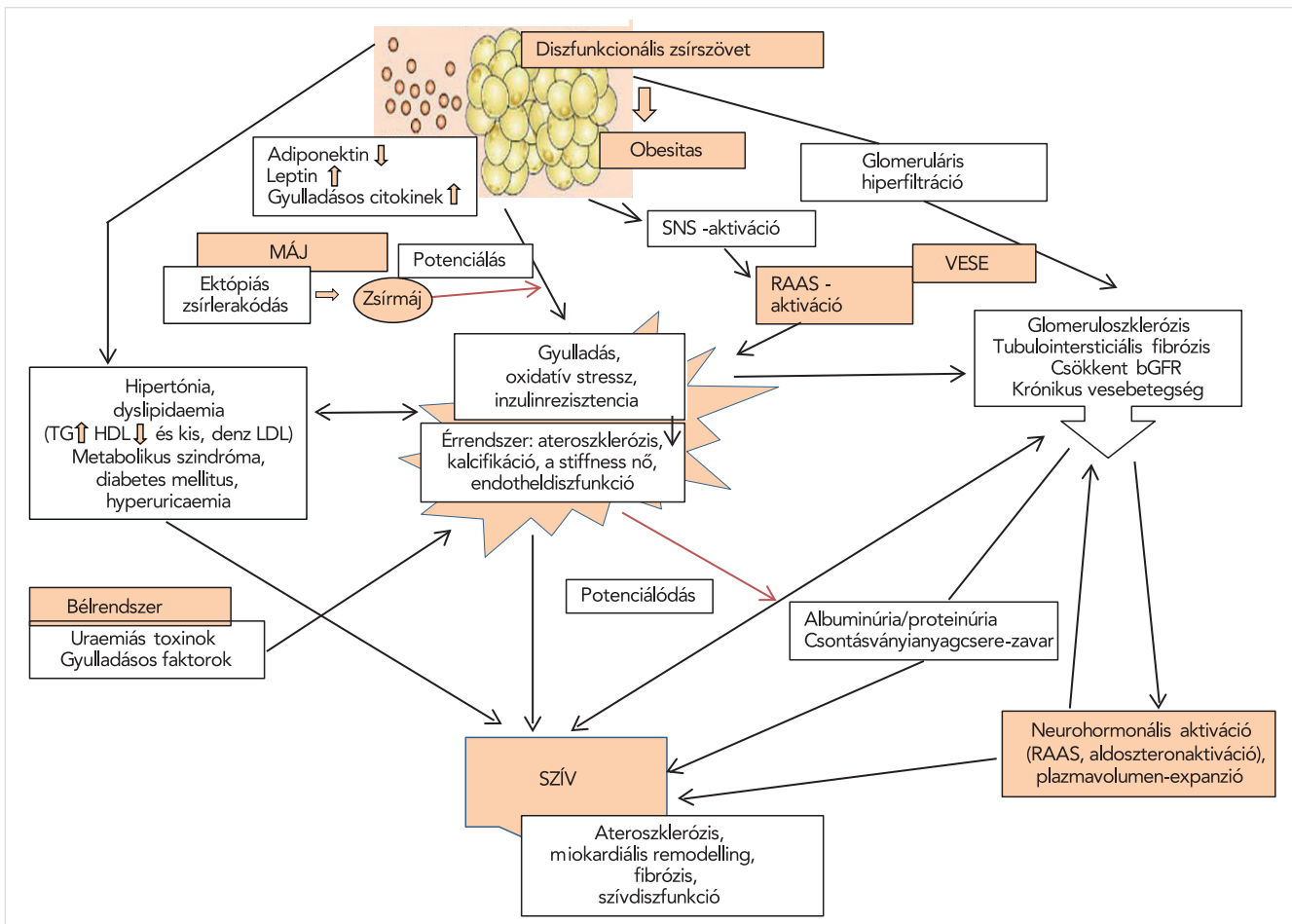
aránya az életkorral nőtt (2. ábra). A T2DM-esetek 90-95%-ában centrális típusú elhízás volt (28).

A kardiorenális-metabolikus szindróma és kimenetele (kórházi kezelés, halálozás)

1998 és 2020 között egy retrospektív vizsgálatban elemezték azon egyéneket, akiknél SZE, T2DM vagy a CKD közül két betegséget elsőként diagnosztizáltak, és figyelték a harmadik betegség kialakulásának, illetve az összes és CV halálozás becsült kockázatát. A vizsgált populációban összesen 160 529 beteg volt, akiknél CKD-t, SZE-t vagy T2DM-et diagnosztizáltak: ezek közül 64 226 esetben CKD és SZE, 82 431-ben CKD és T2DM, és 13 872-ben SZE és T2DM volt. Az SZE-ben és T2DM-ben szenvedők 37,0%-ában alakult ki CKD 5 év alatt. A 3. betegség megjelenése a másik két csoportban jelentősen ritkábban fordult elő: Ha SZE és CKD volt az első diagnózis, T2DM csak 8,7%-ban, ha CKD és T2DM, akkor SZE csak 6,8%-ban fordult elő. Az 5 éves halálozási arány az SZE/CKD csoportban volt a legmagasabb (51,6%), ezt követte az SZE/T2DM csoport (31,3%), majd a CKD/T2DM csoport (17,9%). Hasonló tendenciákat figyeltek meg a CV mortalitás esetében is (29). A DELIVER-vizsgálatban (30) elemezték az elsődleges végpont (CV halálozás vagy SZE) és a másodlagos végpontok (CV halál, SZE

és emiatti kórházi kezelés, összes halálozás, CV halál és ismétlődő szívelégtelenség esemény) kockázatát (hazard ratio) a CRMS-komponensek száma függvényében a referenciaértékhez képest (nincs CRM komponens). Egyértelműen igazolták, hogy minél több a komponensek száma, annál nagyobb a végzetes vagy nem végzetes események előfordulása (3 ábra).

Egy Angliában készült obszervációs vizsgálatban 87 709, 30 év feletti, újonnan kialakult SZE-vel járó CKD-ben szenvedők (átlagéletkor: 78 év; nem: 49% nő) adatait elemezték. A betegek 40%-a CKD-ben, 12%-a T2DM-ben szenvedett, és mindkét társbetegség 16%-ban fordult elő. A kórházi kezelés csak SZE-ben 34/100 beteg/év volt. Ha az SZE-hez CKD (stádium >3–5) társult, akkor a kórházi kezelés a vesebetegség stádiumának növekedése arányában egyre nagyobb lett, 42,3-től 64,2/100 beteg/évig nőtt. Ha a CKD-hez T2DM is társult, akkor a hospitalizáció 74,6/100 beteg/évig nőtt. Az első hónapi, illetve az egyéves halálozás ugyanilyen arányban emelkedett a társbetegségek jelenlétében (31). *Cherney és munkatársai* amerikai és angol klinikai adatbázisok alapján 227 224, T2DM-ben szenvedő beteg közül 40 063 (17,64%) esetében CKD állt fenn. A CKD stádiumai szerint egyre nagyobb volt a nagy CV esemény, SZE és az összes halálozás, és ezen belül a kardiorenális-metabolikus komponensek aránya is emelkedett (32). Az európai CORDIS-HF (Cardiovascular Outcomes Retrospective Data analy-



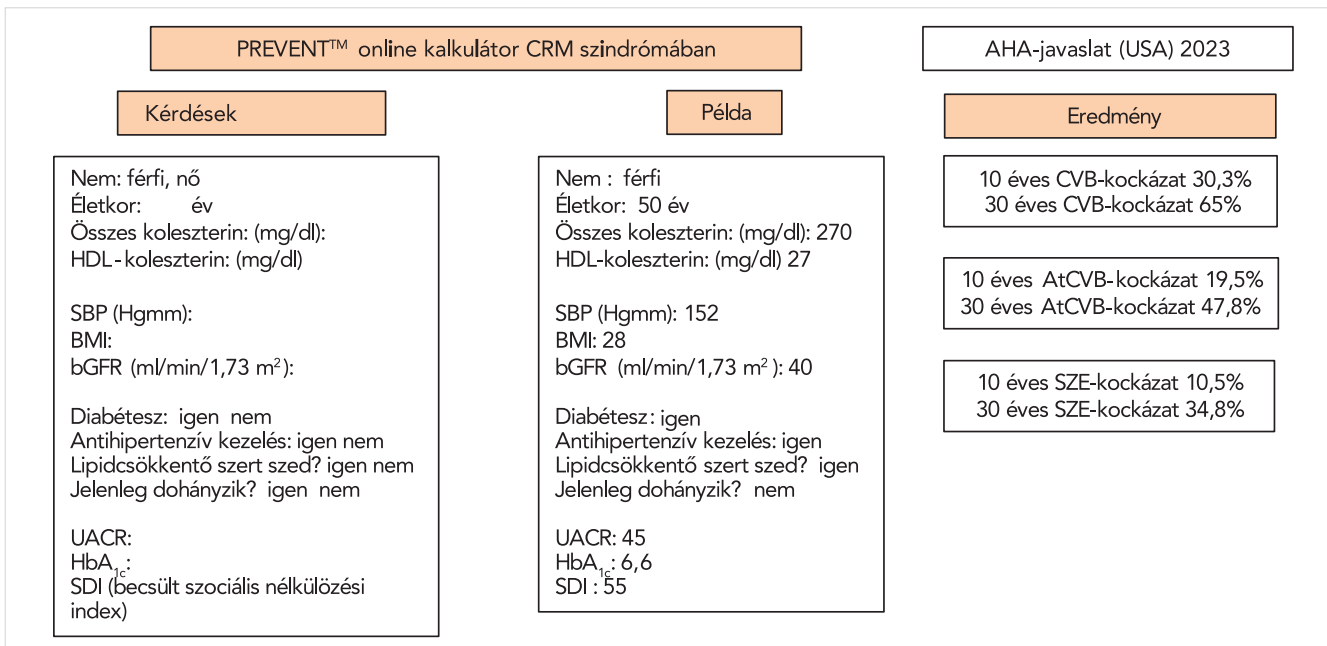
4. ÁBRA. A kardiorenális-metabolikus szindróma (CRMS) patomechanizmusa. Az alapvető összefüggések a túlzott abdominalis típusú diszfunkcionális zsírszövet, a szívbetegségek (CV betegségek, SZE), krónikus vesebetegség és a vaszkuláris struktúra károsodása között. Az indító a kóros zsírszövet, valamint az ezzel járó gyulladásos jelenségek, oxidatív stressz és ektópiás zsírlarakódás az egyes szervekben, szövetekben (2, 6, 12)

sIS in Heart Failure) retrospektív elemzésben a CKD és az anyagcsere-betegségek (T2DM, obesitas) társulása SZE-ben (1333, 18 év feletti beteg, EF <50%) megemeli az összes halálozást és az ismételt kórházi felvétel arányát, valamint rontja a 2 éves túlélést. A szindróma prevalenciáját a lakosság 1-2%-ában, a 70 év felettieknél 10%-nak vagy ennél is nagyobbak találták (33).

A kardiorenális-metabolikus szindróma patomechanizmusa

Számos közlemény foglalkozott a CRMS patogenezisével (12, 34–38). Ezen, minden tényezőt figyelembe vevő elemzések alapján a legfontosabb összefüggéseket az alábbiakban foglaljuk össze: A CRMS szindróma patofiziológiai következményei tükrözik az anyagcsere kockázati tényezőit, a CKD és a CV rendszer közötti többirányú kapcsolatot. A szindróma eredője a nagyméretű/diszfunkcionális zsírszövet – elsősorban zsigeri, centrális típusú elhízás –, amely gyulladást elősegítő és oxidatív stresszt okozó termékeket választ ki, ezek

károsítják az artériás érrendszert, valamint a szív- és vese-szövetet, illetve ezen szervek működését. A gyulladásos folyamatok csökkentik az inzulin érzékenységet, amely károsodott glükóztoleranciát (inzulinrezisztencia, hyperglykaemia) eredményez. A metabolikus diszfunkcióval összefüggő nem alkoholos zsírmáj tovább erősíti a szisztémás gyulladást és inzulinrezisztenciát, és akár májelégtelenséghez is vezethet. A szisztémás keringésbe kerülő prooxidatív és proinflammatorikus mediátorok súlyosbítják azon patofiziológiai folyamatokat, amelyek az ateroszklerózisban, a miokardiális sérülésben, a glomerulosclerosisban, a vesetubulusok gyulladásában és a vese-fibrózis kialakulásában szerepet játszanak, és fokozzák a metabolikus kockázati tényezőket (metabolikus szindróma, T2DM) megjelenését. Az ektópiás zsír olyan lokális mediátorok forrása is lehet, amelyek kompressziós szervi károsodást okozhatnak. Így az epi- és pericardiumban elősegítik az aritmogenezist, a szívizom diszfunkcióját és a koronária-ateroszklerózist, míg a vese körüli és belüli zsír kompressziója hipertónia kialakulásához, illetve fokozott vérnyomás-variabilitáshoz vezethet. Nem feled-



5. ÁBRA. Az összes CVB, az AtCVB és az SZE megjelenésének 10 és 30 éves kockázatbecslése CRMS-ben, a PREVENT™ kalkulátor felhasználásával (AHA, USA, 2023) (48).

Rövidítések: CVB: összes kardiovaszkuláris betegség; AtCVB: ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség; SZE: szívelégtelenség; AHA: American Heart Association (Elérhető: <https://professional.heart.org/en/guidelines-and-statements/prevent-calculator>)

kezhetünk meg a hyperuricaemiáról sem, amelyben az életkor, az elhízás, a CKD, valamint a fruktózzgazdag, magas purintartalmú étrend játszik döntő szerepet, és a metabolikus szindróma részének is tekintjük (39).

A CRMS szindróma egyik fő komponense a MetS-t alkotó kockázati tényezők (hasi elhízás, hyperglykaemia, aterogén dyslipidaemia és magas vérnyomás) összessége, amelynek számos patofiziológiai következménye van, beleértve az endotheldiszfunkciót, az aterogenezist, a trombózist, a szívizom sérülését, a fibrózist, a kardiális remodellinget. A MetS szerepet játszik a CV betegségek valamennyi formájának (CAB, stroke, PAD, SZE és ritmuszavarok) kialakulásában. A MetS progrediálása T2DM-be igen gyakori (a pancreas béta-sejtjeinek működési zavara miatti krónikus inzulinrezisztencia), és ez növeli a PAD és a CKD megjelenésének kockázatát. A MetS egyes összetevői glomerulus-hiperfiltrációt és glomeruláris nyomásemelkedést okoznak, és elindítják a veseszövet károsodását. A kialakult T2DM kóros intracelluláris folyamatokat (gyulladás, fibrózis stb.) indít, glikációs végtermékeket, reaktív oxigénfajtákat (ROS) aktivál (40). A kóros mechanizmus másrészt a CKD, a CV betegségek kockázatának fokozódását eredményezi. Az albuminúria megjelenése és fokozódása, a glomerulus filtráció csökkenése növeli az AtCVB, az SZE vagy mindkettő megjelenését és progrediálását. A T2DM társulása CKD-hez csak tovább fokozza a CV betegségek és a halálozás kockázatát (41). A CRMS patomechanizmusának alapvető összefüggéseit a 4. ábrán mutatjuk be.

Az ESC most megjelent rövid közleményben (42) re-

agált az AHA új koncepciójához. Ebben a vesebetegségek és szívbetegségek kapcsolatát a hipertónia oldaláról közelítették meg, amelyhez kardiometabolikus és renometabolikus kapcsolattal csatlakozik a kóros elhízás, a T2DM és a hyperlipidaemia. Hangsúlyozzák, hogy holisztikus szemlélettel kell értelmeznünk a kardiorenális-metabolikus egészséget. A közleményben bemutatott összegző ábra azonban az AHA új koncepciójának elismerését jelzi. Hazai vonatkozásban kevés utalás áll rendelkezésre, bár a koncepció egyes elemeit ismertették. *Kékes és munkatársai* a Magyar Hypertonia Regiszter első periódusában foglalkoztak a T2DM-hez kapcsolódó társbetegségek jelentőségével (43). *László és munkatársai* (44) a kardiorenális szindróma 1 típusát, valamint *Nagy J.* (45) a kardiorenális szindróma 5 típusát ismertették. *Wagner* a T2DM-hez társuló CKD, SZE és CVB kapcsolatával foglalkozik, és a kardiorenális-metabolikus szemlélet ismeretét és kezelését hangsúlyozza a klinikai gyakorlatban (46).

Összességében a kétirányú kapcsolat a krónikus vesebetegség és a CV események között, valamint az egymásra kifejtett kedvezőtlen hatásuk a kardiorenális, illetve renokardiális szindróma heveny és krónikus formáiban nyilvánul meg, amely régóta ismert, és számos tanulmány igazolta (1, 47). Ezen kétirányú szövetkárosító hatásokat tovább erősítik a metabolikus kockázati tényezők. A MetS-hez kapcsolódó vesekárosodás patogenezise nagyon összetett, és a mai napig nem teljesen tisztázott. Továbbá különböző hemodinamikai tényezők, mint például a magas vérnyomás és a glomeruláris hiperfiltráció, a krónikus gyulladásos kö-

3B TÁBLÁZAT: A szív-ér rendszeri megbetegedések megjelenésének 10 éves kockázata az életkor, a cukorbetegség, a krónikus vesebetegség, a dohányzás, a szisztolés vérnyomás és a koleszterinértékek kombinációja alapján. Diabétesz. NŐK

Diabétesz van		eGFR 90 ml/min/1,73 m ²												eGFR 45 ml/min/1,73 m ²																							
		Nem dohányzó						Dohányzó						Nem dohányzó						Dohányzó																	
		Kor	TC	HDL-C	Nem kezelt SBP	100	120	140	160	Kezelt SBP	140	160	100	120	140	160	Nem kezelt SBP	100	120	140	160	Kezelt SBP	140	160	Nem kezelt SBP	100	120	140	160	Kezelt SBP	140	160					
40	160	65	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160			
			120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160				
			140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	
50	200	55	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160			
			120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160
			140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	
60	240	45	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160			
			120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160
			140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	
70	240	45	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160			
			120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160
			140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	

10 éves CV kockázat: ■ <5% ■ 5–7,5% ■ 7,5–20% ■ ≥20% TC: összes koleszterin; HDL-C: HDL-koleszterin

4A TÁBLÁZAT. A szív-ér rendszeri megbetegedések megjelenésének 10 éves kockázata az életkor, a cukorbetegség, a krónikus vesebetegség, a dohányzás, a szisztolés vérnyomás és a koleszterinértékek kombinációja alapján. Nincs diabétesz. FÉRFIAK

Nincs diabétesz		eGFR 90 ml/min/1,73 m ²												eGFR 45 ml/min/1,73 m ²											
		Nem dohányzó						Dohányzó						Nem dohányzó						Dohányzó					
		Kor	TC	HDL-C	Nem kezelt SBP			Kezelt SBP	Nem kezelt SBP			Kezelt SBP	Nem kezelt SBP			Kezelt SBP	Nem kezelt SBP			Kezelt SBP					
100	120				140	160	100		120	140	160		100	120	140		160	100	120		140	160			
40	160	65	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160			
			100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160			
			100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160			
50	200	65	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160			
			100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160			
			100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160			
60	240	65	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160			
			100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160			
			100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160			
70	240	65	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160			
			100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160			
			100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160			

10 éves CV kockázat: ■ <5% ■ 5–7,5% ■ 7,5–20% ■ ≥20% TC: összes koleszterin; HDL-C: HDL-koleszterin

4B TÁBLÁZAT. A szív-ér rendszeri megbetegedések megjelenésének 10 éves kockázata az életkor, a cukorbetegség, a krónikus vesebetegség, a dohányzás, a szisztolés vérnyomás és a koleszterinértékek kombinációja alapján. Diabétesz. FÉRFIAK

		Diabétesz van																	
		eGFR 90 ml/min/1,73 m ²						eGFR 45 ml/min/1,73 m ²											
Kor	TC	HDL-C	Nem dohányzó			Dohányzó			Nem dohányzó			Dohányzó							
			Nem kezelt SBP	Kezelt SBP	Kezelt SBP	Nem kezelt SBP	Kezelt SBP	Kezelt SBP	Nem kezelt SBP	Kezelt SBP	Kezelt SBP	Nem kezelt SBP	Kezelt SBP						
			100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	100	120	140	160	
40	160	65	Green	Green	Yellow	Orange	Green	Green	Yellow	Orange	Red	Green	Green	Yellow	Orange	Green	Green	Yellow	Orange
		55	Green	Green	Yellow	Orange	Green	Green	Yellow	Orange	Red	Green	Green	Yellow	Orange	Green	Green	Yellow	Orange
		45	Green	Green	Yellow	Orange	Green	Green	Yellow	Orange	Red	Green	Green	Yellow	Orange	Green	Green	Yellow	Orange
40	200	65	Green	Green	Yellow	Orange	Green	Green	Yellow	Orange	Red	Green	Green	Yellow	Orange	Green	Green	Yellow	Orange
		55	Green	Green	Yellow	Orange	Green	Green	Yellow	Orange	Red	Green	Green	Yellow	Orange	Green	Green	Yellow	Orange
		45	Green	Green	Yellow	Orange	Green	Green	Yellow	Orange	Red	Green	Green	Yellow	Orange	Green	Green	Yellow	Orange
40	240	65	Green	Green	Yellow	Orange	Green	Green	Yellow	Orange	Red	Green	Green	Yellow	Orange	Green	Green	Yellow	Orange
		55	Green	Green	Yellow	Orange	Green	Green	Yellow	Orange	Red	Green	Green	Yellow	Orange	Green	Green	Yellow	Orange
		45	Green	Green	Yellow	Orange	Green	Green	Yellow	Orange	Red	Green	Green	Yellow	Orange	Green	Green	Yellow	Orange
50	160	65	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow
		55	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow
		45	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow
50	200	65	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow
		55	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow
		45	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow
50	240	65	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow
		55	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow
		45	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow	Yellow	Orange	Red	Yellow
60	160	65	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange
		55	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange
		45	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange
60	200	65	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange
		55	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange
		45	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange
60	240	65	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange
		55	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange
		45	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange
70	160	65	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange
		55	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange
		45	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange
70	200	65	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange
		55	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange
		45	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange
70	240	65	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange
		55	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange
		45	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange	Orange	Red	Red	Orange

10 éves CV kockázat: ■ <5% ■ 5–7,5% ■ 7,5–20% ■ ≥20% TC: összes koleszterin; HDL-C: HDL-koleszterin

zeg közvetlen és közvetett hatásai, az inzulinrezisztencia és az adipokindiszreguláció, a hasi elhízás a fokozott intraabdominalis nyomással, valamint a szabad zsírsavak és trigliceridek felhalmozódása a glomerulárisokban és a tubulointersticiális sejtekben hozzájárulnak az akut és krónikus funkcionális és strukturális vesekárosodáshoz. Természetesen nem ilyen egyszerűek az összefüggések, azonban a mélyebb, hisztopatológiai-celluláris szintű elemzés bemutatása nem fér el a közleményben.

Kardiovaszkuláris kockázatbecslés kardiorenális-metabolikus szindrómában

A CRMS mint klinikai entitás igényelte, hogy a szindróma stádiumainak megfelelően egy új, nemek szerint specifikus, kumulatív, teljes CV kockázati elemzés készüljön, amelyben az összes CV betegség, az AtCVB és az SZE szerepel. Ez a PREVENT- (Predicting Risk of CVD EVENTS) modell, amelynek célja az volt, hogy megvalósuljon a CRM-kockázat szűrése, diagnosztizálása, a stádiumok felismerése és a megfelelő kezelések elindítása. A többváltozós alapmodell a hagyományos CV kockázati tényezőket és a vesefunkciót jelző eGFR-t tartalmazta. Nagy kockázatú egyén, CKD vagy DM fennállása esetén ez kiegészült a HbA_{1c}-vel és a vizelet albumin/kreatinin hányadossal, valamint elemezte a „CRM-egészség” szociális és gazdasági tényezőit is. A modell kidolgozása során 6612004, 30–79 év közötti felnőtt egyén (átlagéletkor 53±12 év) adatait használták fel 21 adatbázisból, átlagosan 4,8±3,1 éves megfigyelés alatt. Az eredmények validálása 3330085 egyén bevonásával történt 21 kiegészítő adatbázis alapján (48–49). Az új modell tükrözi az európai SCORE előrejelző modellt, de más megközelítési koncepcióval, mert kiindulása a diszfunkcionális zsírszövet. Az ESC CV kockázatbecslő rendszerének (SCORE2 és SCORE OP) módosítása a CKD két fő tényezőjével (albuminúria, eGFR) megtörtént, de a metabolikus rizikófaktorok beépítése nélkül (50, 51).

A PREVENT-modell lehetővé teszi – az életkor, a nemek és az SBP kezelése függvényében – egy 10, illetve 30 éves CV betegség (összes CV betegség, az AtCVB és az SZE) előrejelzését CRMS-ben (48). Ez a kockázatbecslés elérhető a PREVENT™ online kalkulátor segítségével. A becslés alkalmazása felnőtt egyéneknél 30–79 év közötti prevenció célból indokolt, ha az egyén nem szenved CV betegségben vagy SZE-ben. Az 1–2. CRMS-stádiumban a 10 éves CV kockázat 5% alatti vagy 5–7,5% közötti. A CRMS 2–3. stádiumában a kockázat 7,5–20% között van, míg a 3–4. stádiumban 20% feletti. Ezt a becslést mutatjuk be az 5. ábrán (elérhetőség: <https://professional.heart.org/en/guidelines-and-statements/prevent-calculator>).

A 10 éves CV kockázat a CRMS egyes kategóriáiban (életkor, összes koleszterin, HDL-koleszterin, SBP,

dohányzás) diabéteszes és nem diabéteszes, illetve normális eGFR- (90 ml/perc/1,73 m²) vagy csökkent eGFR- (45 ml/perc/1,73 m²) értékű egyéneknél táblázat formájában látható a közlemény 3., 4. táblázatában. Az egyes CRMS-kategóriák: alacsony kockázat <5 alatt, enyhe 5–7,4% között, közepes-nagy kockázat 7,5–19,9% között, igen nagy kockázat 20% vagy felett (51). A CRM szindrómát a CVB, a CKD és a metabolikus kockázati tényezők közötti összefüggések jellemzik, hangsúlyozva a betegellátás holisztikus megközelítésének szükségességét. Ezért a CRMS különálló klinikai entitásként való felismerése javítja a betegellátást, és csökkenti a szakterületek közötti konfliktusokat. A CRMS-hez vezető örökletes, társadalmi és környezeti tényezők közötti összefüggések megértésével az egészségügyi szakemberek hatékonyabban tudják kezelni a vesebetegségben, anyagcserezavarban és CV betegségekben szenvedő betegeket. A szindróma korai felismerése és a megelőzés hangsúlyozása csökkentheti a krónikus betegségek megjelenését, azok súlyosságát és a vele járó egészségügyi, gazdasági terheket, ezáltal csökkenhet a lakosság morbiditása és korai halálózása. E tekintetben azonban további vizsgálatokra van szükség (52).

Nyilatkozat

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

Irodalom

- Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. on behalf of the American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139: e840–e878. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000664>
- Koenen M, Hill MA, Cohen P, Sowers JR. Obesity, adipose tissue and vascular dysfunction. *Circ Res* 2021; 128: 951–968. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318093>
- Khan AR, Salama AH, Aleem Z, et al. The Promising Frontier of Cardio-metabolic Syndrome: A New Paradigm in Cardiology. *Cureus* 2023; 15(9): e45542. <https://doi.org/10.7759/cureus.45542>
- Palsson R, Patel UD. Cardiovascular complications of diabetic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014; 21: 273–280. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2014.03.003>
- Khayyat-Kholghi M, Oparil S, Davis BR, Tereshchenko LG. Worsening kidney function is the major mechanism of heart failure in hypertension: the ALL-HAT study. *JACC Heart Fail* 2021; 9: 100–111. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.09.006>
- Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al. on behalf of the American Heart Association. Cardiovascular-kidney-metabolic health: a presidential advisory from the American Heart Association *Circulation* 2023; 148: 1606–1635. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001184>
- Mohamed M, Shalaby MA, El-Shiekh, et al. Metabolic syndrome: risk factors, diagnosis, pathogenesis, and management with natural approaches. *Food Chemistry Advances* 2023; 3: 100335. <https://doi.org/10.1016/j.focha.2023.100335>
- Ajibowo AO, Okobi OE, Emore E, et al. Cardiorenal Syndrome: A Literature Review. *Cureus* 2023 Jul 1; 15(7): e41252. <https://doi.org/10.7759/cureus.41252>
- Pammer LM, Lamina C, Schultheiss UT, et al. Association of the metabolic syndrome with mortality and major adverse cardiac events: A large chronic

- kidney disease cohort. *J Intern Med* 2021; 290: 1219–1232. <https://doi.org/10.1111/joim.13355>
10. Whaley-Connell A, Sowers JR. Basic science: Pathophysiology: the cardiorenal metabolic syndrome. *J Am Soc Hypertens* 2014 Aug; 8(8): 604–6. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2014.07.003>
11. Valensi P, Prévost G, Pinto S, et al. The impact of diabetes on heart failure development: The cardio-renal-metabolic connection. *Diabetes Res Clin Pract* 2021 May; 175: 108831. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021>
12. Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR, et al. Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2023; 148: 1636–1664. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001186>
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2021; 99: S1–S87. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003>
14. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2022 Jan; 183: 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
15. Xu H, Jin C, Guan Q. Causal Effects of Overall and Abdominal Obesity on Insulin Resistance and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Front Genet* 2020; 11: 603. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00603>
16. Mansour A, Mousa M, Abdelmannan D, et al. Microvascular and macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus: Exome wide association analyses. *Front Endocrinol* 2023; 14: 1143067. <https://doi.org/10.389/fendo.2023.1143067>
17. McMurray JJ, Gerstein HC, Holman RR, et al. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 843–851. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(14\)70031-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(14)70031-2)
18. Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12: 73–81. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.173>
19. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 1342–1356. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1858>
20. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020; 395: 709–733. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
21. Scurt FG, Ganz MJ, Herzog C, et al. Association of metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Obes Rev* 2024 Jan; 25(1): e13649. <https://doi.org/10.1111/obr.13649>
22. Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2020 Sep; 22(9): 1607–1618. <https://doi.org/10.1111/dom.14074>
23. Foley RN, Murray AM, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005 Feb; 16(2): 489–95. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004030203>
24. Olufade T, Jiang L, Israni R, et al. Cardiovascular and renal disease manifestation and healthcare resource utilization in patients on first-line oral therapy for type 2 diabetes: a claims-based observational cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 2741–2751. <https://doi.org/10.1111/dom.14530>
25. Arnold SV, Kosiborod M, Wang J, et al. Burden of cardio-renal-metabolic conditions in adults with type 2 diabetes within the diabetes collaborative registry. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 2000–2003. <https://doi.org/10.1111/domd.13303>
26. Ostrominski JW, Arnold SV, Butler J, et al. Prevalence and Overlap of Cardiac, Renal, and Metabolic Conditions in US Adults, 1999–2020. *JAMA Cardiol* 2023 Nov 1; 8(11): 1050–1060. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.3241>
27. Schechter M, Melzer Cohen C, Yanuv I, et al. Epidemiology of the diabetes-cardio-renal spectrum: a cross-sectional report of 1.4 million adults. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21: 104. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01521-9>
28. Papaetis GS, Papakyriakou P, Panagiotou TN. Central obesity, type 2 diabetes and insulin: exploring a pathway full of thorns. *Arch Med Sci* 2015 Jun 19; 11(3): 463–82. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.52350>
29. Pasea L, Dashtban A, Mizani M, et al. Risk factors, outcomes and healthcare utilisation in individuals with multimorbidity including heart failure, chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: a national electronic health record study. *Open Heart* 2023 Sep; 10(2): e002332. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2023-002332>
30. Ostrominski JW, Thierer J, Claggett BL, et al. Cardio-Renal-Metabolic Overlap, Outcomes, and Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *J A C C Heart failure* 2023; 11: 1491–1503. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.05.015>
31. Lawson CA, Seidu S, Zaccardi F, et al. Outcome trends in people with heart failure, type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease in the UK over twenty years. *eClinMed* 2021; 32: 100739. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100739>
32. Cherney DZI, Repetto E, Wheeler DC, et al. Impact of Cardio-Renal-Metabolic Comorbidities on Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Nephrol* 2020; 51(1): 74–82. <https://doi.org/10.1159/000504558>
33. Beles M, Masuy I, Verstreken S, et al. Cardio-renal-metabolic syndrome: clinical features and dapagliflozin eligibility in a real-world heart failure cohort. *ESC Heart Fail* 2023 Aug; 10(4): 2269–2280. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14381>
34. Marassi M, Fadini GP. The cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol* 2023; 22: 195. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01937-x>
35. Scurt FG, Ganz MJ, Herzog C, et al. Association of metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Obes Rev* 2024 Jan; 25(1): e13649. <https://doi.org/10.1111/obr.13649>
36. García-Carrasco A, Izquierdo-Lahuerta A, Medina-Gómez G. The Kidney-Heart Connection in Obesity Nephron 2021; 145(6): 604–608. <https://doi.org/10.1159/000515419>
37. Sebastian SA, Padda I, Johal G. Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: A state-of-the-art review. *Curr Probl Cardiol* 2024 Feb; 49(2): 102344. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102344>
38. Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, Aroor A. Uric Acid – key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Med* 2013; 3(3): 208–220. <https://doi.org/10.1159/000355405>
39. Copur S, Demiraya A, Kanbay M. Uric acid in metabolic syndrome: Does uric acid have a definitive role? *European Journal of Internal Medicine* 2022; 103: 4–12. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.04.02240>
40. Tuttle KR, Agarwal R, Alpers CE, et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease. *Kidney Int* 2022; 102: 248–260. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.05.012>
41. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–1305. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031>
42. Ruilope LM, Alberto Ortiz A, Ruiz-Hurtado G. Hipertónia és a vese: frissítés, *European Heart Journal*, 2024; ehad896. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad896>
43. Kékes E, Pál L, Schanberg Zs, Kiss I. A 2.-típusú diabetes mellitus megjelenési gyakorisága a magyar hypertóniás populációban. *Az Éljen* 140/90 Hgmm alatt. 5.2 fejezet. 260–271. (szerk. Kiss I és Kékes E) *Literatura Medicina* 2015.
44. László Á, Ács T, Járai Z. Heveny szívelégtelenség és heveny vesekárosodás: az 1-es típusú kardiorenális szindróma okai és ellátása. *Hypertonia és Nephrologia* 2012; 16(6): 253–60.
45. Nagy J. A klinikai nephrológiai alapjai. A vese és kardiovaszkuláris rendszer kapcsolata. 199–209. *Medicina Kiadó*, 2015. Budapest.
46. Wagner L. Kardiorenális-metabolikus szemlélet az orvoslásban – gondolatok, tudnivalók az új ajánlások nyomán az SGLT-2-gátlókkal és GLP-1-receptor-agonistákkal kapcsolatban. *Hypertonia és Nephrologia* 2023; 27(6): 267–76. <https://doi.org/10.33668/hn.27.037>
47. Kousa O, Mullane R, Aboeata A. Cardiorenal Syndrome. *StatPearls Publishing*; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542305>
48. Khan SS, Coresh J, Pencina MJ, et al. Novel Prediction Equations for Absolute Risk Assessment of Total Cardiovascular Disease Incorporating Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *AHA. Circulation* 2023; 148(24): 1982–2004. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001191>
49. Khan SS, Matsushita K, Sang Y, et al. for the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium and the American Heart Association Cardiovascular-Kidney-Metabolic Science Advisory Group. Development and validation of the American Heart Association Predicting Risk of Cardiovascular Disease EVENTS (PREVENT) equations. *Circulation* 2024; 149(6): 430–449. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067626>
50. Matsushita K, Kaptoge S, Hageman SHJ, et al. Including measures of chronic kidney disease to improve cardiovascular risk prediction by SCORE2 and SCORE2-OP. *European Journal of Preventive Cardiology* 2023; 30: 8–16. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac176>
51. Ortiz A, Wanner Ch, Gansevoort R. (ERA Council.) Chronic kidney disease as cardiovascular risk factor in routine clinical practice: a position statement by the Council of the European Renal Association, *European Journal of Preventive Cardiology* 2022; 29(7): 2211–2215. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac186>
52. Jaradat JH, Nashwan J. Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome: Understanding the interconnections and the need for holistic intervention. *Journal of Medicine, Surgery, and Public Health* 2023; 1: 100028. <https://doi.org/10.1016/j.gjmedi.2023.100028>

Kardiovaszkuláris kockázat a menopauzában lévő nőknél

Bálint Alexandra, Szabados Eszter

PTE KK, I. sz. Belgyógyászati Klinika,
Kardiológiai Prevenációs és Rehabilitációs Tanszék, Pécs



Szerzői video-összefoglaló

Levelezési cím:

Dr. Szabados Eszter, PTE KK, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Prevenációs és Rehabilitációs Tanszék, 7624 Pécs, Rákóczi út 2., e-mail: szabados.eszter@pte.hu

A kardiovaszkuláris (CV) betegségek továbbra is vezető halálozási tényezők a nők körében, amelyek okai multifaktoriálisak. Nőknél a hagyományos CV kockázati tényezők fokozottabb kockázatot jelentenek CV események előfordulására, és emellett vannak csak nőkre jellemző kockázati tényezők is. A menopauzában a CV kockázat tovább nő. A hormonváltozások mellett a menopauzát előnytelen metabolikus változások kísérik, mint például az aterogén lipidprofil kialakulása, súlygyarapodás, visceralis, valamint epikardiális és parakardiális zsírlerakódás. A menopauzára jellemző testösszetétel-változás, a fokozódó visceralis zsírszövet, a csökkenő izomtömeg, az inaktivitás fokozódása, valamint a kedvezőtlen aterogén lipid shift megváltoztatja az egyén metabolikus profilját, és jelentősen növeli a CV kockázatot. Ezért fokozott figyelem javasolt az életmódot illetően menopauzában. A jól ismert mediterrán típusú diéta előnyös lehet a kedvezőtlen metabolikus változások leküzdésében. Megfelelő mennyiségű testmozgással a fizikai fittség, valamint az izomtömeg és izomerő megtartása kiemelt figyelmet érdemel. Hormonterápia válogatott esetekben javasolható.

Kulcsszavak: menopauza, kardiovaszkuláris rizikó, aterogén lipid shift, életmód, hormonterápia

Cardiovascular risk in menopausal women

Cardiovascular (CV) disease remains the leading cause of death in women, with multifactorial causes. In women, traditional CV risk factors are associated with an increased risk of CV events, and there are also risk factors that are unique to women. CV risk increases further during menopause. In addition to hormonal changes, menopause is accompanied by adverse metabolic changes, such as the development of an atherogenic lipid profile, weight gain, visceral and epicardial and paracardial fat deposition. Menopausal body composition changes, increased visceral adipose tissue, decreased muscle mass, increased inactivity and adverse atherogenic lipid shifts alter the metabolic profile of the individual and significantly increase CV risk. Therefore, increased attention is recommended regarding lifestyle during menopause. The well-known Mediterranean-type diet can be beneficial in overcoming adverse metabolic changes. Maintaining physical fitness and muscle mass and strength through adequate amounts of exercise is a focus of attention. Hormone therapy may be recommended in selected cases.

Keywords: menopause, cardiovascular risk, atherogenic lipid shift, lifestyle, hormone therapy

Bevezetés

A kardiovaszkuláris (CV) betegségek továbbra is vezető halálozási tényezők a nők körében (1). Ennek okai multifaktoriálisak: biológiai, társadalmi, környezeti és gazdasági szempontokat foglalnak magukban (2). Bár a férfiak és a nők hagyományos CV kockázati tényezői azonosak, de már ezek a rizikófaktorok sem egyformán érintik őket. Továbbá csak nőkre jellemző kockázati tényezők is ismeretesek, különösen a menopauza, amelyek jelentősen hozzájárulnak a megnövekedett CV rizikóhoz (2). A menopauza tranzíciós időszakot az ösztradiol- és a follikuluszstimuláló hormon (FSH) szintjének dinamikus változása jellemzi. Már 2 évvel az utolsó menstruáció előtt az ösztradiolszint csökkenése, és 6 évvel előtte az FSH emelkedése jellemzi (3). A hormonváltozásokon túl a menopauzát előnytelen metabolikus változások kísérik, mint például aterogén lipidprofil kialakulása, súlygyarapodás, visceralis, valamint epikardiális és parakardiális zsírlakódás (4–6).

Hagyományos kardiovaszkuláris kockázati tényezők

A CV betegségek jól ismert kockázati tényezői közé tartozik a diabétesz mellitus (DM), a dohányzás, a hipertónia (HTN), az elhízás és a fizikai inaktivitás. Ezek a kockázati tényezők a férfiakat és a nőket eltérően érintik, és a nőknél a CV betegségek nagyobb kockázatával járnak. A nőket aránytalanul nagyobb mértékben érinti a DM, továbbá diabéteszes nőknél 1,81-szoros, míg diabéteszes férfiaknál 1,48-szoros a CV halálozás kockázata a nem diabéteszes egyénekhez képest. A szívelégtelenség kockázata a cukorbeteg nőknél 5-ször, férfiaknál 2-szer nagyobb a nem cukorbeteghez képest (7). Mindezek hátterében több tényező állhat. Nőknél magasabb a koszorúér-mikrovaszkuláris diszfunkció, és a hiperkoagulabilitás előfordulása, valamint az egyidejűleg fennálló metabolikus szindróma (8–10).

A magas vérnyomás a CV betegségek másik jól ismert kockázati tényezője világszerte (11). A hipertóniás nőket magasabb CV mortalitás jellemzi a férfiakhoz képest, és gyakran nem kezelik őket az irányelvekben meghatározott vérnyomáscélokhoz megfelelően (12). Posztmenopauzában az ösztrogénszint csökkenésével nő a hipertónia előfordulásának gyakorisága (8).

Az obesitas előfordulása szintén a nők körében gyakoribb. Az elhízás a nők esetében független módon összefüggésbe hozható a fokozott kardiovaszkuláris rizikóval. A Framingham Heart Study megállapította, hogy az elhízás a nőknél 64%-kal növeli a szívbetegség relatív kockázatát, míg férfiaknál 46%-kal (8, 12).

A fizikai inaktivitás szintje nők körében magasabb a férfiakéhoz képest, különösen idősebb korban, amely szintén hozzájárulhat a CV betegségek és az obesitas fokozott rizikójához (13). A rendelkezésre álló adatok

alapján erős fordított összefüggés található a fizikai aktivitás mennyisége és a szív- és érrendszeri halálozás között (14). A jelenlegi prevenciók ajánlás értelmében felnőtteknek minden korosztály számára javasolt legalább heti 150-300 perc közepes intenzitású vagy 75-150 perc magas intenzitású aerob fizikai aktivitás vagy a fentiek megfelelő kombinációja az összhalálozás, a CV mortalitás és morbiditás csökkentése érdekében. Azon felnőtteknek, akik nem tudnak 150 perc közepes intenzitású fizikai aktivitást végezni, javasolt a héten annyira aktívnak maradni, amennyire a képességeik és az egészségügyi állapotuk engedi (15, 16).

A dohányzás növeli az összhalálozást, és döntő szerepet játszik az ateroszklerotikus CV betegségek kialakulásában. A dohányzás okozta káros érrendszeri hatások hátterében endotheldiszfunkció, oxidatív stressz, thrombocytadiszfunkció, fokozott gyulladáshoz vezető folyamatok állnak. Mindezen proaterogén hatások jelentősen emelik a halálos kimenetelű események kockázatát a dohányosoknál a nem dohányzókhöz képest (17). A dohányzás jobban növeli az obstruktív koronáriabetegség kockázatát nőknél, mint férfiaknál, és az obstruktív koronáriabetegség gyakrabban vezet halálhoz nőknél, mint férfiaknál. A dohányzás okozta nagyobb CV rizikó hátterében részben genetikai fogékonyság állhat, valamint az ösztrogén plazmaszintje alacsonyabb a dohányzó, mint a nemdohányzó nőknél (18). Továbbá a korai menopauza fokozott kockázatát észlelték dohányzó nők körében, amely összefüggött a dohányzás mértékével és időtartamával is (19).

A nőkre vonatkozó specifikus CV rizikófaktorok

A nőkre jellemző biológiai tényezők további CV kockázatokot jelenthetnek. A kedvezőtlen terhességi kimenetek például tartósan befolyásolják a hosszú távú CV kockázatot és a halálozást, ami a CVD hagyományos kockázati tényezőire történő korrekció ellenére is fennáll (20, 21). A terhesség alatti preeclampsia előfordulása összességében rosszabb terhességi kimenetellel jár, és súlyossága összefüggésbe hozható a későbbi CV megbetegedésekkel. A gesztációs DM, amelyet a terhesség első trimeszterén túli, újonnan diagnosztizált diabéteszként definiálnak, 7-szeresére növeli a kettes típusú DM kockázatát a későbbi életkorban, és nagyobb mértékben növeli a CV kockázatot, mint a kettes típusú DM önmagában (22, 23).

Hasonlóan, a policisztás ovárium szindróma (PCOS), amelyet infertilitás és hyperandrogenismus jellemez, növeli a nők CV rizikóját. A PCOS a fiatal nők leggyakoribb endokrin rendellenessége, világszerte a nők 5-10%-át érinti (24). A PCOS-betegeknél inzulinsekreciós rendellenességek és inzulinrezisztencia fordul elő, ami metabolikus szindrómához és CV betegségekhez vezethet (25). A Coronary Artery Risk Develop-

ment in Young Adults (CARDIA-) tanulmány például a PCOS-betegeknél a koszorúerek meszesedésének 4-szeres növekedéséről számolt be az átlagpopulációhoz képest (26).

A fiatal nők életkora menarche idején szintén szerepet játszhat a későbbi CV események kockázatának előrejelzésében. A megnövekedett kockázat érdekes módon azoknál a betegeknél figyelhető meg, akiknél a menstruáció „korán” vagy „későn” kezdődött (27). Egy 648, koronáriabetegség gyanúja miatt koronarográfián átesett nő vizsgálatában a menarche ideje J alakú összefüggést mutatott a súlyos nemkívánatos kardiális eseményekkel (MACE) (27).

A menopauza és a kardiovaszkuláris rizikó

A Framingham study már 1976-ban arról számolt be, hogy a CV események előfordulása 2,6-szer magasabb volt posztmenopauzális nőknél a premenopauzális nőkhöz képest (28). Ugyanebben a vizsgálatban azt is megállapították, hogy a nőknél átlagosan 7-10 évvel később alakul ki CV betegség, mint a férfiaknál (29). Az azóta végzett vizsgálatok azt is kimutatták, hogy a menopauza korai megjelenése is növeli a CV kockázatot (29, 30). A menopauzában aterogén lipid shift figyelhető meg, azaz magasabb lesz az összkoleszterin-, triglicerid- és LDL-C-, és csökken a HDL-C-szint (3). A Women Across the Nation tanulmányban az LDL-C és az apolipoprotein B voltak azok a faktorok, amelyek kifejezetten a menopauzával, és nem az öregedéssel mutattak összefüggést (31). A vizsgálatok azt is kimutatták, hogy a menopauzában jelentkező súlytöbblet, a megnövekedett zsírtömeg, a csontváz tömegének csökkenése és a derékkörfogat növekedése nem magyarázható pusztán az életkor növekedésével, hanem az utolsó menstruációs időszakokkal járó petefészek-diszfunkcióval függ össze (6). Továbbá a menopauza az epikardiális és a parakardiális zsírszövet növekedésével jár együtt, ami a koronáriabetegség két új kockázati tényezője (3, 5).

Menopauzához kapcsolódó tünettann

A menopauzában a nők többféle tünetet tapasztalhatnak, pl. hőhullámokat és éjszakai izzadást (vazomotoros tünetek), hangulati változásokat (depresszió és szorongás), alvási és kognitív zavarokat, valamint a genitourinaris traktus és a szexuális funkciók változásait. Az említett tünetek és a CV betegségek kockázata között számos összefüggést találtak (32–37).

A vazomotoros tünetek a menopauzával kapcsolatos leggyakoribb panaszok, amelyek befolyásolják a nők életminőségét, és akár 10 évig is eltarthatnak. Hosszabb ideig tartanak azoknál a nőknél, akiknél a tünetek a menopauza korai szakaszában kezdődnek. A vaso-

motoros tünetek oka több tényezőre vezethető vissza, amelyben a reproduktív hormonok változásai fontos szerepet játszanak. A vazomotoros tünetek gyakoribb előfordulása és súlyossága összefüggésbe hozható egyéb tényezőkkel, mint pl. az elhízás, a dohányzás, a fokozott szorongás és depresszió, az alacsonyabb iskolai végzettség. A fizikai aktivitásra, a táplálkozásra és az alkoholfogyasztásra vonatkozó adatok az érrendszeri tünetek előfordulásával nem konzisztensek (32).

A SWAN-vizsgálat (n=1258 középkorú nő) longitudinális adatainak legutóbbi elemzése alapján a középkorú nők mintegy 15%-a számolt be alvási panaszokról. A vazomotoros tünetek, hormonális változások, társbetegségek, elhízás és pszichoszociális tényezők összefüggésbe hozhatók a fokozott alvászavarral menopauzában (33, 34).

A klinikai depresszióval kapcsolatos tanulmányok a major depressziós epizódok 2-5-ször nagyobb kockázatáról számoltak be menopauzában (33, 37). Ezenkívül a középkorú nők nagyobb valószínűséggel tapasztalnak szorongásos tüneteket az átmeneti időszak alatt, amelyek a késői perimenopauza idején tetőznek. Mind a depressziós, mind a szorongásos tünetek általában csökkennek a menopauza után (33, 37).

A menopauzát kísérő kardiometabolikus változások

A menopauzában jellemző a vérnyomás emelkedése, a súlygyarapodás, a centrális obesitas és a glükózanyagcsere romlása. A SWAN-vizsgálat (33) adta a legerősebb bizonyítékot a reproduktív öregedésre és a lipidek változásaira vonatkozóan. Kimutatta, hogy számos aterogén lipidparaméter (összkoleszterin, LDL-C és apolipoprotein B) drámaian megemelkedik egy viszonylag rövid időintervallumon belül (az utolsó menstruációs ciklus előtti évtől az azt követő egy évig), és hogy ezek az összefüggések függetlenek voltak az öregedés hatásaitól (38). Továbbá felmerült, hogy a HDL-C szintje összetett kapcsolatban áll a menopauzával, mivel minősége, funkcionális kapacitása megváltozik. A SWAN előzetes eredményei arra utalnak, hogy a HDL-részecskék egyik kulcsfontosságú antiaterogén funkciója gyengülhet a menopauza során (39).

A középkorúak súlygyarapodása, amelyet gyakran csökkent energiafelhasználás kísér, nagyrészt a kronológiai életkor változásával magyarázható (40). A SWAN-vizsgálatban nem volt különbség az önbevallás szerinti testsúlyban (vagy BMI-ben) a pre- és posztmenopauzában lévő nők között az életkorra való korrekció után (41). Mind a SWAN-, mind az Egészséges Nők elnevezésű vizsgálatokban (40) a testsúly változását prospektíven értékelték a menopauza alatt. Mindkét vizsgálatban és a 3 éves követéses időszak alatt a nők testsúlya átlagosan ~2,0-2,3 kg-ot nöött, de a mérési eredmények és a menopauza között nem volt összefüggés (38, 40).

Annak ellenére, hogy a súlyváltozás szorosabb kapcsolatban állt a kronológiai, mint a reprodukzív öregedéssel, a menopauza független összefüggést mutatott a testösszetétel kedvezőtlen változásaival és a zsigeri zsírszövet növekedésével (38). A SWAN kutatói vizsgálták a testösszetétel változását 18 éven keresztül (8 évvel a menopauzát megelőzően és 10 évvel azt követően). Két évvel az utolsó menstruáció előtt a zsírnövekedés mértéke megduplázódott, a zsírmentes testtömegé pedig csökkent. Ez a jelenség az utolsó menstruációt követő 2 évig folytatódott, ami arra utal, hogy a zsírtömeg gyorsuló növekedése és a zsírmentes tömeg csökkenése a menopauzával van kapcsolatban.

Az ektopikus zsírlerakódás, amely a felesleges zsírszövet felhalmozódása olyan szervekben, mint a szív és a máj, összefüggésben állhat a menopauzával. A parakardiális (a pericardium parietális rétegén kívüli zsír), de még inkább a perikardiális (a pericardium lemezén belüli) zsírlerakódás különösen káros lehet, tekintettel a szívizom közelségére és a gyulladásos citokinek közvetlen hatásaira (42). Egyre több bizonyíték támasztja alá a szív körüli zsírlerakódás és a koronáriabetegség összefüggéseit (43).

Az életmód-változtatás fontossága menopauzában

A vázizom energiafelhasználása háromszor magasabb, mint a zsírszöveté. A bazális metabolikus ráta magasabb nagyobb izomtömegarányánál még akkor is, ha a testsúly azonos. Az öregedés és a menopauza során a zsírszövet mennyisége növekszik az izomtömeg rovására, így a bazális metabolikus ráta csökken (44). A folyamat azáltal javítható, ha nő a fizikailag aktívan eltöltött idő, valamint ha az aerob testmozgás mellé rezisztenciatréninget is beiktatnak, amelyet a legutóbbi európai prevenciók ajánlás is tartalmaz (15).

A megfelelő étrend szintén kiemelkedő jelentőséggel bír ebben a korosztályban is. Itt is utalunk a 2021-es európai prevenciók ajánlásra, amelynek főbb szempontjait az alábbiakban foglaljuk össze.

Mediterrán típusú vagy ahhoz hasonló étrend folytatása javasolt, előnyben részesítendő a telítetlen zsírsavak fogyasztása a telítettel szemben, valamint a transzzsírsavak kerülése, javasolt a sóbevitel csökkentése a magas vérnyomás elkerülése érdekében, előnyben részesítendő a növényekben gazdag étrend folytatása a főleg állati eredetű étkezés helyett, amennyire csak lehet, csökkenteni kell az alkoholbevitelt, és minimalizálni a natív cukortartalmú ételek, italok fogyasztását (15).

A dohányzás abbahagyásának azonnali és hosszú távú előnyös hatásai vannak az egészség minden aspektusára, így a CV betegségekre is, mindkét nemből, de ez az előny nőknél kifejezettebb (45).

A menopauzális hormonterápia (MHT) hatásai a kardiometabolikus egészségre és a kardiovaszkuláris eseményekre

Az MHT nem ajánlott a szív- és érrendszeri betegségek primer és szekunder prevenciójára. Előnyösek lehetnek azonban a menopauza során észlelt vazomotoros és genitourinális tünetek csökkentésében és az osteoporosis megelőzésében. Alkalmazásuk nem javasolt ismert CV betegséggel kezelt, vagy magas CV kockázatú nők esetében, valamint ismert véralvadási zavarral vagy rosszindulatú emlődaganyattal kezelt nők esetén. Magasabb kockázatot jelentő állapotok még a diabétesz, a nem kezelt hipertónia, a dohányzás, az immobilitás, bizonyos autoimmun betegségek (SLE, RA), amikor fokozott óvatossággal, válogatott esetekben alkalmazhatóak. Az alacsony CV kockázatú nőknek, ha a menopauza 5 éven belül kezdődött (az időzítés kifejezetten fontos), MHT-kezelés alkalmazható a fellépő tünetek enyhítésére, 65 éves korig. Az alkalmazásukkal kapcsolatos biztonságos alapelvek magukban foglalják továbbá az alacsony dózist, valamint előnyben részesíthetőek a transzdermális, illetve helyileg alkalmazható készítmények (46).

Összefoglalás

A menopauzára jellemző testösszetétel-változás, a megnövekedett visceralis zsírszövet, a csökkenő izomtömeg, az inaktivitás fokozódása, valamint a kedvezőtlen aterogén lipid shift megváltoztatja az egyén metabolikus profilját, és jelentősen növeli a CV kockázatot. Ezért fokozott figyelem javasolt az életmódot illetően. A jól ismert mediterrán típusú diéta előnyös lehet a kedvezőtlen metabolikus változások leküzdésében. Megfelelő mennyiségű aerob testmozgással az izomtömeg és izomerő megtartása, a minőségi alvás biztosítása kiemelt figyelmet érdemel. MHT-kezelés válogatott esetekben, a fentiekben részletezett szempontokat figyelembe véve, szintén megfontolható.

Nyilatkozat

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

Irodalom

- Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart disease and stroke statistics – 2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2021; 143: e254–e743. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>
- Aggarwal NR, Patel HN, Mehta LS, et al. Sex differences in ischemic heart disease: advances, obstacles, and next steps. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018; 11: e004437. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004437>
- El Khoudary SR, Thurston RC. Cardiovascular implications of the menopause transition: endogenous sex hormones and vasomotor symp-

- toms. *Obs Gynecol Clin North Am* 2018; 45: 641–661. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.006>
4. Crandall CJ, Barrett-Connor E. Endogenous sex steroid levels and cardiovascular disease in relation to the menopause: a systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013; 42: 227–253. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.02.003>
 5. Sowers M, Tomey K, Jannausch M, et al. Physical functioning and menopause status. *Obs Gynecol* 2007; 110: 1290–1296. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000290693.78106.9a>
 6. Sowers M, Zheng H, Tomey K, et al. Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 895–901. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1393>
 7. Dal Canto E, Ceriello A, Ryden L, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: an overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26(Suppl. 2): 25–32. <https://doi.org/10.1177/2047487319878371>
 8. Garcia M, Mulvagh SL, Merz CN, et al. Cardiovascular disease in women: clinical perspectives. *Circ Res* 2016; 118: 1273–1293. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.307547>
 9. Pradhan AD. Sex differences in the metabolic syndrome: implications for cardiovascular health in women. *Clin Chem* 2014; 60: 44–52. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.202549>
 10. Wei J, Cheng S, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction causing cardiac ischemia in women. *JAMA* <https://doi.org/10.1001/jama.2019.15736>
 11. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental, and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease 2017. *Lancet* 2018; (392): 1923–1994. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32225-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32225-6)
 12. Wenger N. Tailoring cardiovascular risk assessment and prevention for women: One size does not fit all. *Glob Cardiol Sci Pract* 2017; 2017(1): e201701. <https://doi.org/10.21542/gcsp.2017.1>
 13. Schiller JS, Lucas JW, Peregoy JA. Summary health statistics for U.S. adults: national health interview survey, 2011. *Vital Heal Stat* 2012; 256: 1–218.
 14. Wahid A, Manek N, Nichols M, Kelly P, Foster C, Webster P, et al. Quantifying the association between physical activity and cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Am Hear Assoc*. Published online 2016; 5: e002495. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002495>
 15. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. AHA/ACC 2017 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Hear J* 2021; 42(34): 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
 16. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139(10): e56–e528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>
 17. Vasiljevic Z, Scarpone M, Bergami M, Yoon J, Van der Schaar M, Krljanac G, et al. Smoking and sex differences in first manifestation of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2021; 330: 43–51. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.909>
 18. Manfrini O, Yoon J, Van der Schaar M, et al. Sex Differences in Modifiable Risk Factors and Severity of Coronary Artery Disease. *J Am Hear Assoc* 2020; 9(19): 017235. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017235>
 19. Whitcomb BW, Purdue-Smith AC, Szegda KL BM, et al. Cigarette smoking and Risk of Early Natural Menopause. *Am J Epidemiol* 2018; 187(4): 696–704. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx292>
 20. McKenzie-Sampson S, Paradis G, Healy-Profitos J, et al. Gestational diabetes and risk of cardiovascular disease up to 25 years after pregnancy: a retrospective cohort study. *Acta Diabetol* 2018; 55: 315–322. <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1099-2>
 21. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10(2): e003497. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497>
 22. Vrachnis N, Augoulea A, Iliodromiti Z, et al. Previous gestational diabetes mellitus and markers of cardiovascular risk. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 458610. <https://doi.org/10.1155/2012/458610>
 23. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 1773–1779. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60731-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60731-5)
 24. Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745–2749. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032046>
 25. Gunning MN, Fauser BCJM. Are women with polycystic ovary syndrome at increased cardiovascular disease risk later in life? *Climacteric* 2017; 20: 222–227. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1316256>
 26. Calderon-Margalit R, Siscovick D, Merkin SS, et al. Prospective association of polycystic ovary syndrome with coronary artery calcification and carotid-intima-media thickness: the coronary artery risk develop-
- ment in young adults women’s study. *Arter Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 2688–2694. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304136>
27. Lee JJ, Cook-Wiens G, Johnson BD, et al. Age at menarche and risk of cardiovascular disease outcomes: findings from the national heart lung and blood institute-sponsored women’s ischemia syndrome evaluation. *J Am Hear Assoc* 2019; 8: e012406. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012406>
 28. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, et al. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447–452. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-85-4-447>
 29. Wellons M, Ouyang P, Schreiner PJ, et al. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Menopause* 2012; 19: 1081–1087. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182517bd0>
 30. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Type of menopause, age of menopause and variations in the risk of incident cardiovascular disease: pooled analysis of individual data from 10 international studies. *Hum Reprod* 2020; 35: 1933–1943. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa124>
 31. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2366–2373. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.009>
 32. Avis NE, Crawford SL GR. Vasomotor symptoms across the menopause transition: differences among women. *Obs Gynecol Clin North Am* 2018; 45: 629–640. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.005>
 33. El Khoudary SR, Greendale G, Crawford SL, Avis NE, Brooks MM, Thurston RC, Karvonen-Gutierrez C, Waetjen LE MK. The menopause transition and women’s health at midlife: a progress report from the Study of Women’s Health Across the Nation (SWAN). *Menopause* 2019; 26: 1213–1227. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001424>
 34. Kravitz HM, Kazlauskaitė RJH. Sleep, health, and metabolism in midlife women and menopause: food for thought. *Obs Gynecol Clin North Am* 2018; 45: 679–694. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.008>
 35. Mirer AG, Young T, Palta M, Benca RM, Rasmuson APP. Sleep-disordered breathing and the menopausal transition among participants in the Sleep in Midlife Women Study. *Menopause* 2017; 24: 157–162. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000744>
 36. Kravitz HM, Janssen I, Bromberger JT, Matthews KA, Hall MH, Ruppert KJH. Sleep trajectories before and after the final menstrual period in the Study of Women’s Health Across the Nation (SWAN). *Curr Sleep Med Rep* 2017; 3: 235–250. <https://doi.org/10.1007/s40675-017-0084-1>
 37. Bromberger JT, Epperson CN. Depression during and after the perimenopause: impact of hormones, genetics, and environmental determinants of disease. *Obs Gynecol Clin North Am* 2018; 45: 663–678. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.007>
 38. Thurston RC, Karvonen-Gutierrez CA, Derby CA, El Khoudary SR, Kravitz HM, Manson JE. Menopause versus chronologic aging: their roles in women’s health. *Menopause* 2018; 25: 849–854. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001143>
 39. Rosenson RS, Brewer HB Jr, Chapman MJ, Fazio S, Hussain MM, Koutsh A, et al. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. *Clin Chem* 2011; 57: 392–410. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.155333>
 40. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden MA, Nappi RE, Shah D, Villaseca P. Writing Group of the International Menopause Society for World Menopause Day 2012. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric* 2012; 15: 419–429. <https://doi.org/10.3109/13697137.2012.707385>
 41. Greendale GA, Sternfeld B, Huang M, Han W, Karvonen-Gutierrez C, Ruppert K, et al. Changes in body composition and weight during the menopause transition. *JCI Insight* 2019; 4: e124865. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.124865>
 42. Iacobellis G, Gao YJ, Sharma AM. Do cardiac and perivascular adipose tissue play a role in atherosclerosis? *Curr Diab Rep* 2008; 8: 20–24. <https://doi.org/10.1007/s11892-008-0005-2>
 43. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasan RS, O’Donnell CJ FC. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 605–613. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743062>
 44. Ko SH, Jung Y. Energy Metabolism Changes and Dysregulated Lipid Metabolism in Postmenopausal Women. *Nutrients* 2021; 13: 4556. <https://doi.org/10.3390/nu13124556>
 45. Jaspers NEM, Blaha MJ, Matsushita K, Van der Schouw YT, et al. Prediction of individualized lifetime benefit from cholesterol lowering, blood pressure lowering, antithrombotic therapy, and smoking cessation in apparently healthy people. *Eur Hear J* 2020; 41(11): 1190–1199. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz239>
 46. Prabakaran S, Schwartz A, Lundberg G. Cardiovascular risk in menopausal women and our evolving understanding of menopausal hormone therapy: risks, benefits, and current guidelines for use. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2021; 12: 20420188211013917. <https://doi.org/10.1177/20420188211013917>

Mikrovaszkuláris koronáriadiszfunkció. A nonobstruktív koronáriabetegségek diagnosztikája, terápiája

Szauder Ipoly

Kardiológiai, Diagnosztikai és Hypertonia Központ, Budapest

Levelezési cím: Dr. Szauder Ipoly, e-mail: drszauderipoly@gmail.com



Szerzői video-összefoglaló

Anginás betegeknek a koronarográfiák 30-60%-ában az iszkémia obstruktív koronáriabetegség és más szívbetegség hiányában áll fenn, aminek oka mikrovaszkuláris koronáriadiszfunkció – mikrovaszkuláris koronáriabetegség lehet. A korábbi nézettel ellentétben nem jóindulatú, kezeletlenül éppoly – különösen nőkben gyakoribb – súlyos szövődményekhez (szívinfarktus, szívelégtelenség) vezethet, mint az obstruktív koronáriabetegség. Tekintettel arra, hogy felismerése-kezelése az orvosi gyakorlatban jelentősen alulreprezentált, a legújabb ajánlások alapján ismertetjük a mikrovaszkuláris diszfunkció elsődleges és másodlagos formáinak korszerű invazív és noninvazív diagnózisát és kezelését.

Kulcsszavak: mikrovaszkuláris koronáriadiszfunkció, mikrovaszkuláris koronáriabetegség, iszkémia obstruktív koronáriabetegség nélkül, mikrovaszkuláris angina, obstruktív koronáriabetegség nélküli miokardiális infarktus

Coronary microvascular dysfunction. Diagnostics and therapy of non-obstructive coronary diseases

In patients with angina, the ischaemia in the absence of obstructive coronary disease and other heart disease in 30-60% of coronarographies may be due to coronary microvascular dysfunction – coronary microvascular artery disease. Contrary to previous views, this can lead to not benign, and – if untreated – just as serious complications (heart attack, heart failure) as obstructive coronary heart disease, more commonly in women. Since the recognition-treatment is significantly underrepresented in medical practice the advanced invasive and non-invasive diagnosis and treatment of primary and secondary forms of microvascular dysfunction are described based on the latest recommendations.

Keywords: coronary microvascular dysfunction, coronary microvascular disease, ischaemia with non-obstructive coronary artery disease, microvascular angina, myocardial infarct with non-obstructive coronary artery

Bevezetés

A koronáriabetegség az általános orvosi szóhasználatban tradicionálisan az epikardiális erek érintettségét jelenti, kevés szó esik a mikrovaszkuláris erekről, ezek diszfunkciójáról (mikrovaszkuláris koronáriadiszfunkció, CMD), a következményekénti mikrovaszkuláris angináról (MVA) és a mikrovaszkuláris koronáriabetegségről (CMVD).

Az anginás betegeknek a koronarográfiák mintegy 30-60%-ában nem kimutatható obstruktív koronáriabetegség (OCAD), ezért az ESC Perkután Kardiovaszkuláris

Beavatkozások Európai Társasága (EAPCI) 2020-ban kiadott konszenzusedokumentumában (1) kiemelte a nem obstruktív koszorúerekkel járó szívizom-iszkémia (INOCA) fontosságát, a mikrovaszkuláris koronáriadiszfunkció felismerését, amely a háttérben állhat. Hangsúlyozta, hogy a korábbi nézettel ellentétben nem jóindulatú, kezeletlenül éppoly – különösen nőkben gyakoribb – súlyos szövődményekhez (szívinfarktus, szívelégtelenség) vezethet, mint az obstruktív betegség. Szemléletváltást javasoltak, ugyanis a kezelési döntések, a revaszkularizációk indikációi többnyire a koronarogram vizuális, a stenosis %-os értékelésén

alapultak. Ez pedig nem ad információt a stenoticus ér általi myocardiumperfúzióról, amely megfelelő lehet még 50-80% közötti stenosisnál is. A revaszkularizációs indikációk így pontatlanok, téves diagnózishoz és helytelen kezelési döntésekhez vezethetnek. Ennek elkerülésére javasolják a koronária-véráramlást meghatározó invazív indexek alkalmazását: elsősorban a koszorúér áramlási tartalékát (CFR), a frakcionált áramlási tartalékot (FFR), lehetőség esetén a mikrovaszkuláris rezisztencia indexének (IMR) meghatározásával. Ezek ismeretében jelölhető ki az iszkémiáért felelős koronária, amelynél a revaszkularizáció indikált, valamint egyezésük-különbözőségük alapján a koronáriabetegségek (OCAD vs. INOCA) differenciálhatóak (1, 2).

Megjegyzendő, hogy az MVA-CMVD heterogén betegcsoportokat foglal magában, a mikrovaszkuláris diszfunkció különböző patogenetikai és patofiziológiai mechanizmusaival, a tünetek széles spektrumával eltérő klinikai következményekkel, ezért eltérő diagnosztikai és terápiás megközelítésekre van szükségük (3, 4).

A hazai betegek koronarográfiáraleletének mintegy 50%-ában csupán a „nincs szignifikáns stenosis” megjelölésű „negatív” lelet szerepel. Többnyire hiányoznak a myocardiumperfúziót meghatározó funkcionális mérések, invazív indexek, ezek alapján a mikrovaszkuláris koronáriabetegség felismerése és az erre irányuló, ezt megerősíthető noninvazív vizsgálatok felvetése. Így a témában kevésbé járatos kardiológus vagy kezelőorvos a „negatív” koronarográfia láttán nem kezeli, követi megfelelően a CMVD-s betegeket, mint az EAP-CI-ajánlás írja: „a klinikusok tájékozatlanságának csökkentése szükséges, ezzel lehetne megszüntetni az INOCA terápiás nihilizmusát” (1, 5).

Tekintettel arra, hogy ez a körkép jelentősen alulreprezentált, nem szerepel súlyának megfelelően az egyetemi tankönyvekben, a hazai szakirodalomban, az orvosi gyakorlatban sem, ezért a legújabb ajánlások, szakirodalmi adatok alapján ismertetjük. Bemutatjuk az INOCA kórképeket, a differenciáldiagnosztikában hasznosítható invazív és noninvazív eljárásokat, a CMVD elsődleges, stabil és akut, valamint a másodlagos formáit: az egyéb kardiológiai betegségekben, a szisztémás betegségekben és az invazív beavatkozások után esetleg kialakuló, ún. iatrogén formákat.

A mikrovaszkuláris koronáriadiszfunkció – mikrovaszkuláris koronáriabetegség patomechanizmusa

A mikrovaszkuláris koronáriák (prearteriolák, arteriolák), az epikardiális koronáriák véráramlás- és nyomásváltozásakor tónusváltozásukkal (tágulás-szűkülés) biztosítják a myocardium megfelelő vérellátását. A mikrovaszkuláris diszfunkció oka az erek funkcionális vagy szerkezeti rendellenégei, amelyek miatt az erek nem

tágulnak a szívizom szükségletének megfelelően, változóan vagy tartósan szűkülhetnek. A csökkent perfúzió következtében a szívizomban iszkémia jön létre, a CMD szövődményként mikrovaszkuláris koronáriabetegség (CMVD) alakulhat ki, angina pectoris, súlyos ritmuszavarok, szívelégtelenség, szívizominfarktus léphet fel (1, 3, 4, 6–8). A mikrovaszkuláris diszfunkció igen összetett patomechanizmusát meghatározó funkcionális, strukturális és molekuláris tényezőket foglalja össze az 1. ábra.

Iszkémia obstruktív koronáriabetegség nélkül (INOCA). A mikrovaszkuláris angina (MVA) és a vazospasztikus angina (VSA) invazív és noninvazív vizsgálómódszerei

Az Európai Kardiológus Társaság (ESC) által ajánlott diagnosztikus algoritmust a 2. ábrában ismertetjük.

A mikrovaszkuláris diszfunkció (CMD) és az obstruktív koronáriabetegség (OCAD) diagnózisában, elkülönítésében a koronarográfia során alkalmazott funkcionális mérések (indexek) és alkalmazásuk

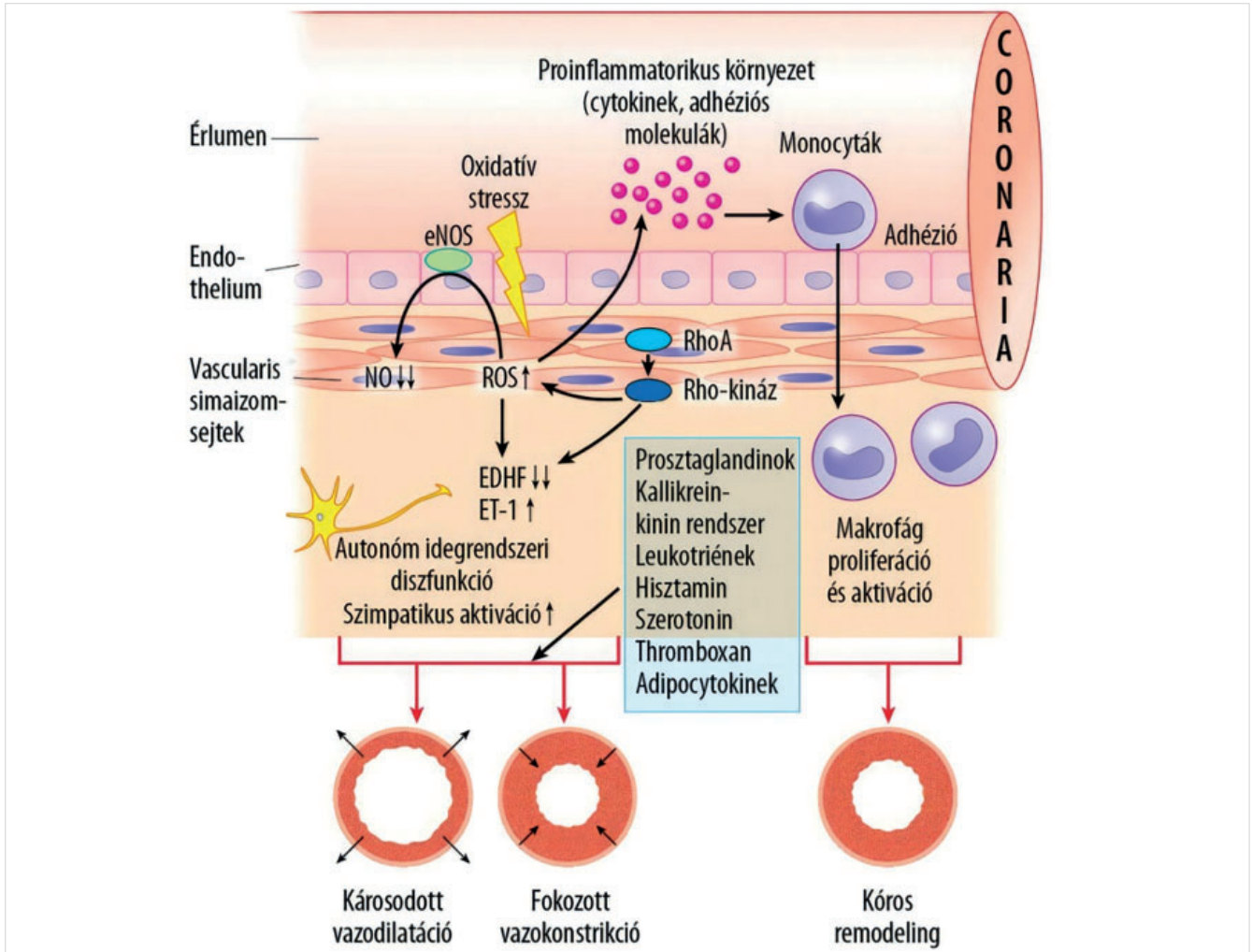
Tekintve, hogy a hazai koronarográfiai során igen kis számban végeznek funkcionális méréseket, ezeket és alkalmazásukat röviden ismertetjük.

Vazoaktív anyagok és alkalmazásuk invazív és noninvazív vizsgálatokban

A mikrovaszkuláris koronariafunkció invazív és noninvazív vizsgálatára ún. provokatív tesztek alkalmaznak vazoaktív, vazodilatációt és vazokonstriktiót okozó szerekkel (adenozin, acetilkolin, ergonovin, nitropruszid-nátrium). Ily módon megállapítható a mikrovaszkulátúra károsodott vazodilatációja és fokozott konstriktiója, ami differenciáldiagnosztikai lehetőséget ad a mikrovaszkuláris koronáriadiszfunkció, a mikrovaszkuláris koronáriabetegség elkülönítésére az epikardiális koronáriák obstruktív betegségétől (1, 7–11).

A koronáriaáramlás mérése, a koronária vérátáramlási tartaléka (coronary flow reserve, CFR)

A CFR a globális koronariakeringés mérésének indirekt paramétere, mind az epikardiális, mind a mikrovaszkuláris erekben, ezért önmagában nem alkalmas a CMD-CMVD diagnózisára, erre egyéb indexekkel történő meghatározása is szükséges. Értéke a koronariakeringés tartalék kapacitására vonatkozik, megmutatja, hogy miként alkalmazkodik a koronariakeringés (áramlásban kifejezve) a szívizom oxigénigényének növekedéséhez. A CFR a maximális hyperaemia és a nyugalmi koszorúér-véráramlás aránya. A legtöbb tanulmányban a termodilúciós eljárás alkalmazásával mért CFR kóros értéke 2,0 alatti, a



1. ÁBRA. A mikrovaszkuláris diszfunkciót meghatározó funkcionális, strukturális és molekuláris tényezők. Rövidítések: EDHF: az endotheliumból származó hiperpolarizáló faktor; eNOS: endothel-NO-szintetáz; ET-1: endothelin-1; NO: nitrogén-monoxid; Rho: Ras-családtag homológja, RhoA: A típusú Rho; ROS: reaktív oxigénfajok; VSMCs: vaszkuláris simaizomsejt

Doppler-alapú tanulmányok 2,5 vagy annál alacsonyabb CFR-küszöbértéket alkalmaznak (1, 2, 7, 9–13).

Frakcionált áramlási tartalék (fractional flow reserve, FFR)

A szívkoszorúér-szűkület súlyossága és a léziószintű iszkémia invazív módon értékelhető a szívizom frakcionált áramlási tartaléka alapján (FFR) nyugalmi állapotban, valamint intrakoronáriásan adott vazodilatatív szerek által előidézett maximális szívizom-hyperaemia során. Az FFR a nyugalmi distalis koszorúnyomás és az aortanyomás aránya. Az FFR $\leq 0,80$ az a bizonyítékokon alapuló küszöbérték, amely obstruktív koszorúér-betegségre utal, és amelynél előnyös lehet a revaszkularizáció. Az FFR $> 0,80$ értéknél a revaszkularizáció helyett konzervatív terápia javallt (1, 2, 7, 9–13).

A mikrovaszkuláris rezisztencia indexe (index of microvascular resistance, IMR)

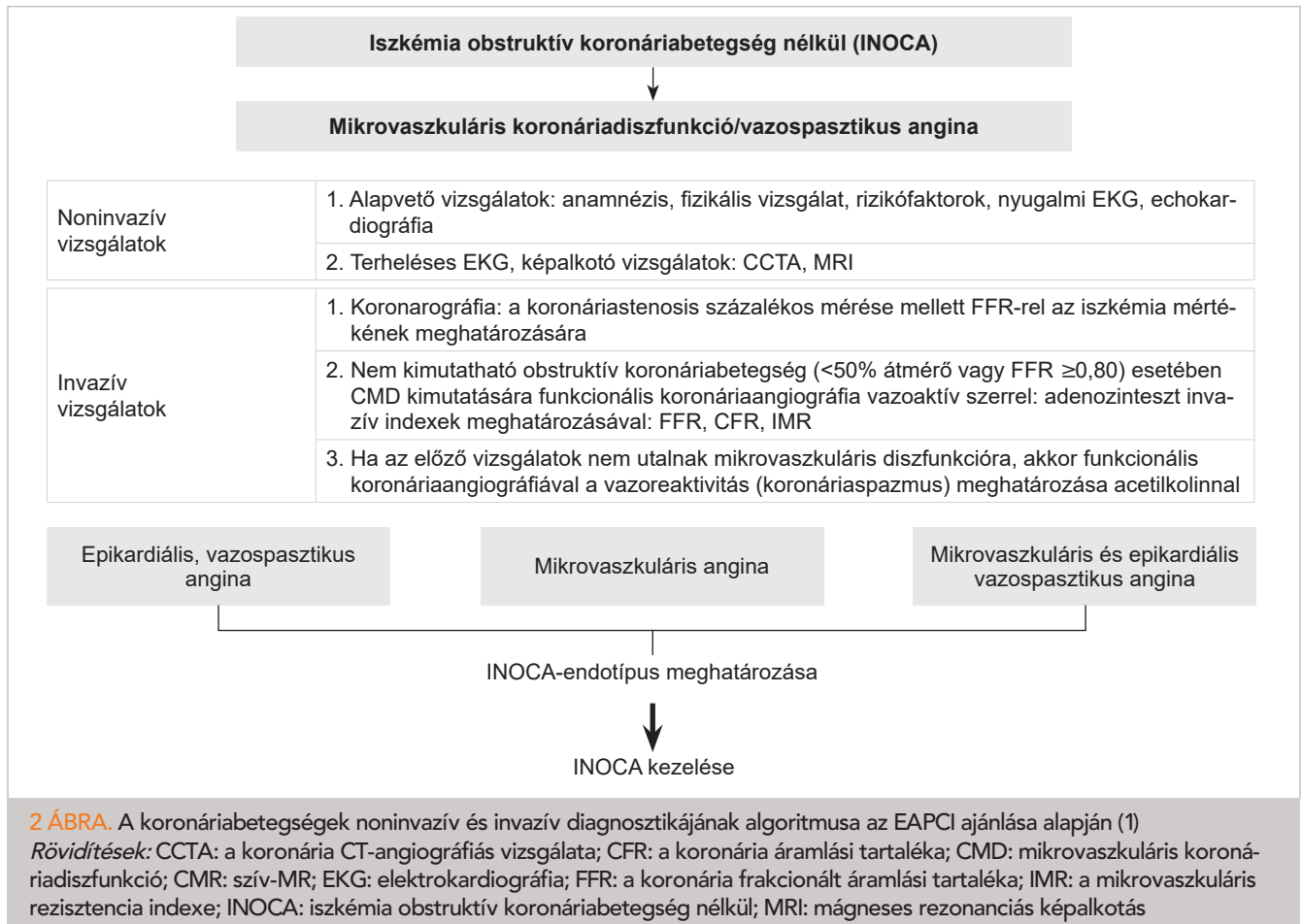
A mikrovaszkuláris koronáriák működésének felmérésére alkalmas stabil angina és akut miokardiális infark-

tus esetében. Számítása Doppler-módszerrel: maximális hyperaemiánál a distalis koronárianyomás értéke csökkentve a vénás nyomással, és osztva a koronária-áramlással. Normál értéke < 20 , míg az IMR > 30 kifejezetten kóros, mikrovaszkuláris diszfunkcióra utal (1, 3, 4, 8, 9, 11–13).

Az INOCA-CMDV invazív diagnosztikáját összefoglalóan a 3. ábrában ismertetjük.

A mikrovaszkuláris diszfunkció, a koronáriabetegség invazív diagnóza a CFR és FFR egyezése-különbözősége alapján, az IMR értékelésével

A CFR egyaránt vonatkozik az epikardiális és a mikrovaszkuláris erekre is, ezért önmagában nem alkalmas a CMDV-CMVD diagnózisára, ezért az FFR-rel együtt alkalmazva, az epikardiális koronariafunkciótól függetlenül, a mikrovaszkuláris diszfunkcióra utaló IMR-rel kiegészítve javasolt.



Nem utalnak obstruktív és mikrovaszkuláris diszfunkcióra, koszorúér-betegségre

Megegyezően normál értékek:

FFR >0,80; CFR >2,0; IMR <20

Obstruktív koszorúér-betegséget jeleznek

Megegyezően kóros FFR és CFR

FFR ≤0,80; CFR <2,0

Epikardiális koszorúér-betegségre utal vagy vasospasztikus anginára, nincs bizonyíték mikrovaszkuláris diszfunkcióra

Normál CFR és csökkent FFR normál IMR-rel

CFR >2,0; FFR ≤0,80; IMR <25

Elsősorban mikrovaszkuláris diszfunkcióra, koszorúér-betegségre vagy diffúz koszorúér ateroszklerózisra utal

Csökkent CFR és normál FFR kóros IMR-rel

FFR >0,80; CFR <2,0; IMR ≥25 (1, 8–13)

A mikrovaszkuláris angina, koronáriabetegség noninvazív vizsgálómódszerei

EKG-vizsgálatok

Nyugalmi EKG: kevésbé informatív, nem mutathat iszkémiás jeleket (1–4).

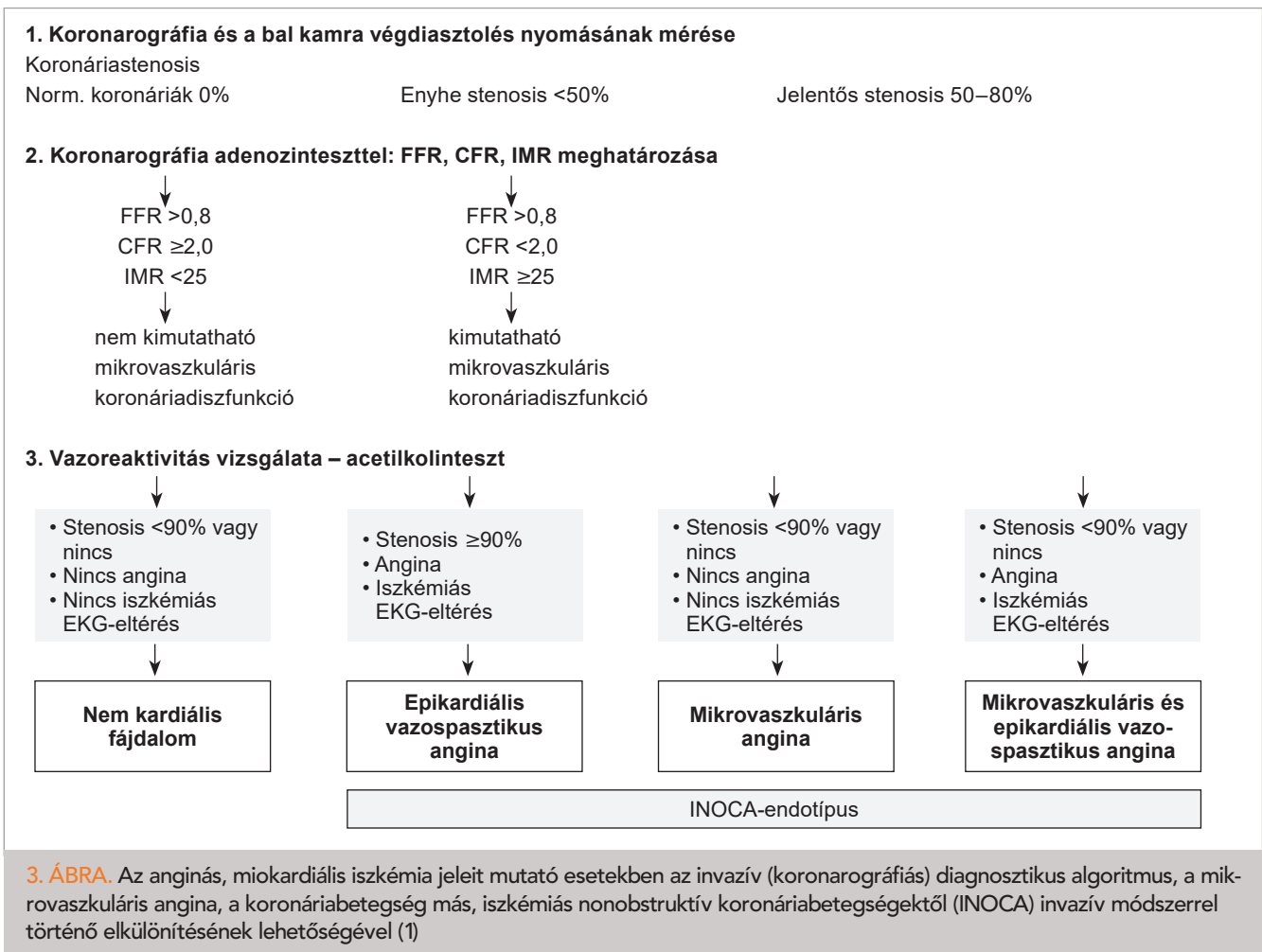
Terheléses EKG: alacsony szenzitivitása miatt negatívítása nem zárja ki a koronáriabetegséget, pozitívítása utalhat CMVD-re is, de nincsen differenciáldiagnosztikai jelentősége.

Koronáriabetegség gyanújakor, jelentős pretesztprobabilitás esetén, negatív teszt esetében is (alacsony szenzitivitás) az ESC ajánlása szerint elsősorban a koronária-CT alkalmazandó (1–4, 7, 14, 15).

Echokardiográfia

Transthoracalis (TTE) nyugalmi és stresszechokardiográfia: szegmentális falmozgási zavar nem kimutatható CMVD esetében, ugyanis a miokardiális iszkémia – elmentében az epikardiális erekkel – nem diffúz-homogén eloszlású, hanem csak kis miokardiális területekre lokalizálódik, mintegy szigetszerűen, foltosan oszlik el a myocardiumban. Jelzésértékű lehet CMVD-re a bal kamrai töltőnyomás emelkedése (TDI-vel E/E' >13) éppúgy, mint az epikardiális koronáriabetegségben (1, 3, 8, 16, 17).

TTE vagy transoesophagealis (TEE) echokardiográfia CFR mérésével: stresszechokardiográfiaiban, vazodilatátor adásával, maximális hyperaemiában a LAD-on mért CRF csökkenése egyaránt utalhat mikrovaszkuláris vagy epikardiális betegségre is, ezért a differenciáldiagnosztikában nem hasznosítható. Bár a vizsgálat reprodukciósára utaló intra- és interobserver varia-



bilitás megfelelő (5-6%), korlátai: a LAD-nak gyakran csak kis szakasza hozható látótérbe, nehezen vizualizálható, nehézséget okozhat a vizsgálófej ugyanazon ponton, mozdulatlanul tartása a vazodilatátor beadása alatti időben. A vizsgálat során felmerülő CMD lehetősége, gyanúja esetén egyéb noninvazív vizsgálatok javasoltak (1, 3, 8, 16, 17).

Kontrasztechokardiográfia: mint az előzőben írtuk, a mért CFR a differenciáldiagnosztikában nem használható, egyéb noninvazív vizsgálatok javasoltak (8, 17). **Stresszechokardiográfias mérések TDI-speckle tracking (STE) módszer alkalmazásával:** a dipiridamollal végzett 2D és 3D stressz-STE-echokardiográfia során a globális longitudinális strain (GLS) csökkenése utalhat CMD-re (16, 17).

A mikrovaszkuláris diszfunkció, koronáriabetegség diagnózisára alkalmas képalkotó eljárások

Szívizom-szcintigráfia (SPECT)

A korábbi, hagyományos vizsgálatok koronáriabetegségekre vonatkozó alulbecslése akár mintegy 40% körüli is lehet. CMD-gyanújeleket mutathat folszerű perfúziós

zavar képében, amely esetekben a CMD-t további noninvazív vizsgálat erősítheti meg. A véráramlás kvantitatív meghatározása az új ultragyors, nagy érzékenységgű kamerákkal lehetséges (1–3, 7, 8). A hibrid rendszerekben (SPECT-CT) rekonstruálás során együtt regisztrált CT-képek a legpontosabb áramlási becslést nyújtják a dinamikus SPECT-vizsgálatokban (16, 18–20).

CT

Nagy szenzitivitású anatómiai képet ad a koronáriákról és az ateroszklerotikus plakkokról. A „hagyományos” eljárás hátrányai: koronarogram vizuális, a stenosis %-os értékelésével a koronáriák vazomotor-funkciója, a myocardiumiszkémia csak becsülhető. Jelentős az ionizáló sugárzás, álnegatív eredmények lehetnek, szívfrekvencia-kontroll szükséges (1, 2, 8). A myocardium perfúziója, az angiográfia és a perfúzió kombinációjával vizsgálható olyan készüléken, amely szeletszáma megengedi az egyszeri fordulat alatt a teljes szív képbe kerülését. Számítógépes folyadékkinamikai eljárással meghatározható CT-vel az FFR is (CT-FFR), amely alkalmas a lézióspecifikus iszkémia azonosítására (16, 18–21).

Hibrid képalkotó módszer: a CT és SPECT egyidejű alkalmazása, de elérhetősége korlátozott (20, 21).

Szív-MR

A perfúziós szív-MR a miokardiális perfúzió felmérésével az INOCA, mikrovaszkuláris diszfunkció különböző klinikai formáinak diagnosztikájára is alkalmas, beleértve az aszimptomatikus magas rizikójú egyéneket (például a hipertóniás iszkémiás szívbetegséget), az elsődleges és másodlagos mikrovaszkuláris koronáriabetegséget, anginát és a revaszkularizált betegeket is (7, 8, 16, 18). Könnyebben elérhető, mint a PET (19, 20, 22). A koronáriák ábrázolására ma még kevésbé alkalmas, mint a jobb időbeli felbontású CT.

Pozitronemissziós tomográfia (PET)

A noninvazív eljárások között a mikrovaszkuláris koronáriabetegség „gold standardjának” tekinthető kiemelkedő szenzitivitása és specifitása miatt. Funkcionális jellemzőket (véráramlás, anyagcsere) jelenít meg, amelyeket általában másodlagosan kísér az anatómiai változás, így még azok előtt képes jelezni a betegséget. A PET egyetlen vizsgálatban globális és regionális méréseket biztosít a perfúzióról (CFR) nyugalomban és vasoaktív provokatív szerek adásakor egyaránt. A magas költségek azonban korlátozzák a klinikai alkalmazását (1, 8, 16, 18–20, 23).

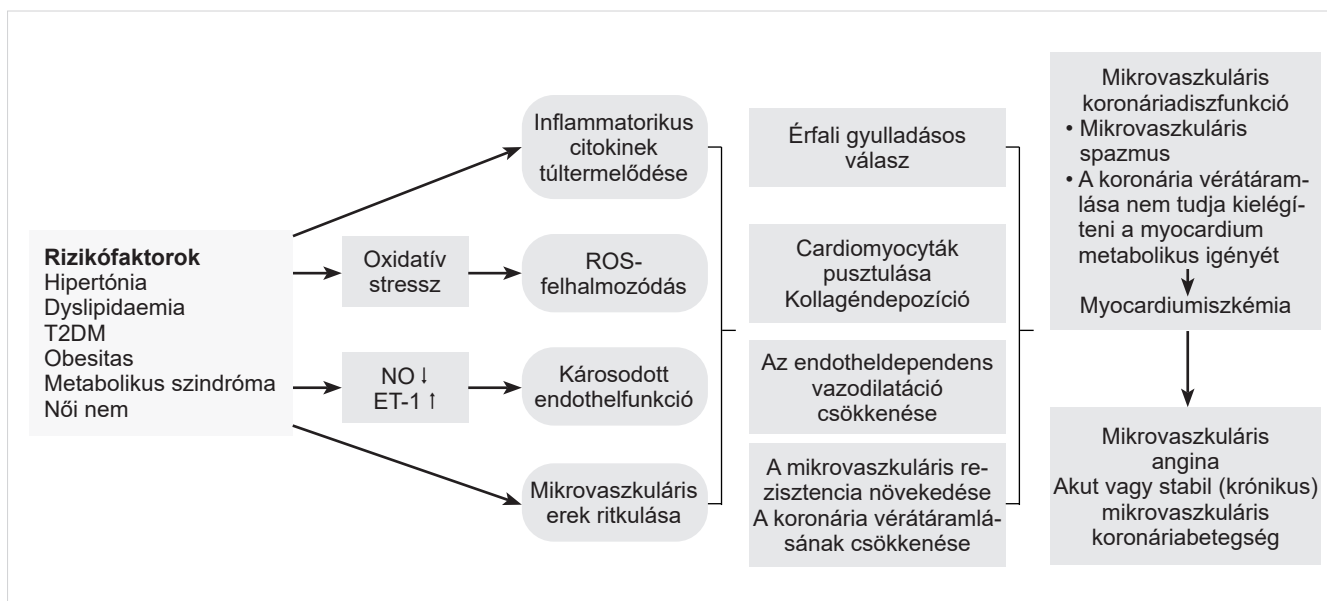
Hibrid képalkotás: a PET a szív-CT-készülékkel egybeépíthető (PET-CT). A PET-tel nyert funkcionális képek és a szív-CT morfológiai információi azonos anatómiai „szeletekben” egymásra vetíthetőek, ez adja a legkomplexebb információkat az obstruktív koronáriabetegségek és az INOCA-CMD diagnosztikájában. A szív-MR-rel való kiegészítése is egyre elterjedtebb, a PET által kimutatott kóros eltérések jobban megfeleltethetőek a szív-MR által rögzített anatómiai területeknek (1, 8, 19, 20, 23).

A mikrovaszkuláris diszfunkció, koronáriabetegség prevalenciája

Az MVA-CMD előfordulása meglepően jelentős: a különböző invazív és noninvazív adatok alapján a nonobstruktív koronáriabetegeknél 30–60%-ra tehető (1, 4). A feltételezett MVA prevalenciája noninvazív iszkémia-tesztekkel 43% volt, 33% és 65% közötti értékekben. A koronarográfiás vizsgálatok medián prevalenciája a szív-CT-hez képest 49% vs. 35%. A nem obstruktív CAD tágabb definícióját, a szélesebb körben használt <50%-os stenosis-határértéket alkalmazó vizsgálatokhoz képest 50% vs. 43%, a terheléses EKG összehasonlítva más diagnosztikai módszerekkel 53% vs. 36%. PET-tel a betegek 39–54%-ánál volt kimutatható CMD (1, 4, 8, 24).

A mikrovaszkuláris diszfunkció, koronáriabetegség rizikófaktorai

Tradicionálisak, módosíthatóak: dohányzás, hyperlipidaemia, hipertónia, diabetes mellitus, obesitas, fizikai inaktivitás, kedvezőtlen életmód, kevés gyümölcs- és zöldségfogyasztás, túlzott alkoholfogyasztás, kedvezőtlen pszichoszociális tényezők (1, 2). Megfelelően bizonyított a hagyományos rizikófaktorok és az INOCA közötti kapcsolat. Ugyanakkor a CMD kialakuláshoz INOCA-ban új kockázati tényezők járulnak, mint a proinflammatorikus markerek és az inflammatorikus rizikófaktorok, például a szisztémás lupus erythematosus és a rheumatoid arthritis esetében, és a menopauza utáni gyulladásgátló betegségeknek (1, 3–5). A nőknél magasabb a hiperszenzitív C-reaktív protein (hsCRP) és a



4. ÁBRA. A mikrovaszkuláris koronáriadiszfunkció kialakulását elősegítő rizikófaktorok és hatásai (1, 3–5, 8). Rövidítések: ET-1: endothelin-1; NO: nitrogén-monoxid; ROS: reaktív oxigénfajok (reactive oxygen species); T2DM: 2-es típusú diabetes mellitus

homocisztein szintje, valamint alacsonyabb a monocyt- és az eozinofilszám, mint a férfiaknál (4, 5, 8). A kardiovaszkuláris rizikófaktorokat, ezek szerepét a koszorúér mikrovaszkuláris diszfunkciójában összefoglalóan a 4. ábrán ismertetjük.

A mikrovaszkuláris diszfunkció, angina diagnosztikus kritériumai

1. A miokardiális iszkémiára utaló tünetek jelenléte.
2. A miokardiális iszkémia objektív dokumentálása, a rendelkezésre álló technikákkal értékelve: EKG-val vagy funkcionális képalkotó vizsgálatokban átmeneti/reverzibilis kóros myocardiumperfúzióval.
3. Obstruktív betegség hiánya (a koszorúér-átmérő <50%-os csökkenése és/vagy a frakcionált áramlási tartalék [FFR] >0,80).
4. A károsodott mikrovaszkuláris koronáriumfunkció bizonyítékai: csökkent CFR, mikrovaszkuláris koronáriumspasmus, az epikardiális spasmus kizárásával (acetilkolin adására nem jön létre). A mikrovaszkuláris rezisztencia indexének kóros mértéke (IMR >25). Koronária slow flow (meglassult áramlási fenomén), amelyet a Thrombolysis In Myocardial Infarction tanulmány (TIMI) mérőszáma (TIMI >25) bizonyít (1, 3, 4, 8, 25).

Vazospasztikus angina (VSA)

A VSA magában foglalja az epikardiális és a mikrovaszkuláris koronáriák spasmusa által okozott, dokumentált spontán és a provokációs vizsgálatok során kiváltott angina pectoris epizódokat. Hátterében leggyakrabban a nagy koszorúerek érszűkítő ingerekre való hiperreaktivitása áll, de kialakulhat a mikrovaszkuláris koronáriadiszfunkció talaján is. Patofiziológiájában a vazodilatatív NO-aktivitás csökkenése, koronáriaendothel-diszfunkció, a vazokonstriktor endothelin-1 (ET-1) kibocsátása, simaizom-hiperreaktivitás szerepel. A dohányzás a VSA kockázati tényezője, ellentétben a cukorbetegséggel, míg a magas vérnyomással és a dyslipidaemiával való kapcsolata nem egyértelmű (1, 8, 26).

Prevalenciája

Invazív vizsgálatokkal az INOCA 62%-a volt VSA, ebből 45% epikardiális (≥75%-os átmérőcsökkenés) és 55% mikrovaszkuláris spasmus (26).

Diagnózisa

1. A tünetek javulása kalciumcsatorna-blokkolók alkalmazásával.
2. Tranziens iszkémiás EKG-változások spontán tünetek során.
3. Dokumentált koszorúérgörcs (>90%-os stenosis), amely spontán vagy provokációs tesztre adott válasz-

ként jelentkezik fájdalommal és iszkémiás EKG-változásokkal. Ha e kritériumok közül csak kettő teljesül, a betegnél csak VSA-gyanú áll fenn (25, 26).

Kezelése

A dohányzás és a koronáriumspasmust kiváltó szerek (béta-blokkolók és triptánok) elhagyása. Kalciumcsatorna-blokkolók és tartós hatású nitrátok, ezek kombinációjának adása, nicorandil és az Rho-kináz-inhibitor fasudil (25, 26). (Az Rho a Ras-család egy homológ tagja, egy fehérje, amely részt vesz az RNS transzkripciójának szabályozásában a génexpresszió integritásának megőrzése érdekében [Ras: patkány-szarkómavírus].)

Elsődleges mikrovaszkuláris diszfunkció, stabil mikrovaszkuláris angina, koronáriabetegség, az obstruktív koronáriabetegség és egyéb miokardiális betegségek nélküli forma

Oka

Patológiáját és epidemiológiáját illetően utalunk az előző részben írtakra.

Diagnózis

- Angina (akár dyspnoe) obstruktív koronáriabetegség és egyéb miokardiális betegség nélkül. A mellkasi fájdalom a diszkomforttól a súlyos angináig terjedhet, kiváltó körülményei és megszűnése is eltér az obstruktív betegség jobban körülhatárolható anginájától.
- Iszkémia igazolható terheléses vizsgálatokkal: EKG-val, myocardiumperfúziót kimutató képalkotó módszerekkel.
- Szív-CT-vel vagy koronarográfiával ép epikardiális erek és/vagy 50%-nál kisebb stenosis. A CFR-FFR egyezése-különbözősége és az IMR kóros értéke alapján (1, 3, 4, 8, 9, 12, 14, 16, 18).

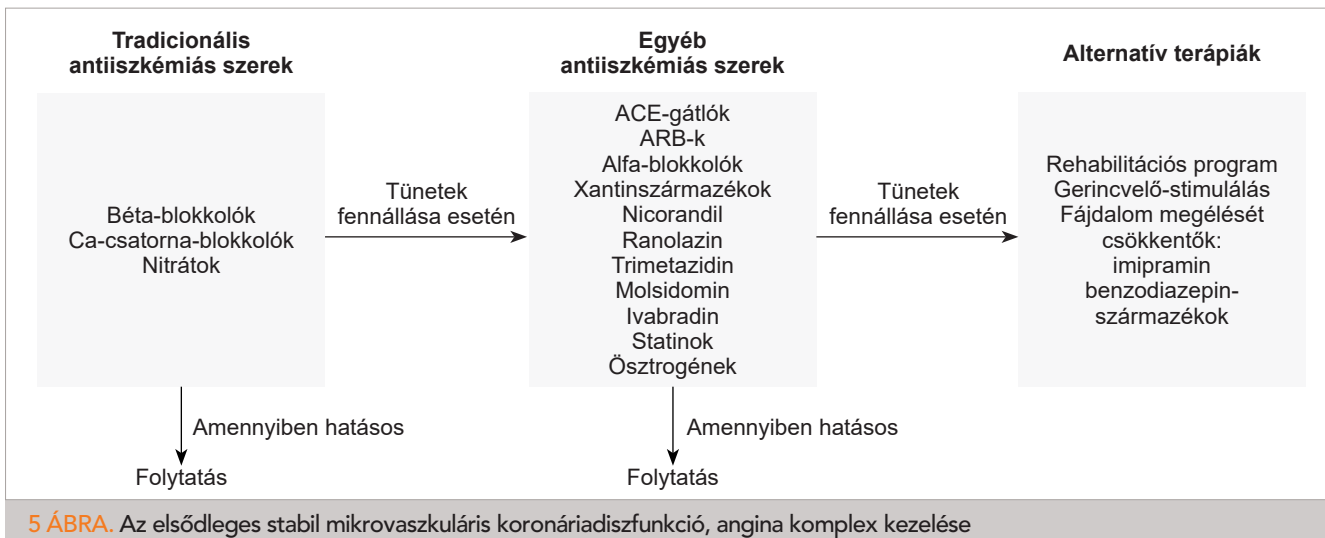
Az elsődleges stabil CMD-CMVD-MVA kezelése

Elsőként a rizikófaktorok kezelése szükséges (a komplex kezelést az 5. ábra foglalja össze).

Kezelése részben megegyezik az obstruktív koronáriabetegségével: béta-blokkolók, kalciumcsatorna-blokkolók, ACE-gátlók, trimetazidin, ivabradin, statinok, molsidomin, trombocitaaggregáció-gátlók (1–3).

A nitrátok MVA-ban kevésbé hatásosak. Ennek oka valószínűleg a hipotenzio okozta miokardiális hipoperfúzió következtében fellépő reflexes adrenerg aktiváció, amely megnöveli a szívfrekvenciát, ezzel a diasztolés idejét rövidítve csökkenti a szívizom vér- és oxigénellátását, és valószínűleg koronária-vazokonstriktiót is okoz (1, 4).

Ha a CMD-CMVD-ben a fentiek nem hatékonyak, a kezelés kiegészítendő az alábbiakkal:



Alfa-receptor blokkolók: az emelkedett szimpatikus tónus miatti alfa-vazokonstriktiót csökkentve mérsékelik a mellkasi fájdalmat és az iszkémiás epizódok számát. Ajánlottak: doxazosin, prazosin, clonidin.

Xantinok (aminophyllin): a vaszkuláris simaizomsejtekre, alfa-1-receptorokra kifejtett kedvező, részben analgetikus hatás.

Nicorandil: közvetlen nitrátszerű, koronáridilatatív hatású, ATP-szenzitív, káliumcsatornákat nyitó. A nitrát alternatívájaként, ha a nitrát nem hatásos, akkor javasolt.

Ranolazin: a késői nátriumbeáramlás gátlásával csökkenti a myocyták intracelluláris Ca-túlterhelését, iszkémiában javítva a diasztolés funkciót, ezáltal a miokardiális perfúziót.

Ösztrogének: menopauzában az endothelfunkció javítása.

L-arginin: az endotheldependens vazodilatáció javítása.

Fájdalom megelőését csökkentő szerek: imipramin, szedatívumok.

Egyéb, jövőbeli lehetőségek: fasudil (Rho-kináz-inhibitor), sildenafil, ET-1-receptor-antagonisták (1, 3, 4, 8).

Elsődleges akut mikrovaszkuláris angina, obstruktív koronáriabetegség nélkül kialakuló miokardiális infarktusz (MINOCA)

Epidemiológia

A nem ST-elevációs akut koronáriszindrómás infarktusz (NSTEMI-s) betegek 5-10%-ában észleltek koronarográfiával normális vagy 20%-nál kisebb stenosisos koronáriákat, obstruktív koronáriabetegség nélkül kialakuló miokardiális infarktust (MINOCA). Mintegy 30% nőbeteg. Az angina egyéb okainak kizárása után CMD fennállása valószínű (1, 3, 4, 8).

Patofiziológia

INOCA esetében elsődlegesen CMD állhat a háttérben, valamint az arteriolák átmeneti trombózisa vagy

embóliája, esetleg az epikardiális erek spasmusa vagy myocarditis (1, 3, 4, 8).

Diagnózis

- Tünetek: akut mellkasi fájdalom, angina pectoris.
- EKG: a nyugalmi EKG-n ST-T eltérések.
- Biomarkerek emelkedése (elsősorban troponin, mioglobin).
- Koronarográfia: normális vagy közel normális koronáriák.
- Vazokonstriktor-ágensekkel: acetilkolin, ergonovin, nem kiváltható epikardiális koronárispasmus.
- Noninvazív vizsgálatok: szív-CT, PET-CT, szív-MR (1, 3, 4, 8, 29–32).

A MINOCA diagnosztikus kritériuma még: a fentiekben túlmenően meg kell felelniük a szívinfarktus negyedik univerzális definíciójának (30, 31).

Kezelés

Intenzív osztályon (28–31).

Takotsubo vagy stressz indukálta akut cardiomyopathia (broken-heart syndrome)

Patogenezisében koronariatrombózis, több érre terjedő epikardiális spasmus mellett adrenerg mediálta cardiomyopathia okozta koronária-vazokonstriktió szerepel, amelyben elsősorban a mikrovaszkuláris erek vesznek részt. Diagnózisa: mint az elsődleges akut MVA esetében. Kezelése intenzív osztályon (1, 3, 4, 8, 14, 33, 34).

Másodlagos mikrovaszkuláris diszfunkció egyéb kardiológiai betegségekben

Iatrogén CMD

Kevésbé ismert, hogy a technikailag sikeres perkután koronáriaintervenciók (PCI) és szívbészeti beavatkozások (ACBG) után ritkán kialakulhat miokardiális ká-

rosodás. A beavatkozás alatt az epikardiális thrombusokból és plakkokból származó distalis okklúzió vagy embolizáció, valamint az endothelsejtek iszkémiás károsodása, a thrombocyták és a neutrofilek komplex interakciója állhat a háttérben, amely CMD-hez vezethet. Diagnózisát illetően utalunk az elsődleges akut CMD-nél leírtakra. Kezelése lehet gyógyszeres: thrombocytáaggregáció-gátlók, statin-előkezelés, ciklosporin, adenozin, nitroprusszid-nátrium, nicorandil, kalciumcsatorna-blokkolók; vagy mechanikai: a predilatáció kerülése, a trombotikus anyag aspirációja, a proximális ballon elzárása a törmelék felszívásával a ballon leeresztése előtt. Metaanalízisek felhívják a figyelmet arra, hogy a stabil anginás betegeknek kis miokardiális iszkémiás rizikóval a PCI nem javítja a betegség kimenetelét, nincsenek evidenciák, amelyek szerint a PCI az optimális konzervatív kezelésnél jobban csökkenti a halálozást és a nonfatális miokardiális infarktust (1, 3, 4, 8, 35–38).

Egyéb kardiológiai kórképek okozta mikrovaszkuláris diszfunkció

Hipertrófiás cardiomyopathia (HCM) (1, 3, 4, 8, 16, 39, 40).

Aorta stenosis, myocarditis (1, 3, 4, 8, 16).

Szisztémás betegségek, amelyekben kialakulhat mikrovaszkuláris diszfunkció

Tekintettel arra, hogy az alábbi belgyógyászati betegségekkel szívpanaszok esetében kardiológushoz kerülnek a betegek, röviden ismertetjük azokat a szisztémás belgyógyászati betegségeket, ahol a – kezelést igénylő – CMD is állhat a háttérben.

Anderson–Fabry-betegség

Az alfa-galaktozidáz A hiánya okozza, glycosphingolipid rakódik le a szívben az endothelialis sejtekben és a vaszkuláris simaizomsejtekben, vaszkuláris obstrukciót, a CFR csökkenését, miokardiális iszkémiát okoz a CMD következtében. Diagnózisát az alfa-galaktozidáz aktivitásának mérése vagy genetikai vizsgálat adja. *Nota bene:* minden HCM-szerű kép esetében javasolható az alfa-galaktozidáz aktivitásának mérését elvégezni. Echokardiográfiával és szív-MR-rel különíthető el a HCM-től. Kezelése: alfa-galaktozidáz adása, a CMD kezelése (1, 3, 4, 8, 41–43).

Amyloidosis

Az amiloid először a koronáriák mediájában rakódik le, majd ráterjed az adventitiára és az intimára is, ami a myocardiumot és a mikrovaszkuláris keringést károsító, mikrovaszkuláris diszfunkciót is okozó folyamat. A klinikai tünetek, noninvazív és invazív vizsgálatok hisz-

topatológiai megerősítést igényelhetnek gingiva-, vagy akár endomiokardiális biopszia révén, manapság azonban az echokardiográfia és a cardio-MR a diagnózis morfológiai alapja (1, 3, 4, 8, 44–46).

Összefoglalás

A mikrovaszkuláris diszfunkció és a következményes angina, koronáriabetegség diagnosztikája és terápiája a kórkép heterogenitása miatt igen összetett, idő- és költségigényes feladat. A nonobstruktív iszkémiás szívbetegség (INOCA), az elsődleges MVA-CMD-CMVD felismerésére a meghatározott, egységes diagnosztikai kritériumok figyelembevétele szükséges. Krónikus koronáriszindrómában az ESC ajánlása szerint elsősorban a koronária-CT alkalmazandó. Pozitív terheléses EKG-tesztnél a „negatív” leírt koronária-CT vagy az invazív indexek alkalmazása nélküli „negatív” koronarográfia (nincs jelentős koronáriastenosis, plakk-képződés) utalhat INOCA-ra vagy CMD-re. Ezért a CMD kimutatására képes perfúziós noninvazív vizsgálatok (CT, SPECT, szív-MR, PET) javasolandóak, amelyek bár nem könnyen, de egyre inkább elérhetőek. Ha hagyományos antiiszkémiás szerekre nem szűnik az angina, akkor az elsődleges CMD-CMVD-ben javasoltak is adandóak.

Nyilatkozat

A szerző kijelenti, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn vele szemben pénzügyi vagy egyéb összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését. Az összefoglaló közlemény megállapításai a legújabb nemzetközi irányelveken, tanulmányokon alapulnak.

Irodalom

1. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J* 2020; 41(37): 3504–3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa503>
2. Knuuti 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) *European Heart Journal* 2020; 41(3): 407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
3. Crea F, Camici PG, Merz CNB. Coronary microvascular dysfunction: an update *European Heart Journal* 2014; 35: 1101–1111. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz513>
4. Chen Ch, Wei J, AlBadri A, et al. Coronary Microvascular Dysfunction. Epidemiology, Pathogenesis, Prognosis, Diagnosis, Risk Factors and Therapy. *Circ J* 2016; 81(1): 3–11. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-1002>
5. Szauder I. Rizikófaktorok és kezelésük. In: *Mikrovaszkuláris koronáriabetegség. Kísér – nagy probléma. Medicina Könyvkiadó; 2021. 52–73.*
6. Radico F, Cicchitti V, Zimarino M, et al. Ischemia in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: Practical Considerations for Diagnostic Tests. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2014; 7: 453–463. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.01.157>

7. Jansen TP, Konst RE, Elias-Smale SE, et al. Assessing Microvascular Dysfunction in Angina With Unobstructed Coronary Arteries: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 1471–1479. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.028>
8. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, et al. Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases. *JACC State-of-the-Art Review*. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78(13): 1352–1371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.042>
9. Mangiacapra F, Viscusi MM, Verolino G, et al. Invasive Assessment of Coronary Microvascular Function. *J Clin Med* 2022; 1: 228. <https://doi.org/10.3390/jcm11010228>
10. Van de Hoef TP, De Waard GA, Meuwissen M, et al. Invasive coronary physiology: a Dutch tradition. *Neth Heart J* 2020; Suppl 1: 99–107. <https://doi.org/10.1007/s12471-020-01461-7>
11. Ghobrial M, Arfah H, Gosling R, et al. The new role of diagnostic angiography in coronary physiological assessment. *Heart* 2021; 107(10): 783–789. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318289>
12. Usui E, Murai T, Kanaji Y, et al. Clinical significance of concordance or discordance between fractional flow reserve and coronary flow reserve for coronary physiological indices, microvascular resistance, and prognosis after elective percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention* 2018; 14(7): 798–805. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00449>
13. Candreva A, Gallinoro E, van 't Veer M, et al. Basics of coronary thermodilution. *J Am Coll Cardiol Interv* 2021; 14(6): 595–605. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.12.037>
14. Gulati M, Phillip D, Levy PD, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78(22): e187–e285. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.053>
15. Balady GJ, Morise AP. Exercise Electrocardiographic testing. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 11th edition. Ed: Bonow RO, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GE, Braunwald E. Elsevier Saunders. Philadelphia. 2019. 154–173.
16. Schindler TH, Dilsizian V. Coronary Microvascular Dysfunction. Clinical Considerations and Noninvasive Diagnosis. *JACC Cardiovascular Imaging* 2020; 13: 140–155. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.11.036>
17. Schroder J, Prescott E. Doppler Echocardiography Assessment of Coronary Microvascular Function in Patients With Angina and No Obstructive Coronary Artery Disease. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 723542. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.723542>
18. Feher A, Sinusas AJ. Quantitative Assessment of Coronary Microvascular Function: Dynamic SPECT, PET, Ultrasound, CT and MR Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10(8): e006427. <https://doi.org/10.1161/circimaging.117.006427>
19. Ayub MT, Kalra D. Coronary Microvascular Dysfunction and the Role of Noninvasive Cardiovascular Imaging. *Diagnostics (Basel)* 2020 Sep; 10(9): 679. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10090679>
20. Mathew RC, Bourque JM, Salerno M, et al. Cardiovascular Imaging Techniques to Assess Microvascular Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13(7): 1577–1590. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.09.006>
21. Tesche CH, De Cecco CN, Albrecht MH, et al. Coronary CT Angiography–derived Fractional Flow. *Reserve Radiology* 2017; 285(1): 17–33. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017162641>
22. Rahman H, Scannell CM, Demir OM, et al. High-Resolution Cardiac Magnetic Resonance Imaging Techniques for the Identification of Coronary Microvascular Dysfunction. *JACC Cardiovascular Imaging* 2021; 14: 978–986. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.10.015>
23. Pelletier-Galarneau MP, Dilsizian V. Microvascular Angina Diagnosed by Absolute PET Myocardial Blood Flow Quantification. *Curr Cardiol Rep* 2020 Jan 28; 22(2): 9. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-1261-2>
24. Aribas E, van Lennep JER, Elias-Smale SE, et al. Prevalence of microvascular angina among patients with stable symptoms in the absence of obstructive coronary artery disease: a systematic review. *Cardiovascular Research* 2022; 118(3): 763–771. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab061>
25. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol* 2018; 250: 16–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.068>
26. Jenkins K, Pompei G, Ganzorig N, et al. Vasospastic angina: a review on diagnostic approach and management. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2024; 18: 17539447241230400. <https://doi.org/10.1177/17539447241230400>
27. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice. *Am Coll Cardiol* 2014; 64(24): e139–e228. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.017>
28. Merz NB, Pepine CJ, Walsh MN. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-based Therapies and Research Agenda for the Next Decade. *Circulation* 2017; 135(11): 1075–1092. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.024534>
29. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Journal 7 April 2021; 42(14): 1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
30. Jacqueline E, Tamis-Holland JE, Hani Jneid H, Harmony R, et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139: 891–908. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000670>
31. Jánosi A, Ferenci T, Kőszegi Zs et al. Obstruktív koszorúér-betegség nélkül kialakuló heveny szívizominfarktus (MINOCA) – gyakoriság és prognózis [Myocardial infarction without obstructive coronary artery disease (MINOCA) – prevalence and prognosis] *Orvosi Hetilap* 2019; 160(45): 1791–1797. <https://doi.org/10.1556/650.2019.31555>
32. Vágó H, Szabó L, Dohy Zs, et al. Early cardiac magnetic resonance imaging in troponin-positive acute chest pain and non-obstructed coronary arteries. *Heart* 2020 Jul; 106(13): 992–1000. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316295>
33. Dorfman TA, Iskandrian AE. Takotsubo cardiomyopathy: State-of-the-art review. *J Nucl Cardiol* 2009; 16(1): 122–34. <https://doi.org/10.1007/s12350-008-9015-3>
34. Dawson DK. Acute stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy. *Heart* 2018; 104(2): 96–102. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311579>
35. Van de Hoef TP, Meuwissen M, Piek JJ. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention: where to after FAME 2? *Vasc Health Risk Manag* 2015; 11: 613–622. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S68328>
36. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503–1516. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070829>
37. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172(4): 312–9. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.1484>
38. Ujueta, F, Weiss, EN, Shah B, et al. Effect of Percutaneous Coronary Intervention on Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *Curr Cardiol Rep* 2017; 19: 17. <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0821-6>
39. Cecchi F, Olivetto I, Gistri R, et al. Coronary Microvascular Dysfunction and Prognosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 1027–1035. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa025050>
40. Olivetto I, Cecchi F, Poggesi C, et al. Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy: an individualized approach to clinical staging. *Circ Heart Fail* 2012; 5(4): 535–46. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.112.967026>
41. Elliott PM, Kindler H, Shah JS, et al. Coronary microvascular dysfunction in male patients with Anderson–Fabry disease and the effect of treatment with alpha galactosidase A. *Heart* 2006; 92(3): 357–60. <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.054015>
42. Barbey F, Brakch N, Linhart A, et al. Cardiac and vascular hypertrophy in Fabry disease: evidence for a new mechanism independent of blood pressure and glycosphingolipid deposition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(4): 839–44. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000209649.60409.38>
43. R Perry, R Shah, M Saiedi, et al. The role of cardiac imaging in the diagnosis and management of Anderson–Fabry disease. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2019; 12(7): 1230–1242. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.11.039>
44. Földes D, Nemes A, Kalapos A et al. Mit kell tudnunk a cardialis amyloidosisról? A tünettől a kezelésig. *Orv Hetilap* 2017; 158(46): 1811–1818. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30872>
45. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(4): 512–26. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2140>
46. Takács H, Nagy V, Rác G, et al. A szivamyloidosis diagnosztikájának és terápiájának aktualitásai – Az ESC Myocardial and Pericardial Diseases Munkacsoportjának 2021-es position statementje alapján. *Card Hung* 2022; 52: 130–141. <https://doi.org/10.26430/chungarica.2022.52.2.130>

A COPD több, mint tüdőbetegség: a kardiopulmonális kockázat jelentősége

Járai Zoltán

Dél-budai Centrumkórház, Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház,
Kardiológiai Profil, Budapest

Levelezési cím:
1115 Budapest, Tétényi út 12–16. E-mail: jarzolmik@gmail.com



Szerzői video-összefoglaló

A kardiovaszkuláris megbetegedések (cardiovascular disease, CVD) és a krónikus obstruktív tüdőbetegség (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) gyakran járnak együtt. E kapcsolat hátterében a közös rizikótényezők mellett a két betegség részben közös patomechanizmusa is áll. A CVD és a COPD együttes jelenléte fokozott morbiditási és mortalitási kockázatot jelent. Az összefoglaló közlemény az ún. kardiopulmonális kockázatot magyarázó adatok mellett a közös kóroki tényezőkre is felhívja a figyelmet.

Kulcsszavak: COPD, kardiovaszkuláris megbetegedések, kardiovaszkuláris kockázat, gyulladás

COPD is more than lung disease: the importance of cardiopulmonary risk

Cardiovascular disease (CVD) and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) often go hand in hand. In addition to common risk factors, this association is also due to a partially common pathomechanism of the two diseases. The coexistence of CVD and COPD poses an increased risk of morbidity and mortality. In addition to data explaining cardiopulmonary risk, the summary paper also draws attention to common causative factors.

Keywords: COPD, cardiovascular disease, cardiovascular risk, inflammation

Bevezető

2024 elején a European Heart Journal „Global Spotlight” rovatában *Shrikrishna és munkatársai* rövid közleményben hívták fel a figyelmet a kardiopulmonális kockázat felmérésének és adekvát csökkentésének fontosságára (1). De mit is jelent a kardiopulmonális kockázat?

A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) definíciója szerint a COPD egy heterogén tüdőállapot, amelyet krónikus légúti tünetek (dyspnoe, köhögés, köpetképződés és/vagy exacerbációk) jellemeznek a légutak megbetegedései (bronchitis, bronchiolitis) és/vagy az alveolusok megbetegedései (emphysema) következtében, és amely végső soron perzisztens, gyakran progresszív légúti obstrukcióhoz vezet (2). A COPD-s esetek többsége megelőzhető, ugyanakkor a kialakult COPD kezelhető, de nem visszafordítható eltérésekhez vezet (3).

Az elmúlt évtizedekben mind a COPD, mind a COPD okozta halálozás prevalenciája nőtt, és a COPD a glo-

bális morbiditás és mortalitás egyik major oki tényezőjévé vált (4, 5). Hazánkban a középsúlyos és súlyos COPD-s (GOLD II–IV. stádiumú) betegek becsült száma 600 ezer fő körül lehet (6). A COPD-ben szenvedő betegek fokozott mortalitási kockázata szempontjából különösen fontosnak tűnik a COPD és az ér- és szívbetegségek közötti kapcsolat. Ma már nyilvánvaló, hogy kardiovaszkuláris (CV) betegségek és a COPD együttes fennállása esetén a morbiditási és mortalitási rizikó nagyobb (kardiopulmonális kockázat), mint a két betegség különállása esetén (1).

A COPD és a kardiovaszkuláris betegségek közötti interakció több tényező együttes hatásának eredménye, amelyben egyrészt szerepet játszik a két betegség közös kóroki háttere, másrészt az a tény, hogy a COPD-s betegek többségénél megtalálhatóak a klasszikus kardiovaszkuláris major rizikótényezők, illetve a klinikailag manifeszt ér- és szívbetegségek. Jelen összefoglalót egy kardiológus írta, aki elkötelezett

híve a kardiovaszkuláris prevenciónak, amelynek fontos területe kell hogy legyen a kardiopulmonális rizikócsökkentés.

A COPD és a társbetegségek

A COPD-s betegek többségében jelen van valamilyen társbetegség: egy prospektív vizsgálat azt mutatta, hogy a COPD-s betegek 98%-ának legalább egy, és több mint felének 4 vagy annál is több komorbiditása ismert (7). A kardiopulmonális kockázatot meghatározó társbetegségek, így a hipertónia, a szívelégtelenség, a szívritmuszavarok és az ateroszklerotikus verőérbetegségek (krónikus koronáriszindróma, stroke és alsó végtagi verőérbetegség) gyakoriak COPD-s betegek esetében (1. ábra).

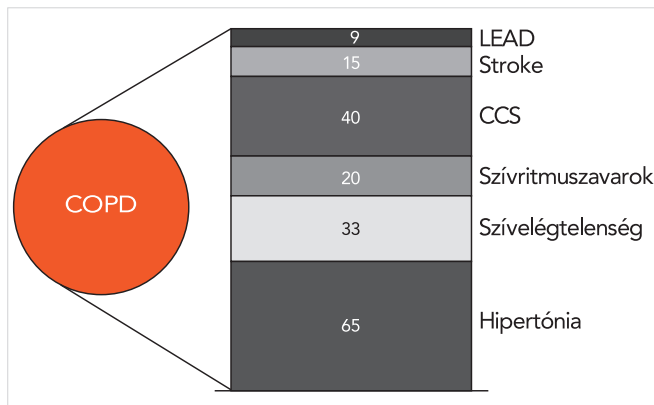
COPD és hipertónia

A COPD leggyakoribb társbetegsége a hipertónia, amely egyben – gyakoriságánál fogva – átlagpopulációs szinten is a legjelentősebb kardiovaszkuláris kockázati tényező (8). A hipertónia átlagos prevalenciája COPD-s betegek körében 30-65% között mozog, amely az átlagpopulációban való előfordulás mintegy kétszerese (9). Miután a magas vérnyomás betegség és a COPD között közvetlen kapcsolatot kimutatni nem lehetett ez idáig, a hipertónia elsősorban a célszervkárosodások, kiemelten a hipertenzív szívbetegség, a megtartott ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség okozójaként rontja a COPD-s betegek kilátásait.

COPD és szívelégtelenség

A szívelégtelenség nemcsak gyakrabban fordul elő a COPD-s, mint nem COPD-s populációban (a kórházba kerülő COPD-s betegek harmada szívelégtelen), hanem a szívelégtelenség miatti hospitalizáció gyakorisága is ötszörös (10). A szívelégtelenséggel szövődő COPD kimenetele, halálózása is kifejezetten rosszabb (11), és ez fordítva is igaz: a szívelégtelenség kimenetelét is rontja a COPD együttes jelenléte (12, 13).

A COPD és a szívelégtelenség közötti, fentiekben részletezett szoros epidemiológiai kapcsolat magyarázatára sok elképzelés született, ezek közül a legelfogadottabb, hogy a COPD-ben megnövekedett légúti ellenállás és tüdőcompliance miatt hiperinfláció következik be, amely egyrészt növeli a pulmonalis vaszkuláris ellenállást, másrészt kompressziós hatást gyakorol a szívre mintegy külső abroncsként. Mindezek következtében romlik a jobb kamra telődése, illetve nő a jobb kamra utóterhelése. A kompressziós hatás hosszú távon ront(hat)ja a bal kamrai telődést is, csökkentve a perctérfogatot (14). Tünetmentes balkamra-diszfunkció esetében jellemző kompenzáló hemodinamikai változás a töltőnyomás növekedése a megfelelő perctérfogat fenntartása érdekében. Így érthető, hogy COPD akut exacerbációja esetén miért alakul ki gyakran tünetes szívelégtelenség az



1. ÁBRA. A COPD-s betegek többségénél jelen van valamilyen kardiovaszkuláris társbetegség. Az oszlopon jelzett számok az adott társbetegség irodalomban fellelhető átlagos prevalenciáját jelzik (%) COPD-s populációban
Rövidítések: LEAD: alsó végtagi verőérbetegség; CCS: krónikus koronáriszindróma. A szerző saját ábrája.

addig tünetmentes betegek esetében is (15). A kimenevelt tovább ronthatják a COPD exacerbációjakor gyakran kialakuló hypoxaemia, hypercapnia, illetve fokozott szimpatikus tónus és az ezek következtében megjelenő szívritmuszavarok.

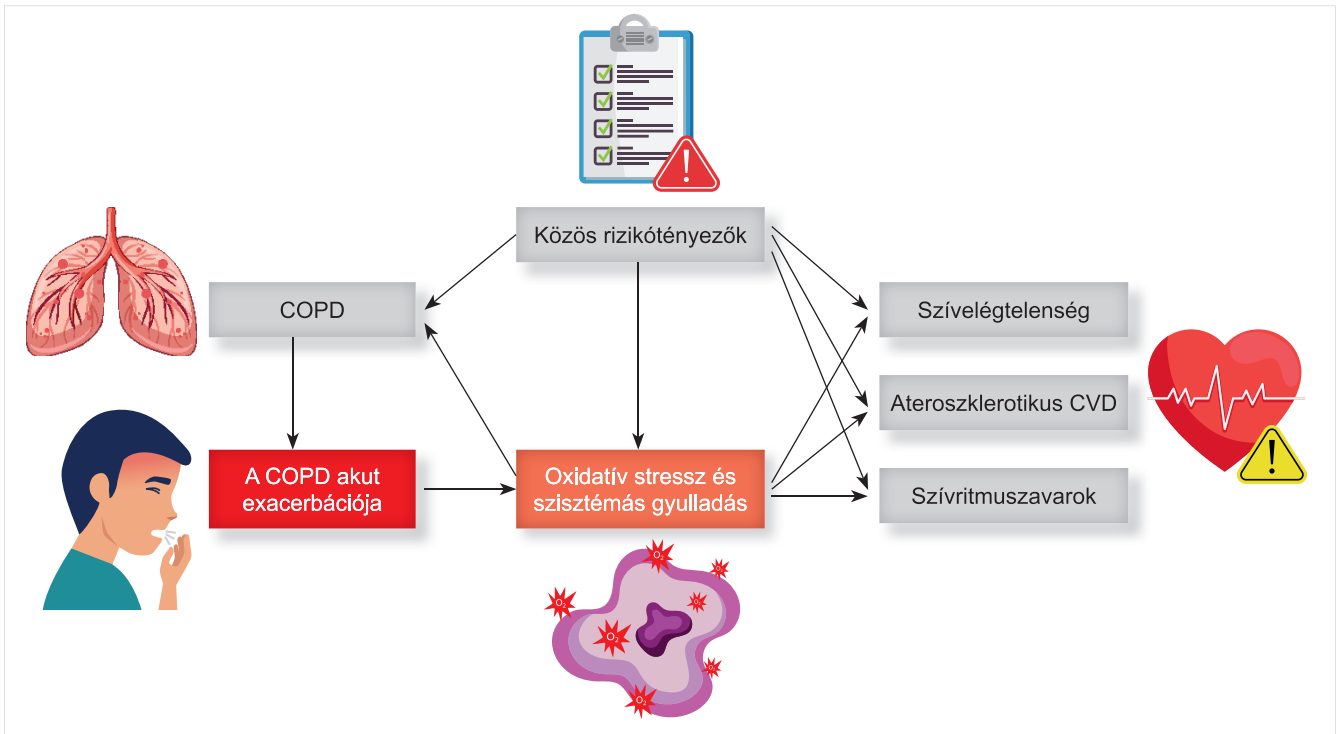
COPD és aritmiák

COPD-s betegek esetében is a pitvarfibrilláció a leggyakoribb szupraventrikuláris ritmuszavar. A pitvarfibrilláció gyakorisága annál nagyobb (5% és 30% között), minél súlyosabb COPD-s betegpopuláció áll górcső alatt (16). Egy, a Mayo Klinikán végzett vizsgálatban több mint 7000 olyan beteget választottak be, akiknél légzésfunkciós vizsgálat és 24 órás Holter-EKG-monitorozás egyaránt történt a kezelőorvos javallata szerint (17). Ebben a kohorszban a COPD előfordulási gyakorisága 42% volt. A COPD-s betegek között gyakoribb volt a pitvarfibrilláció (23% vs. 11%; $p=0,0001$) és a non-sustained kamrai tachycardia (13% vs. 6%; $p=0,0001$). A COPD megmaradt ezen ritmuszavarok prediktoraként akkor is, amikor az eredményeket illesztették nemre, korra, dohányzásra, magas vérnyomásra, obesitasra, koronárisbetegségre, szívelégtelenségre, diabéteszre, krónikus vesebetegségre, anémiára, malignus megbetegedésre, ritmus- vagy frekvenciakontrollt biztosító kezelésre (17). Fontos megfigyelés, hogy a COPD exacerbációja esetében nő az aritmiakockázat és a pitvarfibrilláció miatti hospitalizáció veszélye, és viszont: a pitvarfibrilláció önmagában a COPD exacerbációinak kockázati tényezője (10, 18).

COPD és ateroszklerotikus érbetegségek

Krónikus koronáriszindróma

A krónikus koronáriszindróma (chronic coronary syndrome, CCS) COPD-s betegek esetében is a legjelentősebb haláloki tényező (19), közel ötödüknél már lezajlott korábban miokardiális infarktus (20). COPD-s



2. ÁBRA. A COPD mint egy szisztémás, multimorbid szindróma pulmonális manifesztációja. A CVD és a COPD közös rizikótényezői (pl. dohányzás, dyslipidaemia, hipertónia, légszennyezés stb.) részben direkt módon, részben a kiváltott oxidatív stressz és szisztémás gyulladás révén vezetnek az ismert kórképekhez. A COPD akut exacerbációja a szisztémás gyulladás kialakulásának fontos tényezője. *Rövidítés:* CVD: kardiiovaszkuláris betegség. A szerző saját ábrája.

ebből az adatbázisból az is kiderült, hogy az exacerbáció után 50 napon belül 26%-kal nőtt a stroke kockázata (95% CI: 1,0–1,6; $p=0,05$) (31).

Az infekcióhoz társuló gyulladás jelentőségét a rizikó növelésében támogatja az ETHOS-vizsgálat eredménye is. Ebben az egy évig tartó, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos, multicentrikus, nagy betegpopulációt ($n=8500$) érintő vizsgálatban egy ICS (inhaled corticosteroid, inhalációs kortikoszteroid), a budesonide, egy LAMA (long-acting muscarinic antagonist, hosszú hatású muszkarinerg antagonist), a glikopirronium és egy LABA (long-acting β_2 -agonista, hosszú hatású β_2 -agonista), a formoterol hármas kombinációs készítmény két eltérő dóziserősségének hatékonyságát és biztonságosságát mérték fel mérsékelt súlyos és súlyos COPD-s betegeken, akiknél előző évben exacerbáció lépett fel (32). A vizsgálat elsődleges végpontja a COPD közepesen súlyos vagy súlyos exacerbációinak éves aránya volt. A másodlagos végpontok pedig az exacerbációig eltelt idő, a rohamoldó napi használatának változása, azon betegek aránya, akik klinikai javulást mutattak az SGRQ kérdőív szerint, a súlyos exacerbációk aránya és a bármilyen okból bekövetkező halálig eltelt idő volt. A hármas kombináció használata csökkentette az exacerbációk gyakoriságát, javította a tüneteket és a légzésfunkciót, csökkentette rohamoldó szer használatának szükségességét (32). A fentiekén túlmenően a nagyobb adagú szteroidot is

tartalmazó 3-as kombináció mellett 46%-kal kisebb volt az összhalálozás (amelyet valószínűsíthetően a kardiiovaszkuláris halálozásban bekövetkezett jelentős mértékű csökkenés eredményezett) a LABA/LAMA kezeléshez képest (HR: 0,54; 95% CI: 0,34–0,87). A mortalitási előny szteroiddózis-függése támogatja a gyulladáscsökkentés előnyös szerepét (32, 33).

Összefoglalás

A COPD és a CVD együttes megjelenése kiemelt feladatot ró e betegek ellátását végző háziorvosokra, kardiológusokra és tüdőgyógyászokra egyaránt. Mint láttuk, COPD esetében nagyon gyakori a CV társbetegségek jelenléte, ezért ismert COPD-s betegek esetében ezen komorbiditások keresése, szűrése és adekvát kezelése alapvető. Ugyancsak fontos az ismert CV betegségben szenvedők között a COPD szempontjából nagy rizikójú betegek megtalálása. Ezt segítheti COPD szűrésre alkalmas, validált kérdőívek és rutinszerűen végzett légzésfunkciós tesztek gyakorlati alkalmazása. Végül pedig azon betegek esetében, akiknél mind CVD-t, mind pedig COPD-t felismertek, a nagyon nagy kardiopulmonális kockázat miatt lényeges a hatékony és agresszív rizikócsökkentő kezelés, mind a COPD akut exacerbációinak elkerülése, mind pedig – részben ezáltal is – a CV események megelőzése érdekében.

Nyilatkozat

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

Irodalom

1. Shrikishna D, Taylor CJ, Stonham C, Gale CP. Exacerbating the burden of cardiovascular disease: how can we address cardiopulmonary risk in individuals with chronic obstructive pulmonary disease? *European Heart Journal* 2024; 45: 247–249. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad669>
2. Global Strategy for the Diagnosis Management and Prevention of COPD. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). 2024. <http://www.goldcopd.org/>. Accessed June 29, 2024.
3. Armentaro G, Pelaia C, Cassano V, Miceli S, Maio R, Perticone M, et al. Association between right ventricular dysfunction and adverse cardiac events in mild COPD patients. *Eur J Clin Invest* 2023 Feb; 53(2): e13887. PMID: 36203411; PMCID: PMC10078135. Epub 2022 Oct 17. <https://doi.org/10.1111/eci.13887>
4. Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2017; 389(10082): 1931–1940. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31222-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31222-9)
5. Blanco I, Diego I, Bueno P, Casas-Maldonado F, Miravittles M. Geographic distribution of COPD prevalence in the world displayed by geographic information system maps. *Eur Respir J* 2019; 54(1): 1900610. <https://doi.org/10.1183/13993003.00610-2019>
6. Egészségügyi szakmai irányelv a krónikus obstruktív tüdőbetegség (chronic obstructive pulmonary disease – COPD) diagnosztikájáról, kezeléséről és gondozásáról. Klinikai egészségügyi szakmai irányelv (Azonosító: 002230; Megjelenés dátuma: 2024. március 14. Érvényesség időtartama: a megjelenést követő 3 évig), Belügyminisztérium. Nyomtatott verzió: Egészségügyi Közlöny, Elektronikus verzió: <https://kollegium.aeek.hu>
7. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VPM, Bruijnzeel PLB, et al. Clusters of Comorbidities Based on Validated Objective Measurements and Systemic Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(7): 728–35. <https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1665OC>
8. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension* 2023; 41(12): 1874–2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
9. Battaglia S, Basile M, Scichilone N, Bellia V. Prevalence of Co-morbidities and Severity of COPD. *COPD* 2015; 12: 390–394. <https://doi.org/10.3109/15412555.2014.974734>
10. Papaportfyriou A, Bartzokas K, Gompelmann D, Idzko M, Fouka E, Zaneli S, et al. Cardiovascular Diseases in COPD: From Diagnosis and Prevalence to Therapy. *Life* 2023; 13: 1299. <https://doi.org/10.3390/life13061299>
11. Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C, Soriano JB. Working Group on, COPD, Spanish Society of Internal Medicine. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: The EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study. *Chest* 2012; 142: 1126–1133. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2413>
12. Mentz RJ, Fiuzat M, Wojdyla DM, Chiswell K, Gheorghide M, Fonarow GC, O'Connor CM. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized heart failure patients with systolic dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease: Findings from OPTIMIZE-HF. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 395–403. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs009>
13. Axson EL, Ragutheswaran K, Sundaram V, Bloom CI, Bottle A, Cowie MR, Quint JK. Hospitalisation and mortality in patients with comorbid COPD and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2020; 21: 54. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-1312-7>
14. Alvarado AC, Pinsky MR. Cardiopulmonary interactions in left heart failure. *Front Physiol* 2023; 14: 1237741. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1237741>

15. Mooney L, Hawkins NM, Jhund PS, Redfield MM, Vaduganathan M, Desai AS, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure with preserved ejection fraction: Insights from PARAGON-HF. *J Am Heart Assoc* 2021; 10(23): e021494. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021494>
16. Roversi S, Fabbri LM, Sin DD, Hawkins NM, Agusti A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Diseases. An Urgent Need for Integrated Care. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 1319–1336. <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0690SO>
17. Konecny T, Park JY, Somers KR, Konecny D, Orban M, Soucek F, et al. Relation of chronic obstructive pulmonary disease to atrial and ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 2014; 114: 272–277. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.04.030>
18. Onishi K. Total management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as an independent risk factor for cardiovascular disease. *J Cardiol* 2017; 70: 128–134. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2017.03.001>
19. Soriano Ortiz JB, Almagro P, Sauleda Roig J. Causes of mortality in COPD. *Arch Bronconeumol* 2009; 45(Suppl. S4): 8–13. [https://doi.org/10.1016/S0300-2896\(09\)72857-1](https://doi.org/10.1016/S0300-2896(09)72857-1)
20. Rothnie KJ, Smeeth L, Herrett E, Pearce N, Hemingway H, Wedzicha J, et al. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Heart* 2015; 101: 1103–1110. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307251>
21. Dalal AA, Shah M, Lunacsek O, Hanania NA. Clinical and economic burden of patients diagnosed with COPD with comorbid cardiovascular disease. *Respir Med* 2011; 105: 1516–1522. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.04.005>
22. Patel ARC, Donaldson GC, Mackay AJ, Wedzicha JA, Hurst JR. The impact of ischemic heart disease on symptoms, health status, and exacerbations in patients with COPD. *Chest* 2012; 141: 851–857. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0853>
23. Yin L, Lensmar C, Ingelsson E, Back M. Differential association of chronic obstructive pulmonary disease with myocardial infarction and ischemic stroke in a nation-wide cohort. *Int J Cardiol* 2014; 173: 601–603. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.03.140>
24. Houben-Wilke S, Jorres RA, Bals R, Franssen FM, Glaser S, Holle R, et al. Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 189–197. <https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0354OC>
25. Aziz F, Lehman EB. Preexisting Conditions Determine the Occurrence of Unplanned Readmissions after Procedures for Treatment of Peripheral Arterial Disease. *Ann Vasc Surg* 2018; 50: 60–72. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2018.01.075>
26. Stanley AJ, Hasan I, Crockett AJ, van Schayck OC, Zwar NA. COPD Diagnostic Questionnaire (CDQ) for selecting at-risk patients for spirometry: a cross-sectional study in Australian general practice. *NPJ Prim Care Respir Med* 2014 Jul 10; 24: 14024. PMID: 25010522; PMCID: PMC4373382. <https://doi.org/10.1038/npcr.2014.24>
27. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Wehrmeister FC, Rodriguez C, Ramirez L, Menezes A. External validation of the PUMA COPD diagnostic questionnaire in a general practice sample and the PLATINO study population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019 Aug 26; 14: 1901–1911. <https://doi.org/10.2147/COPD.S206250> PMID: 31692595; PMCID: PMC6717054.
28. Agustí A, Hogg JC. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2019; 381: 1248–56. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1900475>
29. Miklós Z, Horváth I. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Cardiovascular Comorbidities in COPD. *Antioxidants* 2023; 12: 1196. <https://doi.org/10.3390/antiox12061196>
30. Musher DM, Abers MS. Acute Infection and Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019; 380: 171–6. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1808137>
31. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest* 2010 May; 137(5): 1091–7. Epub 2009 Dec 18. PMID: 20022970. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2029>
32. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. ETHOS Investigators. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N Engl J Med* 2020; 383: 35–48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916046>
33. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Singh D, Wang C, et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. A randomised, double-blind, multicenter, parallel-group study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203: 553–64. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2618OC>

Endovaszkuláris robotabláció

Gagyri Rita Beáta^{1,2}, Vámos Máté¹, Nemes Attila¹, Szili-Török Tamás¹



Szerzői video-összefoglaló

¹Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Centrum, Szeged

²Erasmus Medical Center, Rotterdam, Hollandia

Levelezési cím:

Dr. Szili-Török Tamás, PhD, med. habil., Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Kardiológiai Centrum, 6725 Szeged, Semmelweis utca 8. e-mail: szili-torok.tamas@med.u-szeged.hu

A robottechnológia az egyik legdinamikusabban fejlődő ágazat a medicinában. A technológiai fejlődés mellett az emberi hibákat megelőző automatizált funkciók iránti kereslet folyamatosan nő. A robottechnológiák alkalmazása a kardiológiában, különösen az elektrofiziológiában, egyre elterjedtebbé válik, mivel a robotok lehetővé teszik a precízebb és biztonságosabb beavatkozások elvégzését, áthidalva a manuális módszerek limitációit. Jelen összefoglaló a kardiológiai robottechnikák közül jelenleg legszélesebb körben elérhető robotizált mágneses navigációs rendszer (RMN) ismertetésére fókuszál. Az RMN számos előnyt kínál a katéterablációs beavatkozások során, beleértve a röntgensugárzás csökkentését úgy a beteg, mint az operatőr számára, a komplikációk előfordulásának csökkenését és az akut és hosszú távú sikerarányok növekedését. Az RMN értékes eszköz a komplex ritmuszavarok kezelésében, valamint a veleszületett szívhibával élő vagy korábbi sebészeti beavatkozáson átesett betegek esetében. Rendkívüli képintegrációs képességei és precíz katéternavigációja biztonságos és hatékony megoldást nyújtanak az elektrofiziológia területén.

Kulcsszavak: robotizált mágneses navigáció, katéterabláció, elektrofiziológia, ritmuszavarok

Endovascular robotic ablation

Robotic technology is one of the most dynamically evolving fields in medicine. Alongside technological advancement, there is a growing demand for automated functions aimed at preventing human errors. The application of robotic technologies in cardiology, especially in electrophysiology, is becoming increasingly widespread. Robots enable more precise and safer interventions, overcoming the limitations of manual methods. This review primarily focuses on describing the most widely available cardiac robotic technology at present, the robotic magnetic navigation system (RMN). The RMN system offers numerous advantages during catheter ablation procedures, including reduced fluoroscopy exposure, decreased incidence of complications, and improved acute and long-term success rates. RMN is a valuable tool in the treatment of complex arrhythmias, as well as in patients with congenital heart defects or those who have undergone previous surgical interventions. Its exceptional image integration capabilities and precise catheter navigation offer a safe and effective solution in the field of electrophysiology.

Keywords: robotic magnetic navigation, catheter ablation, electrophysiology, arrhythmias

Bevezető

A robotok használata a medicinában több mint 50 éve jelent meg ötletként, de tényleges alkalmazása csak a nyolcvanas évek végén kezdődött (1). Mára a robottechnológia és annak fejlesztése, valamint ezen tech-

nológiák gyártása az egyik legdinamikusabban növekvő ágazat lett. Tőzsdei adatok alapján például jelenleg több mint 200 robottechnológiát gyártó cég létezik. A piacnövekedés fő motorja kétségkívül a technológia fejlődése, de fontos kiemelni az automata funkciók utáni kereslet növekedését is. Orvosi szempontból mégis a

legfontosabb ok talán az emberi tényezőtől fakadó hibák csökkentésének lehetősége robotok használatával.

Az orvosi robotok alkalmazásának története

Az első, medicinában használt robot a Robodoc volt, amelyet ortopédiai sebészi beavatkozások során használtak (2). Ezzel egy időben fejlesztették ki az első, urológiai sebészetben használt robotot is (3). A ma már széles körökben használt Da Vinci urológiai robotrendszer őse, a „Lenny” (mint Leonardo becézése) 1995-ben jelent meg (1). A gyors ütemű technológiai fejlesztések sorozatának köszönhetően az urológiai robotrendszereket ma már több mint 12 millió beavatkozás során használták a világon (4). Ez az évente elvégzett urológiai műtétek kb. 80%-át teszi ki. A többi belső szervünkkel ellentétben a szív egy mozgó szerv, ezért a kardiológiai robotrendszerek fejlődése valamivel lassúbb tendenciát mutat. A mozgó szívbe vezetett katéterek robotvezérlése nagyobb kihívást jelent a mérnökök és fejlesztők számára, de az elmúlt húsz évben sok ígéretes technológia jelent meg ezen a területen.

A robottechnológiák alkalmazása a kardiológiában a 2000-es évek eleje óta indult fejlődésnek (5). Ma a robottechnológia egyre gyakrabban használt eszköz számos kardiológiai beavatkozás során, ideértve a minimálisan invazív pitvari septumdefektus zárását, a mitrális billentyű plasztikáját, a koszorúér-bypassműtétet, és az utóbbi időben az elektrofiziológiai beavatkozásokat is (6). A szív-elektrofiziológiában az utóbbi években a robotizált mágneses navigáció (RMN) vált a legelterjedtebb robottechnológiává (7). Jelen összefoglaló elsősorban a kardiológiai robottechnikák közül jelenleg legszélesebb körben elérhető RMN rendszer ismertetésére fókuszál.

Robottechnológia az elektrofiziológiában

Az elmúlt évtizedben az eszközös elektrofiziológia jelentős fejlődésen ment keresztül. A számos technológiai innováció között különösen érdekes és ígéretes új technológia az endovaszkuláris robotabláció (8, 9). Megnövekedett precizitást, megbízhatóságot és kiemelkedő műtői hatékonyságot biztosítva forradalmasíthatja a katéterablációs beavatkozások területét. A robottechnológia ötvözi a mesterséges intelligencia és a digitális technológia által nyújtott előnyöket a már jól ismert endovaszkuláris katéterterápiával (9, 10).

Valamennyi kardiológiai robotrendszer közös alapelve, hogy a katétert távolról irányítjuk a célpontként kijelölt miokardiális szövet felé, működési elvük alapján azonban a technológiákat három csoportba sorolhatjuk. Az első csoport olyan fejlett rendszereket foglal magában, amelyek lehetővé teszik a katéterek elektromechanikus irányítását mechanikus robotkarok és irányítható

sheathek segítségével. Ezek a technikák biomechanikai alapelveket alkalmaznak a térképező és ablációs katéterek irányításához az érrendszeren belül, ami így a kézzel irányított katéterek mozgását szimulálja. Ebbe a kategóriába tartozott – az azóta már kereskedelmi forgalomban nem elérhető – Hansen Sensei rendszer (Auris Health Inc., Redwood City, CA, USA) és az Amigo rendszer (ez utóbbi fejlesztése jelenleg szünetel, gyártója a Catheter Precision, Ledgewood, NJ, USA) (11, 12). A következő csoport olyan robotrendszereket tartalmaz, amelyek közvetlenül a katéter hegyét irányítják. A katéter mozgását alternatív erők, például elektromechanikai vagy mágneses erővezérlés hajtja végre. Ebből a csoportból a legismertebb a mágneses navigáció, ahol a mágnesesen vezérelt katéterhegy mágneses mezők segítségével mozog. A Niobe ES és a Genesis rendszer (Stereotaxis, St. Louis, MO, USA) a legismertebb példák erre (1. ábra). Hasonló kezdeményezés volt a svájci AEON Phocus, valamint a Magnetec (Catheter Guidance Control and Imaging rendszer vagy CGCI), amely rendszerek jelenleg már nincsenek használatban. Ezeknél a rendszereknél alapvető különbséget jelentett az, hogy a permanens mágnesekkel ellentétben elektromágneses teret használtak a katéter mozgására. Ennek előnye a flexibilisen változtatható mágneses erőtér nagysága, hátránya viszont a túlmelegedés volt. A harmadik kategória olyan kombinált rendszereket foglal magában, ahol a térképezés és a terápia egy, az érrendszeren keresztül a szívbe vezetett, robotirányítású fejjel valósul meg. Ide olyan technológiák tartoznak, mint a kombinált irányított ultrahang és robotabláció (VytronUS, Sunnyvale, CA, USA), vagy valamilyenfajta külső energiabevitel (például sztereotaktikus külső sugárterápia) (13).

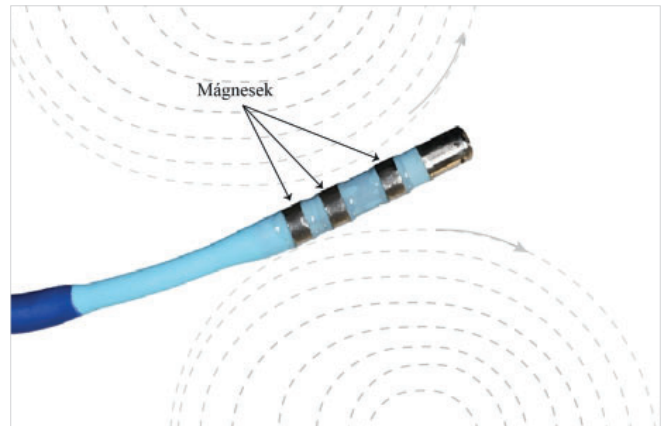
Manuális vs. robotvezérelt beavatkozások

A hagyományos manuális katéterablációs beavatkozások ugyan bizonyítottan hatékonyak a ritmuszavarok kezelésében, azonban a legtöbb beavatkozás magas szintű szakértelmet és beavatkozási ügyességet (manualitást) igényel (8). Ezenfelül a manuális beavatkozáshoz használt katéterek merevek, többnyire egy, maximum két görbület kialakítására alkalmasak ezért fizikai tulajdonságaiknál fogva bizonyos anatómiai képletek elérése nehézségekbe ütközhet (10). Jó példák erre a veleszületett szívhibával élő, szívsebészeti korrekción átesett betegek, akiknél kiterjedt kamrai vagy pitvari hegek lehetnek, illetve olyan gyermekgyógyászati esetek, akiknél a szívüreg az átlagosnál kisebb. A robotrendszerek bevezetése többek között azt a célt szolgálja, hogy kiküszöbölje ezeket a limitációkat, és optimalizálja a katéter irányíthatóságát, illetve stabilitását (14) (2. ábra), amely által végeredményben a robottechnológia potenciálisan javítja a beavatkozások sikerarányát is.

Számos klinikai tanulmány vizsgálta az RMN hatásosságát pitvari és kamrai szívritmuszavarok kezelésében, bár a nagy, multicentrikus randomizált vizsgálatok száma csekély (15–17). A legtöbb klinikai tanulmány, amely az RMN-vezérelt pitvarfibrilláció és kamrai aritmiák ablációját vizsgálja, superior eredményeket ír le az RMN és a manuális RF (rádiófrekvenciás) abláció összehasonlítása során az akut és hosszú távú sikerarányok tekintetében (18). Ezenkívül a beavatkozás során alkalmazott röntgensugárzás is jelentősen alacsonyabb volt az RMN-vezérelt katéterabláció esetén a manuális vezérlésű katéterablációhoz képest, a komplikációs arány is alacsonyabbnak bizonyult (főként a miokardiális perforáció és a szívtamponád előfordulásának jelentős csökkenése miatt) (19). Pitvarfibrillációban ugyan a kezdeti eredmények még csak noninferioritást mutattak, az újabb technológiai fejlesztések következményeként a beavatkozások gyorsabbak, és akár jobb eredményekkel is járnak (kevesebb ritmuszavar-rekurrencia, magasabb rövid és hosszú távú sikerarány) (20).

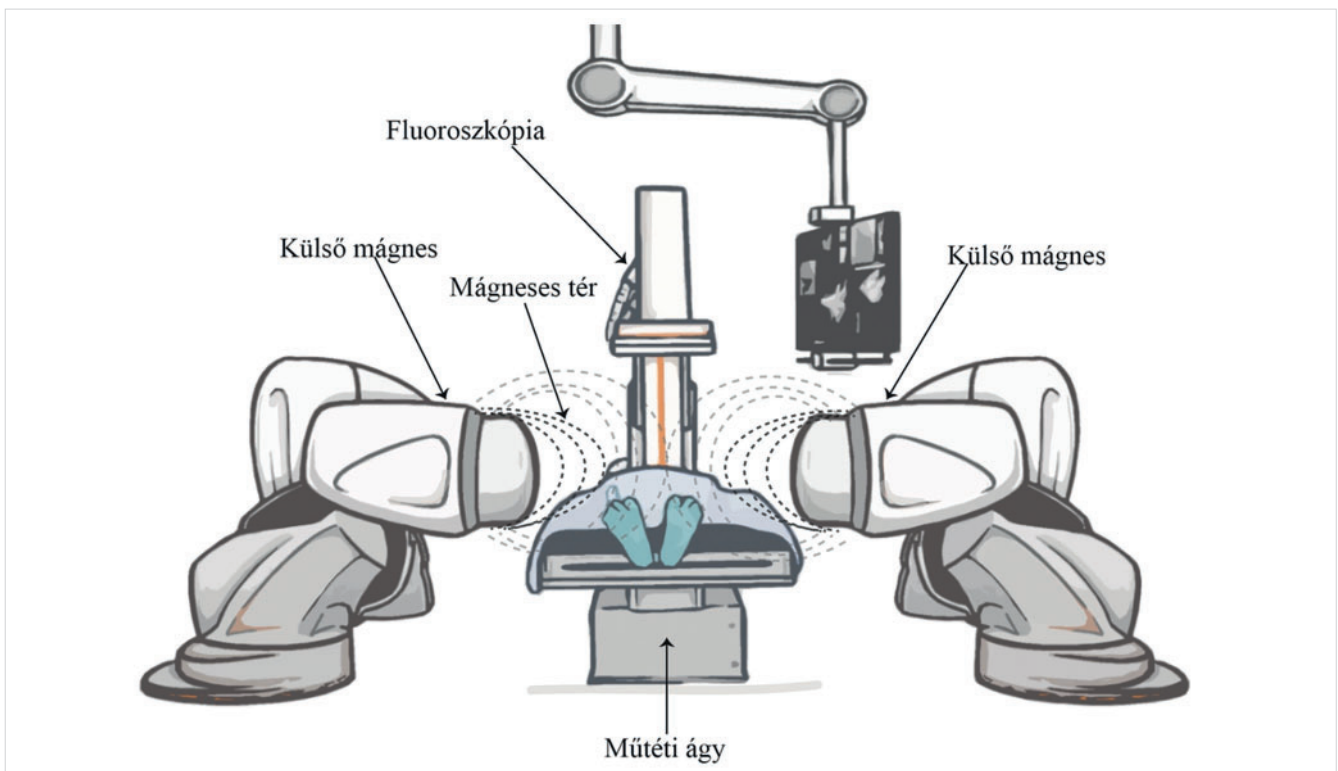
A robotizált mágneses navigációs rendszer leírása

2003-as bevezetése óta az RMN rendszer (Stereotaxis, Inc., St. Louis, MO, USA) a legelterjedtebben használt robotrendszerrel vált az elektrofiziológiában (8). A rendszer két nagyméretű külső mágnesből áll, amelyek a páciens két oldalán helyezkednek el (1. ábra). A

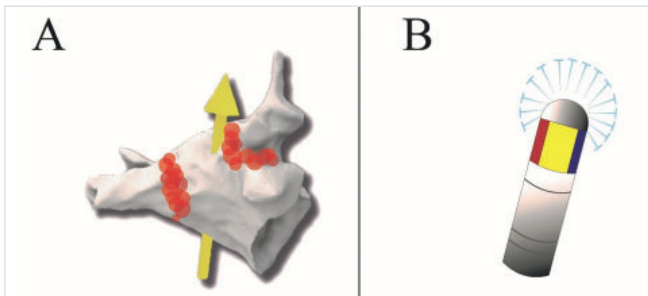


2. ÁBRA. Az RMN rendszerrel kompatibilis ablációs katéter. A katéter distalis szegmensében három kis mágnes helyeztek el. A külső mágnesek által generált mágneses tér és a katéterbe épített mágneses terek interakciója segítségével valósul meg a katéternavigáció.

mágnesek 0,08–0,1 tesla erősségű mágneses mezőt generálnak a beteg mellkasában a speciálisan tervezett katéterek irányításához, amelyek hajlékony distalis végükben három apró mágneset tartalmaznak (2. ábra). A mágneses mező egy elméleti szívmodell térfogatára van optimalizálva, amelynek mérete 20×20 cm. Számítógépes rendszer segítségével a katétert a mágneses vektor változtatásával lehet irányítani. A katéter előretolását vagy visszahúzását egy számítógépes motorvezérlő rendszer irányítja (Cardiodrive; Stereotaxis, Inc.,



1. ÁBRA. A robotnavigációs rendszer felépítése. Két nagy külső permanens mágnes helyezkedik el a műtési ágy két oldalán. A rendszerhez hozzátartozik egy jó minőségű röntgen is.



3. ÁBRA. Technológiai fejlesztések az RMN rendszerben. Az A ábrán az „ablation history” funkció a rádiófrekvenciás energia leadásának helyét jelöli meg az anatómiai modellen, lehetővé téve a léziók közötti lehetséges rések azonosítását, így optimalizálva az ablációs vonalak elvégzését. A B ábrán az „e-contact module” funkció kék nyilakkal jelöli a katéter és a szívizomszövet kontaktusát, ezzel valódi visszajelzést biztosítva a katéter helyzetéről. A kék vonalak denzitása korrelál a kontaktus minőségével, azaz minél sűrűbben helyezkednek el a kék vonalak, annál jobb a katéter kontaktusa a szövettel.

St. Louis, MO, USA) és az egér (mouse) görgetésével lehet előretolni és visszahúzni akár 1 mm-es lépésekben is. Mindeközben a beavatkozást végző orvos a műtési szobán kívül, a konzolszobából irányítja az ablációs katétert (14, 21, 22).

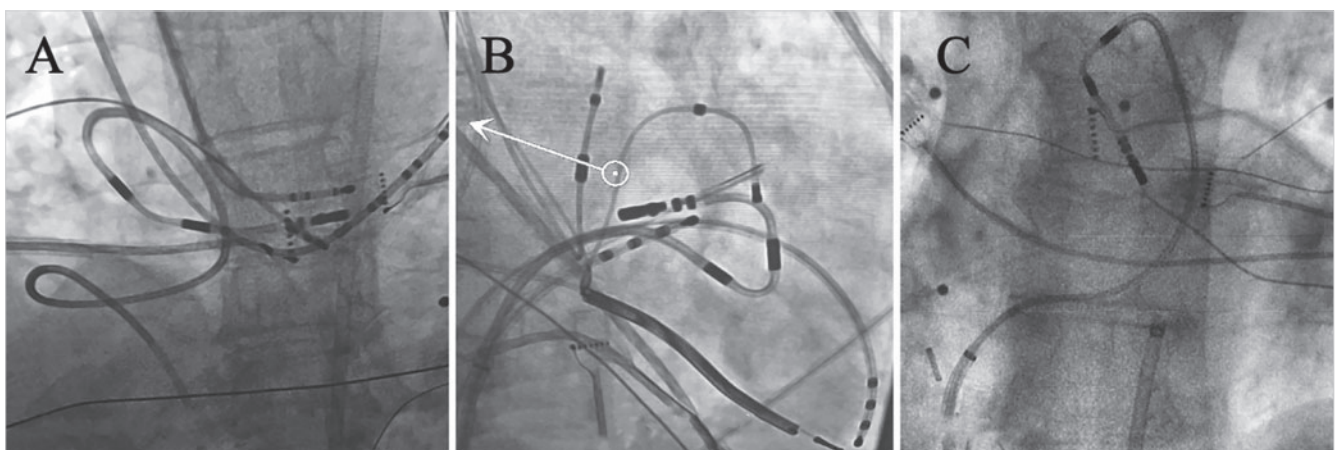
A beavatkozás során fennálló mágneses mező biztosítja, hogy a katéter hegye az endokardiális szövettel folyamatosan érintkezzen a szív ciklus teljes ideje során. Egyes felhasználók szerint az RMN rendszer egyik legfontosabb hiányossága a katéter végén keletkező nyomóerő-visszajelzés (contact force feedback) hiánya. A sheathbe vezetett RMN-katéterek esetében

15-20 g-os nyomóerő keletkezik, és ha a katéter nagyon közel van a sheath végéhez, akkor akár ez 50 g is lehet (Nakagawa, nem közölt adatok), így – az általános felfogással ellentétben – az RMN állandó contact force-t biztosít, minimálisra csökkentve a komplikációk veszélyét (23).

Az RMN rendszerben egy úgynevezett ablation history funkció is elérhető, amely lehetővé teszi a katéter által létrehozott ablációs léziók időtartamának és erősségének 3D-s vizualizációját a CARTO 3 térképen (3A ábra). Az alkalmazott energia (watt) alapján minden ablációs pontban sárgára (rövid RF alkalmazás és/vagy alacsony alkalmazott energia) vagy narancssárgára (hosszú RF alkalmazás és/vagy magas alkalmazott energia) színeződnek a markerek. A katéter-szövet érintkezés meghatározásához fejlesztették ki az ún. e-contact funkciót (e-contact module, ECM), amely 16 különböző biofizikai és biomechanikai változót elemel, beleértve az unipoláris és bipoláris impedanciaméréseket és a szív által kiváltott katétermozgást is. Az optimális katéter-szövet érintkezés esetén a katétercsúcstól megjelenő jelzés ad információt az operatőrnek a katéter és a szövet kontaktusáról (17) (3B ábra).

Az RMN használata komplex anatómiai struktúrák megközelítése esetén

Az RMN rendszer lehetővé teszi az ablációs katéter navigálását anatómiai szempontból nagy kihívást jelentő területeken is. A veleszületett szívbetegségben szenvedő betegek esetében a rendszer megkönnyíti a célterületek elérését, amelyek manuális katétermanipulációval egyébként nehezebben lennének megközelít-



4. ÁBRA. Robotvezérelt katétergömbölet. Az ábrán található valamennyi illusztráció példa arra, hogy a mágneses katéter a fizikai jellemzőinél fogva nem limitált vagy akut vagy pedig nagyszámú gömbölet létrehozásában. Az illusztrációként választott képek kifejezetten olyan katéterhelyzeteket mutatnak be, amelyeket manuálisan irányított katéterrel nem lehet létrehozni. Az első felvételen (A) többszörös gömbölet látható egy septális pitvari tachycardia térképezése során. A második felvételen (B) olyan jobb kamrai tachycardia ablációja látható, ahol a katéter fejtét a nagyon limitált rendelkezésre álló tér ellenére sikerült a jobb kamrában visszafordítani. A harmadik katéterhelyzet az úgynevezett retroflexió, amikor transzseptális behatolás mellett is sikerül a katétert az aortán belül visszafordítani, és az aortabillentyűk tasakjait térképezni. Ezzel a technikával a retrográd térképezést kiválthatja a transzseptális behatolás olyan betegeknél, ahol az előbbi nem végezhető el biztonságosan.

hetők. Már pitvari septumdefektus korrekciója után is, de leginkább az ennél jóval komplexebb Mustard/Senning vagy Fontan-műtétek esetén a robotvezérelt kátéterek több görbületet felvéve képesek biztosítani a retrográd megközelítést (4. ábra). Az RMN alkalmazható gyermekgyógyászati betegcsoportra is, ahol a pitvarok és kamrák kis mérete miatt a manuális kátéternavigáció nehezített lenne, és olyan betegek kezelésére is alkalmas, akik korábban sebészeti beavatkozáson estek át (15). Olyan esetekben, amikor a transseptális vagy transbaffle hozzáférés nem kivitelezhető, a bal szívfél elérését az RMN retrográd transzaortikus megközelítés alkalmazásával teszi lehetővé (24). Fontos hangsúlyozni, hogy az RMN rendszerbe számos térképező rendszer integrálható (CARTO, EnSite elektroanatómiai térképező rendszerek), amelyek fontos szerepet játszanak a szívritmuszavarok pontos lokalizációjában és mechanizmusának felderítésében (17, 25–27).

Noten és munkatársai gyermekekben vizsgálták az RMN hatékonyságát kamrai aritmiák kezelésében. Tizennégy robotvezérelt és 16 manuálisan végzett kátétablációs beavatkozás adatait hasonlították össze ebben az unikális betegcsoportban, amelynek során azt a következtetést vonták le, hogy a robotvezérelt beavatkozások után kevesebb aritmiarekurrencia lépett fel, és az RMN hatékonyabb módszernek bizonyult, mint a konvencionális manuális módszer (28). Ugyanazon szerzők összehasonlították a krio-, a manuális, illetve a robotvezérelt beavatkozások hatékonyságát pitvar-kamrai nodális re-entry és pitvar-kamrai re-entry tachycardiák kezelésében. Összesen 108 robotvezérelt, 76 manuálisan végzett és 39 krioablációs beavatkozás adatait hasonlították össze, és azt találták, hogy a robotvezérelt abláció hosszú távú sikeraránya volt a legjobb (29). *Schwagten és munkatársai* veleszületett szívbetegségben szenvedő felnőttekben és gyerekekben elsőként vizsgálták az RMN kivitelezhetőségét, és arra a következtetésre jutottak, hogy az RMN biztonságosan használható ezeknek a komplex eseteknek a kezelésében is (15).

RMN pitvari aritmiák kezelésében

Az RMN segítségével végzett kátétablációs beavatkozások a pitvari flutter és tachycardia, a szupraventrikuláris tachycardia és a pitvarfibrilláció tekintetében hatékonyak és biztonságosnak bizonyultak (30). Általánosságban elmondható, hogy az RMN használatával végzett kátétabláció a szupraventrikuláris tachycardiák, például az atrioventrikuláris nodális reentrant tachycardia, az atrioventrikuláris re-entry tachycardia és fokális pitvari tachycardiák esetében kiváló hatékonyságot és biztonságosságot mutat a hagyományos, manuálisan végzett beavatkozásokkal végzett összehasonlításban (31–33).

A pitvarfibrilláció (PF) kátétablációja technikailag az

előzőekhez képest nagyobb kihívást jelentő beavatkozás, kedvezőtlenebb hosszú távú sikerarányával, kissé magasabb szövődmeny-kockázattal és tradicionálisan jelentősebb sugárterheléssel jár a beteg és a beavatkozást végző orvos számára egyaránt. Több retrospektív és prospektív tanulmány kimutatta, hogy a PF robotvezérelt ablációja alacsony komplikációs aránnyal jár (16, 20), és a hosszú távú ritmuszavar-mentesség szempontjából összehasonlítható eredményeket mutatott a manuális ablációval (34). Egy, *Virk és munkatársai* által végzett metaanalízis, amely 15 darab, 2002 és 2012 között közzétett tanulmányt vizsgált, nem azonosított szignifikáns különbségeket az RMN-vezérelt és a manuális abláció akut és hosszú távú sikerarányai között (35). A metaanalízis igazolta, hogy a robotvezérelt abláció során kevesebb röntgensugárzást használunk, de hosszabb teljes rádiófrekvenciás ablációs és beavatkozási idővel járt. Habár az általános komplikációs arányok nem különböztek a két csoport között, az RMN-abláció szignifikánsan alacsonyabb perforációarányal járt. *Noten és munkatársai* összehasonlították a krio-, a manuális és a robotvezérelt ablációs módszereket paroxizmális PF kezelésében. Vizsgálatukban a robotvezérelt kátétablációs beavatkozás egyéves sikeraránya több mint 90% volt, és az egy éven belüli legalacsonyabb rekurrenciarányt a robotvezérelt beavatkozás után figyelték meg (20).

A technológia fejlődésének köszönhetően a legújabb fejlesztések használatával a beavatkozás ideje nagymértékben csökkenthető volt, ami akár így gyorsabb is lehet valamennyi konkurens ablációs technikánál (36). Nemrégiben egy új pulsed-field ablációs (PFA) technológia terjedt el az elektrofiziológia területén, amely jelentős hatással lehet a robottechnológia használatára, illetve fejlődésére. Ezen technológia optimális kátétablációt igényel, amelyhez az RMN által nyújtott folyamatos és megbízható kontakt tökéletes hátteret biztosíthatna.

RMN a kamrai tachycardiák kezelésében

A kamrai tachycardiák kezelése is nagy fejlődésen ment keresztül az elmúlt évek során. Azokban az esetekben, amikor a gyógyszeres terápia nem fejt ki a kívánt terápiás hatást, a kamrai tachycardia kátétablációja nagy hatékonyságú, kuratív megoldás lehet. Az aritmiák eredetétől függően különböző behatolási pontokat lehet alkalmazni az abláció során: bal endokardiális, jobb endokardiális és epikardiális megközelítés. Több retrospektív és prospektív tanulmány vizsgálta az RMN hatékonyságát a kamrai tachycardiák kezelésében (18, 28, 37, 38). Ezen tanulmányok kimutatták, hogy az RMN-vezérelt, heghhez kapcsolódó kamrai tachycardiaabláció kevesebb röntgenidővel jár, a beavatkozási idő és a sikerarányok pedig hasonlóak a manuális abláció során tapasztaltakkal. A jelenleg is zajló,

prospektív MAGNETIC VT-tanulmányban olyan betegeket randomizálnak robotvezérelt vagy manuális ablációra, akiknél iszkémiás etiológiájú kamrai tachycardia és súlyos bal kamrai diszfunkció áll fent (17). A tanulmány elsődleges végpontja az 1 éves kamrai tachycardiától való mentesség lesz, az első eredmények 2024 végére várhatóak.

Több retrospektív tanulmány igazolta, hogy az RMN-vezérelt idiopátiás kamrai ritmuszavarok ablációjának sikeraránya jelentősen javult a manuális beavatkozások sikerarányokhoz képest (25, 39). Fontos megjegyezni, hogy ezek a tanulmányok is megerősítik, hogy az RMN használata szignifikánsan alacsonyabb röntgenidővel társul (25, 39). *Kawamura és munkatársai* olyan pácienseket vizsgáltak, akiknél ismételt ablációt végeztek idiopátiás kamrai tachycardia kapcsán, mert a korábban végzett manuális abláció sikertelennek bizonyult. Tanulmányukban szignifikánsan magasabb sikerarányokat közöltek a robotvezérelt redo abláció esetén a manuális beavatkozások sikerarányához képest (40).

Az RMN jövőbeli perspektívái

Habár az RMN rendszer minimalizálta a manuális műveletek elvégzését a katéterablációs beavatkozások során, a vénás vagy artériás punkció, illetve a katéterek sheathbe való felhelyezése még mindig emberi beavatkozást igényel. A közeljövőben a technológia rohamos fejlődése lehetővé teheti majd a teljesen robotvezérelt elektrofiziológiai beavatkozások elvégzését.

Összefoglalás

A rendelkezésre álló tudományos evidenciák alapján a pitvari és kamrai szívritmuszavarok robotvezérelt ablációja a röntgensugárzás használatát kifejezetten csökkenti, és alkalmazásától a beavatkozások időtartamának és a komplikációk számának csökkentése is várható. Az RMN különösen a veleszületett szívhibával élő vagy sebészeti beavatkozáson átesett és komplex ritmuszavarban szenvedő betegek számára kínál értékes alternatívát, de előnyös lehet valamennyi ritmuszavar kezelésében. Egyedülálló képintegrációs tulajdonságával és a precíz katéter navigációval az RMN egy biztonságos és hatékony rendszernek bizonyult az elektrofiziológia területén.

Nyilatkozat

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

Irodalom

- George EI, Brand TC, LaPorta A, Marescaux J, Satava RM. Origins of Robotic Surgery: From Skepticism to Standard of Care. *JLS* 2018; 22(4): e2018.00039. <https://doi.org/10.4293/JLS.2018.00039>.
- Paul HA, Bargar WL, Mittlstedt B, Musits B, Taylor RH, Kazanides P, et al. Development of a surgical robot for cementless total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1992; 285: 57–66.
- Harris SJ, Arambula-Cosio F, Mei Q, Hibberd RD, Davies BL, Wickham JE, et al. The Probot – An active robot for prostate resection. *Proc Inst Mech Eng H* 1997; 211(4): 317–25. <https://doi.org/10.1243/0954411971534449>
- Marchegiani F, Siragusa L, Zadoroznyj A, Laterza V, Mangano O, Schena CA, et al. New Robotic Platforms in General Surgery: What's the Current Clinical Scenario? *Medicina (Kaunas)* 2023; 59(7): 1264. <https://doi.org/10.3390/medicina59071264>
- Bonatti J, Vetrovec G, Riga C, Wazni O, Stadler P. Robotic technology in cardiovascular medicine. *Nat Rev Cardiol*. 2014; 11(5): 266–75. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.23>
- Koulaouzidis G, Charisopoulou D, Bomba P, Stachura J, Gasior P, Harpula J, et al. Robotic-Assisted Solutions for Invasive Cardiology, Cardiac Surgery and Routine On-Ward Tasks: A Narrative Review. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023; 10(9): 399. <https://doi.org/10.3390/jcdd10090399>
- Aagaard P, Natale A, Briceno D, Nakagawa H, Mohanty S, Gianni C, et al. Remote Magnetic Navigation: A Focus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016; 27 Suppl 1: S38–44. <https://doi.org/10.1111/jce.12938>
- Aagaard P, Natale A, Di Biase L. Robotic navigation for catheter ablation: benefits and challenges. *Expert Rev Med Devices* 2015; 12(4): 457–69. <https://doi.org/10.1586/17434440.2015.1052406>
- Shurrah M, Schilling R, Gang E, Khan EM, Crystal E. Robotics in invasive cardiac electrophysiology. *Expert Rev Med Devices* 2014; 11(4): 375–81. <https://doi.org/10.1586/17434440.2014.916207>
- Schmidt B, Chun KR, Tilz RR, Koektuerk B, Ouyang F, Kuck KH. Remote navigation systems in electrophysiology. *Europace* 2008; 10 Suppl 3: iii57–61. <https://doi.org/10.1093/europace/eun234>
- Shaikh ZA, Eilenberg MF, Cohen TJ. The Amigo Remote Catheter System: From Concept to Bedside. *J Innov Card Rhythm Manag* 2017; 8(8): 2795–802. <https://doi.org/10.19102/icrm.2017.080806>
- Bai R, L DIB, Valderrabano M, Lorgat F, Mlcochova H, Tilz R, et al. Worldwide experience with the robotic navigation system in catheter ablation of atrial fibrillation: methodology, efficacy and safety. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23(8): 820–6. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2012.02316.x>
- Turagam MK, Petru J, Neuzil P, Kakita K, Kralovec S, Harari D, et al. Automated Noncontact Ultrasound Imaging and Ablation System for the Treatment of Atrial Fibrillation: Outcomes of the First-in-Human VALUE Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020; 13(3): e007917. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007917>
- Faddis MN, Blume W, Finney J, Hall A, Rauch J, Sell J, et al. Novel, magnetically guided catheter for endocardial mapping and radiofrequency catheter ablation. *Circulation* 2002; 106(23): 2980–5. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000038704.84304.6f>
- Schwagten B, Jordaens L, Witsenburg M, Duplessis F, Thornton A, van Belle Y, et al. Initial experience with catheter ablation using remote magnetic navigation in adults with complex congenital heart disease and in small children. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32 Suppl 1: S198–201. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2008.02283.x>
- Szili-Török T, Akca F. Remote magnetic navigation in atrial fibrillation. *Expert Rev Med Devices* 2012; 9(3): 249–55. <https://doi.org/10.1586/erd.12.11>
- Di Biase L, Tung R, Szili-Török T, Burkhardt JD, Weiss P, Tavernier R, et al. MAGNETIC VT study: a prospective, multicenter,

- post-market randomized controlled trial comparing VT ablation outcomes using remote magnetic navigation-guided substrate mapping and ablation versus manual approach in a low LVEF population. *J Interv Card Electrophysiol* 2017; 48(3): 237–45. <https://doi.org/10.1007/s10840-016-0217-3>
18. Akca F, Onsesveren I, Jordaens L, Szili-Török T. Safety and efficacy of the remote magnetic navigation for ablation of ventricular tachycardias – A systematic review. *J Interv Card Electrophysiol* 2012; 34(1): 65–71. <https://doi.org/10.1007/s10840-011-9645-2>
19. Jin QI, Pehrson S, Jacobsen PK, Chen XU. Efficacy and Safety of Atrial Fibrillation Ablation Using Remote Magnetic Navigation: Experience from 1,006 Procedures. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016; 27 Suppl 1: S23–8. <https://doi.org/10.1111/jce.12929>
20. Noten AME, Romanov A, De Schouwer K, Beloborodov V, Bhagwandien R, Hoogendijk MG, et al. Robotic magnetic navigation-guided catheter ablation establishes highly effective pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation when compared to conventional ablation techniques. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2023; 34(12): 2472–83. <https://doi.org/10.1111/jce.16081>
21. Noten AME, Geczy T, Yap SC, Kis Z, Szili-Török T. Introducing a novel catheter-tissue contact feedback feature in robotic navigated catheter ablation: Utility, feasibility, and safety. *Heart Rhythm O2* 2020; 1(2): 103–110. <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2020.04.003>
22. Da Costa A, Lafond P, Romeyer-Bouchard C, Gate-Martinet A, Bisch L, Nadrouss A, et al. Remote magnetic navigation and arrhythmia ablation. *Arch Cardiovasc Dis* 2012; 105(8–9): 446–53. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2012.02.009>
23. Bessiere F, Zikry C, Rivard L, Dyrda K, Khairy P. Contact force with magnetic-guided catheter ablation. *Europace* 2018; 20(suppl_2): ii1–ii4. <https://doi.org/10.1093/europace/euy006>
24. Ernst S, Babu-Narayan SV, Keegan J, Horduna I, Lyne J, Till J, et al. Remote-controlled magnetic navigation and ablation with 3D image integration as an alternative approach in patients with intra-atrial baffle anatomy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5(1): 131–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.962993>
25. De Torres F, Szili-Török T, Orellana FJ, Jordaens LJ. Ablation of idiopathic left ventricular tachycardia using remote magnetic navigation integrated with advanced mapping. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61(10): 1104–7. [https://doi.org/10.1016/S1885-5857\(09\)60018-9](https://doi.org/10.1016/S1885-5857(09)60018-9)
26. Gagyi RB, Bhagwandien RE, Yap SC, Hoogendijk M, Wijchers S, Szili-Török T. Electrographic flow mapping guided catheter ablation offers advantages for patients with persistent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2023; 46(7): 771–81. <https://doi.org/10.1111/pace.14744>
27. Gagyi RB, Yap SC, Noten AME, Wijchers S, Szili-Török T. The performance of dipole charge density mapping integrated with robotic magnetic navigation in the treatment of atrial tachycardias. *J Interv Card Electrophysiol* 2023; 66(9): 2103–11. <https://doi.org/10.1007/s10840-023-01552-6>
28. Noten AME, Ramdat Misier NL, Kammeraad JAE, Wijchers S, Van Beynum IM, Dalinghaus M, et al. The First Evaluation of Remote Magnetic Navigation-Guided Pediatric Ventricular Arrhythmia Ablation. *Pediatr Cardiol* 2022; 43(8): 1695–703. <https://doi.org/10.1007/s00246-022-02900-5>
29. Noten AME, Kammeraad JAE, Ramdat Misier NL, Wijchers S, van Beynum IM, Dalinghaus M, et al. Remote magnetic navigation shows superior long-term outcomes in pediatric atrioventricular (nodal) tachycardia ablation compared to manual radiofrequency and cryoablation. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2021; 37: 100881. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100881>
30. Wood MA, Orlov M, Ramaswamy K, Haffajee C, Ellenbogen K, Stereotaxis Heart Study I. Remote magnetic versus manual catheter navigation for ablation of supraventricular tachycardias: a randomized, multicenter trial. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31(10): 1313–21. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2008.01183.x>
31. Kim SH, Oh YS, Kim DH, Choi IJ, Kim TS, Shin WS, et al. Long-term outcomes of remote magnetic navigation for ablation of supraventricular tachycardias. *J Interv Card Electrophysiol* 2015; 43(2): 187–92. <https://doi.org/10.1007/s10840-015-9991-6>
32. Liu XY, Jacobsen PK, Pehrson S, Chen X. Catheter Ablation of Focal Atrial Tachycardia Using Remote Magnetic Navigation. *J Invasive Cardiol* 2018; 30(4): 126–32.
33. Anne W, Schwagten B, Janse P, Bauernfeind T, Van Belle Y, De Groot N, et al. Flutter ablation with remote magnetic navigation: comparison between the 8-mm tip, the irrigated tip and a manual approach. *Acta Cardiol* 2011; 66(3): 287–92. <https://doi.org/10.1080/ac.66.3.2114127>
34. Elisabeth Noten AM, Kis Z, Akca F, Bhagwandien R, Wijchers S, Yap SC, et al. Robotic navigation shows superior improvement in efficiency for atrial fibrillation ablation. *J Atr Fibrillation* 2019; 11(5): 2108. <https://doi.org/10.4022/jafib.2108>
35. Virk SA, Kumar S. Remote Magnetic Versus Manual Catheter Navigation for Atrial Fibrillation Ablation: A Meta-Analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019; 12(10): e007517.
36. Noten AME, Szili-Török T. A Novel, Highly Efficient and Effective Minimally-Invasive Ablation Strategy for Remote MAGnetic Navigation Guided Pulmonary Vein Isolation *Journal of Atrial Fibrillation and Electrophysiology*. 2022; Robotics in EP (Special Issue May 2022): 11–7.
37. Shauer A, De Vries LJ, Akca F, Palazzolo J, Shurrab M, Lashevsky I, et al. Clinical research: remote magnetic navigation vs. manually controlled catheter ablation of right ventricular outflow tract arrhythmias: a retrospective study. *Europace* 2018; 20(suppl_2): ii28–ii32. <https://doi.org/10.1093/europace/eux382>
38. Noten AME, Van Mieghem NM, Szili-Török T. Remote magnetic navigation-guided ventricular tachycardia ablation with continuous-flow mechanical circulatory support. *HeartRhythm Case Rep* 2019; 5(4): 217–20. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2019.01.002>
39. De Vries LJ, Hendriks AA, Yap SC, Theuns D, van Domburg RT, Szili-Török T. Procedural and long-term outcome after catheter ablation of idiopathic outflow tract ventricular arrhythmias: comparing manual, contact force, and magnetic navigated ablation. *Europace* 2018; 20(suppl_2): ii22–ii7. <https://doi.org/10.1093/europace/euy004>
40. Kawamura M, Scheinman MM, Tseng ZH, Lee BK, Marcus GM, Badhwar N. Comparison of remote magnetic navigation ablation and manual ablation of idiopathic ventricular arrhythmia after failed manual ablation. *J Interv Card Electrophysiol* 2017; 48(1): 35–42. <https://doi.org/10.1007/s10840-016-0158-x>

Titkos nyomon

Krányák Dóra, Pap Róbert, Vámos Máté

Szegedi Tudományegyetem, Kardiológiai Centrum, Elektrofiziológiai Részleg, Szeged



Szerzői video-összefoglaló

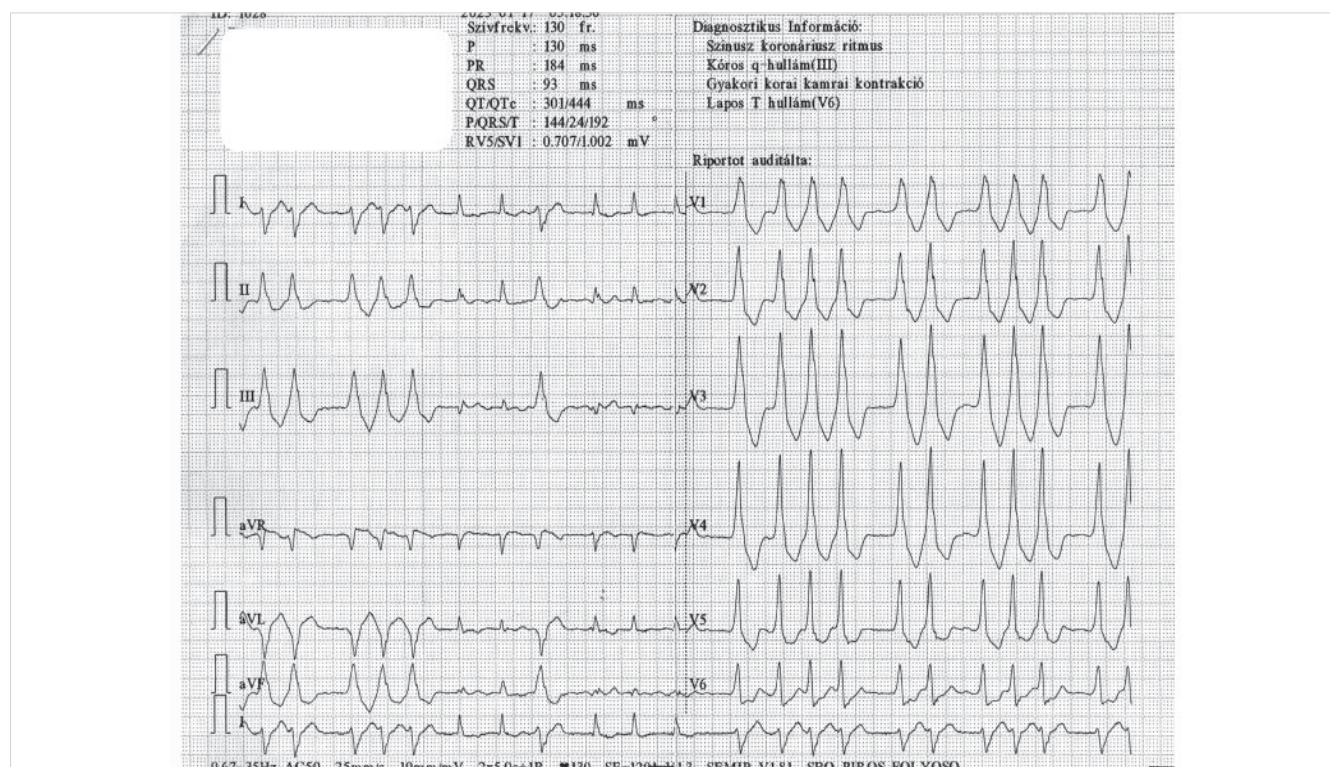
Levelezési cím:

Dr. Krányák Dóra, Szegedi Tudományegyetem, Kardiológiai Centrum, Elektrofiziológiai Részleg,
6725 Szeged, Semmelweis u. 8., e-mail: kranyak.dora@med.u-szeged.hu

Esetleírás

A 80 éves nőbeteg néhány napja tartó, intermittálóan jelentkező palpitációs panaszok miatt kereste fel klinikánk Sürgősségi Betegellátó Osztályát. Anamnézisé-

ben hipertónia betegség szerepelt, egyéb kardiovaszkuláris rizikófaktor, belszervi betegség nem volt ismert. A transthoracalis echokardiográfia strukturális eltérést nem igazolt. Érkezése után az 1. ábrán látható EKG készült.



1. ÁBRA. Felvételi EKG

Mi látható a bemutatott EKG-regisztrátumon? (több lehetséges válasz van)

A: Pitvarfibrilláció.

B: Kifolyó traktusból származó, nem tartós kamrai tachycardia.

C: Ashman-fenomén.

D: Kettős tachycardia.

E: Bal laterális fali, járulékos kötegevezetés.

A feladvány megfejtése a 356. oldalon található.

A kézirat 2024. 02. 29-én érkezett a szerkesztőségbe, 2024. 05. 28-án került elfogadásra.



From *Galvani's* Frog and *Norman Jefferis Holter* (1914–1983) to the “Implantable Holter Monitors” of Today

Josip Lukenda

University Hospital “Sveti Duh”, Zagreb, Croatia

Address for correspondence: Josip Lukenda, Klinička bolnica “Sveti Duh”, Sveti duh 64, HR-10000 Zagreb, Croatia.
Phone: +385-1-3712-111. E-mail: lukendaj@hotmail.com

Luigi Galvani (1737–1798) studied the contractions of the leg muscle of a decapitated frog, becoming the founder of electrophysiology. His work even inspired artists such as *Paul Peel* (1860–1892), who painted his famous painting “The Young Biologist” in 1891. *Galvani's* work was the foundation for the revolutionary inventions of many other scientists, such as *Willem Einthoven* (1860–1927), the inventor of the electrocardiogram (ECG). The scientist whose name is pronounced daily by almost every cardiologist in the world is *Norman Jefferis Holter* (1914–1983), who brought together all previous research and merged them with the ideas of *Nikola Tesla* on the wireless transfer of energy and information. As his most famous invention, the holter ECG monitor is only one derivative of what can be termed *Holter's* technology and can be considered the biomedical part of the discipline called telemetry. Today, we use a number of devices that are fundamentally based on *Holter's* technology, e.g. implantable loop recorders or pacemaker interrogations. The technique called continuous arterial pressure monitoring is also based on *Holter's* technology, and it is an open question whether we can call this method holter blood pressure monitoring. Regardless, the implantable pulmonary artery pressure monitoring device is the result of the fundamental ideas of *Holter* and *Tesla*, and, like many other great scientists, *Jeff Holter* deserves to have his eponym – holter – used in biomedical literature and in the general history of science.

Keywords: electrocardiography, 24-hour electrocardiographic monitoring, holter monitor, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring.

As children, the first time we saw a frog left few of us indifferent. Looking at these amphibians, some of us thought them to be beautiful creatures, while others saw them as hideous. Many of you, the current readers of this journal, were among the children that were fascinated by these amphibians. However, you were not the children elated by the perfect swimming motions of frogs, which were studied even by the ancient Egyptians, who depicted them on the walls of the Cave of Swimmers, and neither did you become film directors showing that cave in films such as *The English Patient*. Nor were you the children overjoyed at the singing of the frog choir,

which was for example better heard than seen by *Ray Charles* when composing the song *It Ain't Easy Being Green*. Instead, I believe, most of you were multitasking geniuses, but I have noticed that over time you began to increasingly deny your inherent inclination towards natural sciences and instead brag about your knowledge of French wines, Catalanian architecture, the history of Florence, or New Orleans music. Nevertheless, at heart, you were surely the kind of children that inspired the Canadian *Paul Peel* (1860–1892) to paint his famous painting “The Young Biologist” in 1891 (1), shown in *Figure 1*.

First published in *Cardiol Croat* 2024; 19(7–8): 94–302. <https://doi.org/10.15836/ccar2024.294> and reproduced with permission.

Received: April 28, 2024, Updated: June 12, 2024, Accepted: June 19, 2024

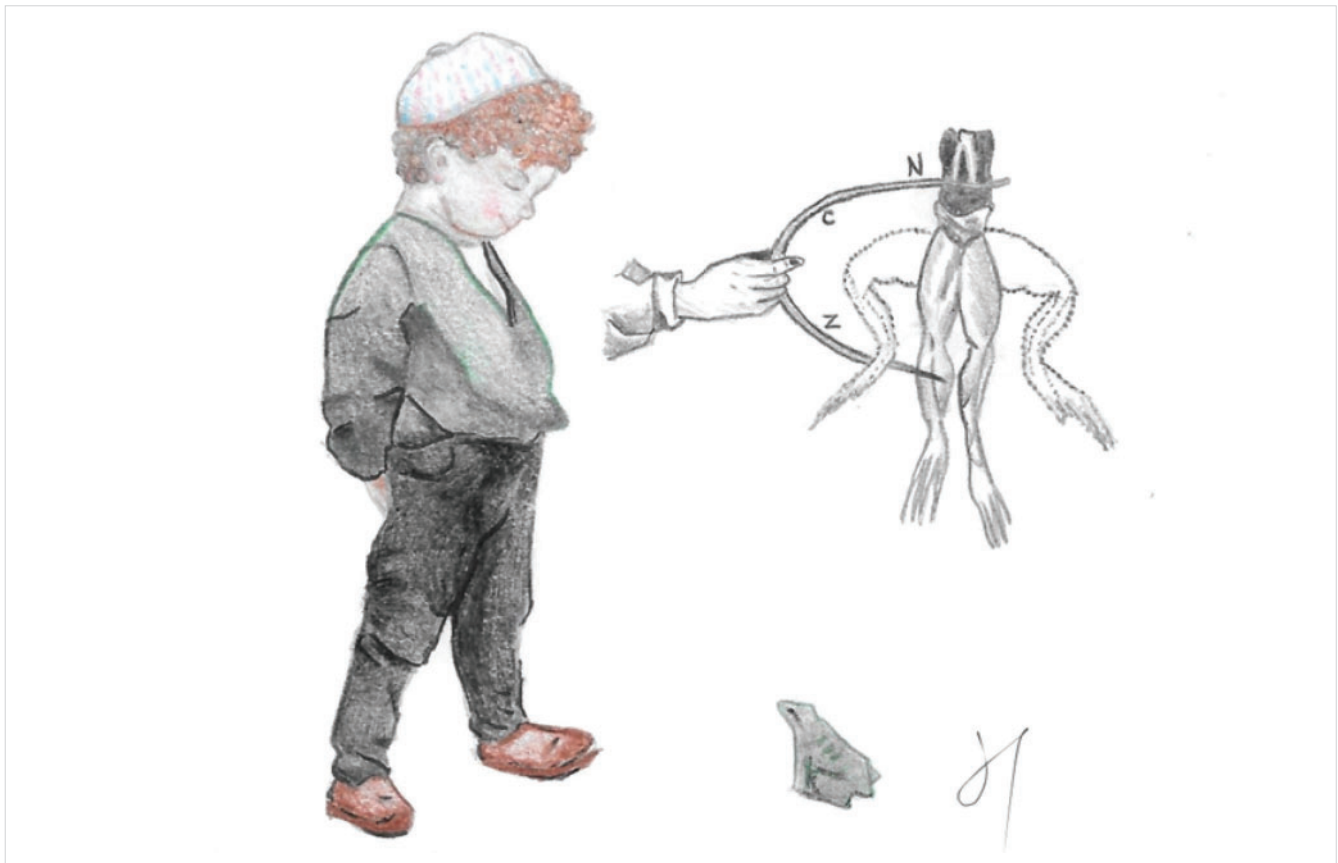


FIGURE 1. Illustration of the painting "The Young Biologist" by Paul Peel (1860–1892) at the Art Gallery of Ontario and Luigi Galvani's experiment with the frog (1737–1798) (illustrated by Lucia Lukenda)

How was *Peel*, at the turn of the 19th century, inspired to connect frogs with biology? The answer lies in the 18th century, when the famous Italian physician, biologist, physicist, and philosopher *Luigi Galvani* (1737–1798) conducted a spectacular experiment showing that an electrical impulse can cause the contraction of the leg muscle of a decapitated frog, laying the foundations of electrophysiology (*Figure 1*) (2).

In 1860, a century after *Galvani* and the same year in which *Paul Peel* was born, *Willem Einthoven* (1860–1927) was also born in Semarang on the island of Java in what was then called the Dutch East Indies, now Indonesia. As a child, *Willem* probably also resembled the boy from *Peel's* painting, and he did indeed become a physician when he grew up. After graduating, *Willem* began research at Leiden University in the Netherlands, studying – the frog gastrocnemius muscle. He used electrodes connected to a galvanometer; a measuring instrument also based on the work of *Luigi Galvani*. However, *Einthoven* quickly transferred his focus from the frog gastrocnemius muscle to another muscle – the heart (3). The rest is history, which tells us that *Willem Einthoven* won the Nobel prize in physiology and medicine in 1924 for his discovery of the electrocardiogram.

The mid-19th century was the time when geniuses were

born, and in addition to *Peel* and *Einthoven* it also saw the birth of *Nikola Tesla* (1856–1943). While *Einthoven* worked on his electrocardiogram (ECG), the great *Tesla* was working on the wireless transfer of energy, demonstrating it to doubters in Madison Square Garden by remotely and wirelessly controlling his wooden boat, the "devil automata".

Some fifteen years after *Tesla's* achievement, in 1914, the main hero of this story, who would bring together the works of all these great scientists, was born in the city of Helena in the US state of Montana. His name was *Norman Jefferis Holter*, nicknamed "*Jeff*" (1914–1983). We can also imagine young *Jeff* as resembling the boy in *Peel's* painting. During his studies, the first contact *Jeff* had with science took place at the University of California, Los Angeles, as the assistant of *Dr. Lawrence Detrick*, studying – frog muscles. *Jeff* did not become a physician, but instead pursued his interest in science by graduating in physics (University of California, Los Angeles) and chemistry (University of Southern California). As a young scientist at the start of his career, *Jeff* began working in the laboratory of *Joseph A. Gengerelli* in 1939, working on the idea of stimulating the nerves and muscles of frogs without direct mechanical contact or direct electrical stimulation.

As in *Tesla's* wireless technology, *Gengerelli* wanted to

stimulate the muscles and nerves of a frog "remotely". Soon, as early as 1940, the work of *Gengerelli* and *Jeff Holter* resulted in the creation of a "devil automata" in the biological sense. They managed to cause contractions in the muscles of a frog by stimulating the nerves with changes in an electric field, without direct contact via electrodes (4). In further research on this biophysical technology, they implanted electrodes into the brain of a rat that were connected to a miniature radio receiver, studying the behavior of the rat during the emission of radio signals of different frequencies and amplitudes – remotely.

This research conducted by *Gengerelli* and *Holter* resulted in their fundamental theory and the basis of what we consider *Holter* technology today: if we can use remote stimulation to stimulate nerves and muscles, we can probably obtain some information from these structures in the same way (5). *Gengerelli* and *Jeff Holter* were then joined by another scientist, *Wilford R. Glasscock*, called "*Bill*", and they started a project that resulted in a completely new biophysical field – biomagnetics (6).

The late 1930s saw the beginning of the dark times brought about by World War Two. *Jeff* had to suspend his postgraduate studies and joined the American navy as a physicist. He became the leader of a group of 33 oceanographic engineers stationed on the Bikini atoll, where the first extensive atomic bomb tests were performed. Using newly-designed instruments weighing almost 40 tons, his group measured underwater waves and other phenomena caused by the explosion (7). While serving his country, his genius and his soul that were so inclined to natural science, biology, and medicine did not remain idle, and his work on radiation resulted in *Jeff* becoming the founder of the Society of Nuclear Medicine (8). This field, as we all know, proceeded along its own grand path, but after returning from the army in 1947 *Holter* went back to his pre-war research and continued working with his old teacher and friend, *Joseph A. Gengerelli*.

After the war, *Holter* and *Gengerelli* started working in their own laboratory, situated at the back of the family ironworks plant owned by *Jeff's* father. They subsequently moved to an abandoned old passenger terminal of the Great Northern Railway, where *Jeff* founded the *Holter* Research Foundation. The foundation initially relied on personal funds, but when his work began garnering attention in early 1952 he started receiving support from the National Institutes of Health, and later also from private donations (4). *Holter's* laboratory continued to focus on recoding the electrophysiological phenomena emitted via radio waves, mostly working with the brains of rats. We can assume that *Gengerelli* was familiar with the work of *Nikola Tesla*, but I am not sure whether *Jeff*, who was not a physician, was well-acquainted with the work of *Willem Einthoven* at the time. Ideas are often born of informal communica-

tion with educated colleagues, and *Holter's* laboratory was at one point visited by the famous cardiologist *Dr. Paul Dudley White*, who described *Einthoven's* work to *Jeff* and informed him about the burden of cardiovascular diseases and the fact that the voltage in the heart is at least ten times higher than in the brain, and thus more suitable for research (9). After *White's* visit, *Holter* and *Gengerelli* reoriented from studying the brain to researching the heart. After a number of experiments, the two of them once again succeed in remotely obtaining information from nerves or muscles. They thus recorded the first ECG of a man who was exercising while carrying a backpack full of electronic gear with an in-built transmitter, all of which weighed approximately 35 kilograms (*Figure 2*) (10).

The first transistor had just been developed during this period (in 1947), and at the time electronics were built on the basis of electronic vacuum tubes, so *Holter's* heavy backpack contained a number of vacuum tubes in addition to a heavy battery. As the use of transistors in practice increased, these much smaller electronic components changed the shape of *Holter's* large backpack to a small portable transmitter with an antenna, which sent signals generated from electrodes placed on the surface of the body. The next innovation was similar to what we today call a *holter* ECG monitor, with electrical signals being sent from electrodes on the surface of the body to a small portable recorder with its own power source and additional magnetic tape. The device could be carried easily and could store extensive ECG data. The first clinical application of this technology was described in 1954 (11), and *Holter* published his discovery in a review article in 1957 (12). In addition to this small recorder, *Holter* and *Glasscock* subsequently developed a device for analysis of the results which was similar to a tape recorder. Audio-Visual Superimposed ECG Presentation Methodology was the name they gave to the methodology used for reproducing and analyzing the recorded information. The discovery was published in the journal *Science* in 1961 (13). The new method could thus begin moving down the path of clinical trials and clinical application. The cooperation between *Jeff Holter* and *Dr. Eliot Corday* from the Cedars of Lebanon (now Cedars-Sinai, Los Angeles) hospital was crucial in this period. In the 1960s, *Corday* had studied heart rhythm and ECGs in heart failure and myocardial infarction (14). At the time, *Jeff Holter* was spurred to conduct further research on continuous ECG monitoring by the death of a close friend who was a surgeon by profession. His surgeon friend had suffered from attacks of weakness and occasional unclear dyspeptic and epigastric symptoms, specifically while anxiously awaiting his turn to perform surgery during morning's shift. *Holter* suggested setting up his small new monitor, a *holter* ECG, which his friend accepted. Unfortunately, immediately after the completion of the operation, wearing the device, the sur-

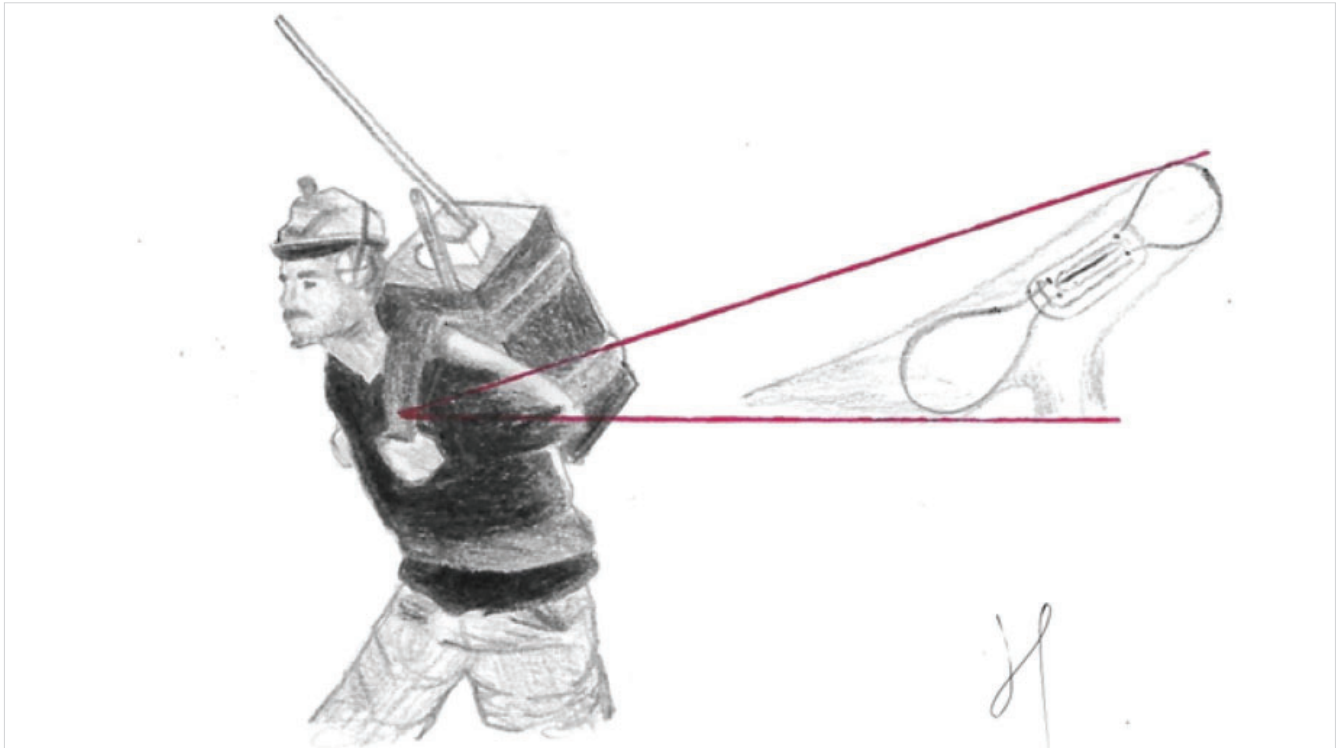


FIGURE 2. Illustration of the first human holter monitor that recorded and emitted an ECG during exercise and an implantable (remote) pulmonary arterial pressure monitor that we could perhaps call an implantable pulmonary arterial pressure holter monitor (illustrated by *Lucia Lukenda*)

geon suddenly passed away. When *Jeff* subsequently took the ECG results to *Corday*, it turned out that his friend had asymptomatic elevations and depressions of the ST segment, tall peaked T-waves, paroxysmal ventricular tachycardias, and finally ventricular fibrillation. After confirming the clinical significance of the device, further development of continuous ECG monitoring was taken over by the Bruce Del Mar company and the Avionics Research Products Corporation, from where this technology reached its current widespread use that was hard to imagine at the time. *Jeff Holter* and *Willem Einthoven*, the researchers who started out as the young biologists from *Peel's* painting, achieved their childhood dreams and gifted us, the readers of this journal, with the basis of our profession and prosperity, with neither of them obtaining any financial benefit, neither *Einthoven* from the ECG (except as a Nobel prize received three years before his death), nor *Holter* from the holter ECG.

After the research and development of holter ECG monitors in the USA in the 1960s, these devices arrived to Croatia in the second half of the 1970s. The first publication from this field that is known to me was a conference abstract written by *Dubravko Petrač*, *Josip Gjurović*, *Krešimir Birtić*, and *Ljubo Barić* in Split in 1983 at the "IX Joint Meeting of the Cardiological Sections of the Croatian Medical Association and the Serbian Association of Physicians" titled "Holter ECG in the Monitoring of Patients with Pacemakers". This was a time when al-

most all of the science conducted in former Yugoslavia was almost exclusively presented at national, i.e. joint conferences. Over the course of the whole of the last decade of the existence of Yugoslavia, holter ECG monitors were mentioned in Croatia only in one paper written by a group of authors from the Sisters of Mercy Clinical Hospital Centre, in a clinical observation published in the *Liječnički Vjesnik* journal in 1985, which described a series of patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. The authors correctly call this methods "24-hour dynamic ECG according to *Holter*" (15). After the Republic of Croatia achieved independence, the first papers were published that list their research method as holter ECG monitoring, one in a conference abstract written by our colleagues at the Zadar General Hospital, registered in the *Liječnički Vjesnik* journal in 1991 (16), and the second in 1992 in the same journal, which was a case report published by our colleagues from the Zagreb Clinical Hospital Centre (17). The first systematic study, performed on 41 patients, was published in 1993 in the Croatian medical journal *Acta Medica Croatica* (18), and the first paper reviewed in a non-Croatian journal, the *Texas Heart Institute Journal*, was published in the same year. That paper, tragically, was titled "Penetrating heart wounds repaired without cardiopulmonary bypass. Evaluation and follow-up of recent war injuries" by the authors *Čatipović-Veselica K*, *Sinčić V*, *Đurijaček J*, *Kozmar D*, *Burić D*, *Juranić B*, *Kristek J*, and *Amidžić V* (19). These painful days for Croatia, filled with inju-

ries caused by war, have been well-documented by our nation in the international scientific community (20), in particular through the founding of the Croatian Medical Journal, starting with War Supplements 1 and 2 (21), which showed the bestiality of the aggression aimed at our country. To date, authors from Croatia have published 29 articles in Medline that contain the keyword "Holter". Given our recent inclusion in the international scientific community as an independent country, these are results that we can be satisfied with. Of course, we have not matched achievements of Austria, but our rating is quite good in relation to other comparable countries (Table 1).

Today, *Holter* technology uses many computer algorithms (*al-Khwarizmi*, Iranian mathematician, astronomer, and geographer; 780–850), and we occasional write down our holter ECG results using a simple pen (*Eduard Slavoljub Penkala*; 1871–1922). These two eponyms, the algorithm and the pen, are words that stem from the generalization of the names of their inventors. *Miroslav Krleža*, the famous Croatian writer, would say of *al-Khwarizmi* and *Penkala* that they are "title-holders", while *Vjekoslav Klaić*, another famous Croatian writer, would call them "name-givers". Eponyms are thus nouns and adjectives formed from names of persons, collective nouns, names of peoples, mythological or real persons, or mythological creatures (22). Eponyms are generally written in lowercase, showing that the greatest individuals in human history become indelible parts of it when they are "humbled", loosing the capitalization of their name, such as in the case of the Croatian inventor *Penkala* or of *Tesla*, whose name became the tesla, the measurement unit for magnetic induction, or like *Charles Stent*, who was the title-holder or name-giver for the stent as a medical device (23). Examining the story of *Jeff Holter* and *Joseph Gengerelli* and their ideas of registering and wirelessly transmitting biophysical signals, the technology used in cardiology today which is based on their work is what we call telemetry in Croatia, using it for monitoring patients in clinical departments. However, the word "telemetry" actually denotes a whole discipline that focuses on measuring different physical variables remotely and transmitting the measured signals by wire, radio waves, light, or mechanically. If we look back at the fundamental theory of the two scientists, which is: if we can use remote stimulation to stimulate nerves and muscles, we can probably obtain some information from these structures in the same way, we can observe a fundamental correspondence to the field of interest of the discipline called telemetry and the technology we call *Holter's* technology. Finally, we can perhaps say that telemetry is a scientific and technological discipline which in the field of biomedicine is based on *Holter's* technology, and that the technological systems which measure, transmit, and record biophysical variables can be called – holter devices.

TABLE 1. Papers published in the Medline database with the keyword "Holter" by authors from Croatia, Austria, and authors from some comparable countries (January 2024)

Country	Number of papers	Papers per million inhabitants
Austria	185	20.8
Slovenia	18	8.6
Croatia	29	7.6
The Czech Republic	79	7.2
Serbia	41	5.7
Hungary	37	3.7
Slovakia	21	3.6

Today, when spaceships collect samples from Mars, working according to the principles used in *Tesla's* wooden boat, different monitoring devices also record and remotely transmit information from the human body according to the principles of *Holter's* technology. For example, based on *Holter's* ideas, we now use implantable heart monitors, and the question remains whether these devices, usually called implantable loop recorders, can be called – implantable holter ECGs. Similarly, recorded heart rhythms in the memory of a cardiac pacemakers or implantable cardioverter-defibrillators (ICDs), and its subsequent analysis, interrogation, we might also call holter of electrostimulators or ICDs. Finally, the fundamental theory established by *Holter* at the start of his research defined not only the transmission and analysis of electrical impulses, but of other physical variables as well. One of the most important variables in everyday cardiological practice is blood pressure (BP), which has historically been measured since the discovery by *Stephen Hales* in 1733 (24). However, some two hundred years later, *Ayman* and *Goldshine* expressed doubts about the (prognostic) value of individual clinical BP measurements in 1940 (25). Their doubts resulted in the development of devices which measure BP continually, at multiple points during the day and night. In English, this technology is called noninvasive ambulatory blood pressure measurement (ABPM). The first of such devices was developed in San Francisco due to the efforts of *Maurice Sokolow*, whose colleagues published this discovery in 1962 (26). For some reason, *Sokolow* was not among the authors of this first article, but *Sokolow* introduced this technique to science and practice through a number of subsequent publications. It should be noted that the word "ambulatory" in the name of this technology refers not to ambulances, but denotes being adapted to walking, i.e. ambulation. Therefore, this is fundamentally *Holter's* idea of recording and transmitting biophysical variables, in this case measuring a different variable – BP. Since holter ECG monitors were historically developed much earlier, many clinicians worldwide and in Croatia called, and sometimes still call these BP measurement devices – holter blood pressure monitors. For

some reason, societies for hypertension, which are often subordinated to nephrological societies, have always resisted the name "holter blood pressure monitor". This practice was also adopted by cardiological societies, and thus the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and European Society of Hypertension never mention the term holter blood pressure monitor in their 2018 guidelines, not even in a historical context, insisting on the term "ambulatory blood pressure monitoring" (27). This is also the case in the newest guidelines on hypertension from 2023, published by the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, the International Society of Hypertension, and the European Renal Association (28). On the other hand, in Croatia there is an insistence on "our" syntagm "continuous arterial pressure monitoring". However, this measurement is not continuous, it is actually closer to being discontinuous, or, more precisely, intermittent, with results being shown as the mean of multiple measurements along with a number of statistical calculations. BP measurement that is truly continuous is invasive measurement of blood vessel pressures during invasive interventions or during monitoring in intensive care units, which is usually called pressure monitoring in Croatian practice. This raises the question whether ambulatory blood pressure monitoring devices could still be called holter blood pressure monitors, and in case of invasive monitoring – invasive holter blood pressure monitors. Similarly, for example, remote pulmonary artery pressure monitors could be called implantable pulmonary artery pressure holter monitors.

Ultimately, medical literature in English most commonly uses the term 24-h Holter monitor(ing), where is the term capitalized. We can ask ourselves, how is it that unlike *Charles Stent*, the name-giver of the stent, *Jefferis Holter*, has still not fully won the right to the humble uncapitalized first letter of his – holter device? It is clear that this terminology and spelling in English have not yet been fully settled, and we would also require a lexicographic study and a clear consensus to resolve these questions in Croatian language.

Finally, even this is not the end of the story of *Jeff Holter's* fundamental ideas. Let us look back on the story described at the start of this text on the electrodes implanted in the brain of rats and the subsequent remote influence exerted on animals in the laboratory. Is this not the start of the idea that has today been reified by *Elon Musk* and his *Neuralink*?

References

1. Peel Paul. The Young Biologist. 1891, Art Gallery of Ontario, Toronto. Retrieved from <https://artsandculture.google.com/asset/the-young-biologist/GA-EEUmUY5pj7p8A?hl=en>
2. Wells DA. The science of common things: a familiar explanation of the first principles of physical science. For schools, families, and young students. New York: Ivison, Phinney, Blakeman & Co.; Chicago: S.C. Griggs & Co. Ivison,

- Phinney, Blakeman, 1859.
3. Einthoven W. Un nouveau galvanometre. Arch Neerl Sc Ex Nat 1901; 6: 625–633.
4. Gengerelli JA, Holter NJ. Experiments on stimulation of nerves by alternating electrical fields. Proc Soc Exp Biol Med 1941; 46: 522–534. <https://doi.org/10.3181/00379727-46-12051>
5. Holter NJ, Gengerelli JA. Remote recording of physiological data by radio. Rocky Mt Med J 1949; 46: 747–751. PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18137532/>
6. Gengerelli JA, Holter NJ, Glasscock WR. Magnetic fields accompanying transmission of nerve impulses in the frog's sciatic. J Psychol 1961; 52: 317–326. <https://doi.org/10.1080/00223980.1961.9916531>
7. Roberts WC, Silver MA. Norman Jefferis Holter and ambulatory ECG monitoring. Am J Cardiol 1983; 52: 903–6. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(83\)90439-3](https://doi.org/10.1016/0002-9149(83)90439-3)
8. Harris CC. The formation and evolution of the Society of Nuclear Medicine. Semin Nucl Med 1996; 26: 180–90. [https://doi.org/10.1016/S0001-2998\(96\)80023-7](https://doi.org/10.1016/S0001-2998(96)80023-7)
9. Kennedy HL. The history, science, and innovation of Holter technology. Ann Noninvasive Electrocardiol 2006 Jan; 11(1): 85–94. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2006.00067.x>
10. Cadogan M, Norman J. Holter. Available at <https://litfl.com/norman-j-holter/>
11. MacInnis HF. The clinical application of radioelectrocardiography. Can Med Assoc J 1954; 70: 574. PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13160894/>
12. Holter NJ. Radioelectrocardiography: A new technique for cardiovascular studies. Ann N Y Acad Sci 1957; 65: 913–923. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1957.tb36693.x>
13. Holter NJ. New method for heart studies. Science 1961; 134: 1214–20. <https://doi.org/10.1126/science.134.3486.1214>
14. Corday E, Bazika V, Lang TW. Detection of phantom arrhythmias and evanescent electrocardiographic abnormalities: Use of prolonged direct electrocardiographic recording. JAMA 1965; 193: 417. <https://doi.org/10.1001/jama.1965.03090060007001>
15. Barić L, Planinc D, Jerić M, Gjurović J, Sjerobabski V, Rudar M, et al. Aritmogena displazija desne klijetke (uz prikaz četiriju bolesnika). (Arrhythmogenic dysplasia of the right ventricle [a report on 4 patients]). Lijec Vjesn 1985; 107: 71–9. PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3982197/>
16. Jović A, Nekić D, Radoš G, Knežević A. Vrijednost bipolarnog modifikiranog inferiornog odvoda u otkrivanju dijafragmalne ishemijske miokarda Holter-om. Lijec Vjesn 1991; 113(suppl 1): 24.
17. Smalcelj A, Duraković Z, Batinić Z. Atrioventrikularni blok Möbitz II u zdravog muskarca. (A Möbitz II atrioventricular block in a healthy male.) Lijec Vjesn 1992; 114: 40–2. PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1343023/>
18. Catipović-Veselica K, Skrinjarić-Cincar S, Catipović B. Ventricular arrhythmias during exercise testing and daily activities in patients with stable angina pectoris before and during Aldisem and penbutolol treatment. Acta Med Croatica 1993; 47: 129–33. PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7509665/>
19. Catipović-Veselica K, Sincić V, Đurić J, Kozmar B, Burić D, Juranić B, et al. Penetrating heart wounds repaired without cardiopulmonary bypass. Evaluation and follow-up of recent war injuries. Tex Heart Inst J 1993; 20: 94–8. PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8334372/>
20. Lukenda J. Influence of the 1991–1995 war on Croatian publications in the MEDLINE database. Scientometrics 2006; 69: 21–36. <https://doi.org/10.1007/s11192-006-0136-7>
21. Croatian Medical Journal. 1992 War Supplements. Available at <http://www.cmj.hr/default.aspx?id=13667>
22. Lukić, Z. Eponimi. Leksikon naziva koji su imenovani po ljudima i mitološkim bićima. Split: Naklada Bošković, 2021.
23. Lukenda J, Biocina-Lukenda D. Stent, endovaskularna proteza, mrežica ili podupirac? Sto bi na sve to rekao britanski stomatolog Charles Stent (1807–1885)? Lijec Vjesn 2009; 131: 30–3. PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19348354/>
24. Kokalari I, Karaja Th, Guerrisi M. Review on lumped parameter method for modeling the blood flow in systemic arteries. J Biomed Sci Eng 2013; 6: 92–99. <https://doi.org/10.4236/jbise.2013.61012>
25. Materson BJ, Leclercq B, David Ayman, MD: an early investigator of clinical hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2005; 7: 218–23. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2005.04393.x>
26. Hinman AT, Engel BT, Bickford AF. Portable blood pressure recorder. Accuracy and preliminary use in evaluating intradaily variations in pressure. Am Heart J 1962; 63: 663–8. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(62\)90011-X](https://doi.org/10.1016/0002-8703(62)90011-X)
27. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39: 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
28. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens 2023; 41: 1874–2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>

A 349. oldalon található feladvány megfejtése.

Megfejtés: pitvarfibrilláció alapritmus mellett jelentkező, intermittáló járulékos kötegvezetés (A + E).

Megbeszélés

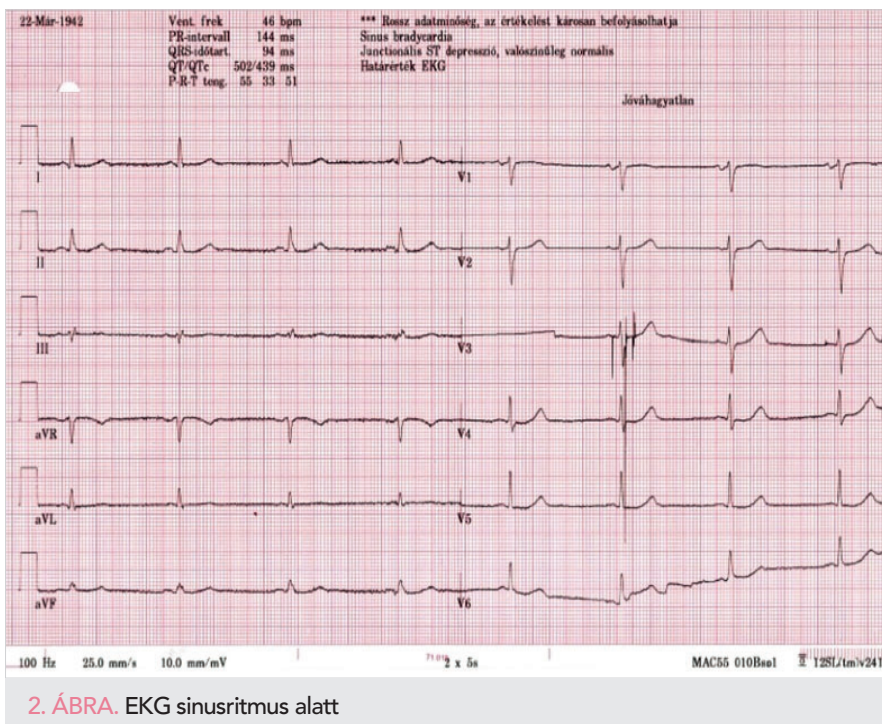
A bemutatott EKG-n irreguláris, dominálónan jobb Tawara-szár morfológiájú, extrém jobb tengelyállású, széles QRS-tachycardia látható. Az arrhythmia abszolúta leginkább a pitvarfibrilláció-alapritmust erősíti meg. Emellett szól a P-hullámok teljes hiánya is.

Pitvarfibrilláció alatt gyakran megfigyelhető az Ashman-fenomén, amely során a jobb Tawara-szár hosszabb refrakteritási ideje miatt magasabb pitvari frekvenciák kizárólag a bal Tawara-száron vezetődnek le, ezáltal jobb Tawara-szár-blokk (JTSZB) morfológiájú QRS-t létrehozva. Ashman-fenomén során tehát a JTSZB morfológiájú QRS a rövid R–R távolság esetén jelentkezik, amely azonban nem teljesül a fent bemutatott EKG-n. Továbbá a QRS-komplexusok extrém jobb tengelyállás mellett, pozitív konkordanciát, monofázisos R-mintázatot mutatnak, amely szintén elsősorban a kamrai tachycardia, illetve járulékos kötegvezetés felé tereli a gyanút.

Egy széles QRS-tachycardiát mindaddig kamrai eredetűnek kell tartanunk, amíg az ellenkezője be nem bizonyosodik. Jelen esetben azonban úgy a keskeny, mint a széles QRS-komplexusokat tekintve az R–R távolságok kifejezett irregularitást mutatnak, amely az alapvetően monomorfnak tekinthető ritmuszavar esetén a kamrai eredet ellen szól. Kettős tachycardiáról beszél-

lünk, amikor pitvarfibrilláció mellett kamrai tachycardia (VT) is jelentkezik, amely különösen azokban a ritka esetekben érdemel figyelmet, amikor a kamrai ritmuszavar a pitvarfibrillációs epizód megjelenéséhez köthető, vagy fúziós és/vagy befogadott ütések is látnak. A pitvarfibrilláció VT-t triggerelő mechanizmusa nem teljesen tisztázott, felmerül a pitvari tachyarrhythmia által előidézett fokozott szimpatikus tónus, illetve az irreguláris R–R távolságok által létrehozott, megnyúlt késői-utóddepolarizáció mint kiváltó mechanizmus (1).

Mivel úgy kamrai tachycardia, mint preexcitált szupraventrikuláris tachycardia esetén a kamrai aktiváció a normál kamrai ingerületvezető rendszeren kívül kezdődik, ezek megkülönböztetése kifejezett nehézségekbe ütközik. A járulékos köteg által mediált aktiváció minimálisan fog egy, a kamra bazális részéről, ez esetben a járulékos köteg inszerciójának helyéről származó kamrai tachycardiát (2). Az EKG-jelenség magyarázataként, bár a beteg életkora miatt elsőként valószínűtlennek tűnt, a kifejezett irregularitásra, illetve a rövidebb ciklushosszaknál jelentkező keskenyebb QRS-re tekintettel végül „FBI” (fast, broad/bizarre, irregular) tachycardiát feltételeztünk. AV vezetést blokkoló gyógyszeres kezelés (béta-blokkoló) alkalmazása mellett a kamrai frekvencia mérséklődése helyett, a magas frekvenciával járó, széles QRS-ütések gyakoribbá válását észleltük. A tachyarrhythmia alatt jelentkező QRS morfológia megfelelt a bal kamra laterobasalis részéről kiinduló aktivációnak. Elektromos kardioverzió elvégzése után a sinusritmus alatt készült EKG-n rövid PQ táv volt észlelhető, egyértelmű delta-hullám hiányában, amely bal szabadfali aktiváció esetén előfordulhat (3). Bár a morfológiai kritériumok alapján egy preexcitált tachycardia QRS morfológiája nem különböztethető meg a kamrai tachycardiától, az R–R távolságok irregularitása kamrai tachycardia ellen szól. A később elvégzett eletrofiziológiai vizsgálat úgy anterográd, mint retrográd irányba vezető, bal laterális fali járulékos köteg jelenlétét igazolta.



Irodalom

1. Nabar A, Rodriguez LM, Timmermans C, Kattenbeck K, Wellens HJ. Capture and fusion beats during atrial fibrillation and ventricular tachycardia. Heart 2000 Jul; 84(1): E1. PMID: 10862602; PMCID: PMC1729421. <https://doi.org/10.1136/heart.84.1.e1>
2. Issa Z, Miller JM, Zipes DP. Clinical Arrhythmology and Electrophysiology E-Book. Elsevier Health Sciences. 2018, August 7.
3. Fox DJ, Klein GJ, Skanes AC, Gula LJ, Yee R, Krahn AD. How to identify the location of an accessory pathway by the 12-lead ECG. Heart Rhythm 2008 Dec; 5(12): 1763–6. Epub 2008 Sep 16. PMID: 18996058. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2008.09.012>

A csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség gyorsított és egyénre szabott terápiaoptimalizációja

Muk Balázs^{1,2,3}

¹Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Felnőtt Kardiológiai Osztály, Budapest

²Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola, Szeged

³Semmelweis Egyetem Doktori Iskola, Rácz Károly Konzervatív Orvostudományi Tagozat, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Muk Balázs, 1096 Budapest, Haller utca 29. E-mail-cím: balazs.muk@gokvi.hu

Az Európai Kardiológus Társaság (ESC) 2021-es Szívelégtelenség Irányelve alapján a csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFrEF) gyógyszeres kezelésében a négyes pillérterápia (RASi + β B + MRA + SGLT2i) mielőbbi együttes alkalmazására kell törekednünk. A prognózismódosító gyógyszeres terápia korai bevezetéséből származó előny jól ismert ezen készítmények hatékonyságát vizsgáló randomizált, kontrollált vizsgálatokból; ezen gyógyszerek már a bevezetést követő néhány héten belül szignifikánsan javítják a prognózist. Az ESC 2021-es Szívelégtelenség Irányelvének megjelenése után számos publikáció foglalkozott a modern HFrEF-terápia mielőbbi bevezetésének, dózisoptimalizációjának a mindennapi gyakorlatban történő megvalósíthatóságával, az intenzifikált terápiaoptimalizáció lehetséges előnyeivel. Mindezen elemzések után, a STRONG-HF-vizsgálat eredményeinek ismeretében az ESC 2023-ban megújított Szívelégtelenség Irányelve minden szívelégtelenség miatt hospitalizációra szoruló beteg esetében hat héten belül javasolja a kórházi elbocsátás után a gyógyszeres kezelés optimalizációját. Kiemelendő azonban, hogy a modern, komplex gyógyszeres HFrEF-kezelés mielőbbi bevezetésének gyakorlati megvalósításáról jelenleg még kevés irodalmi adat áll rendelkezésünkre.

Jelen összefoglaló közlemény a prognózismódosító terápia intenzifikált bevezetésének, dózisoptimalizációjának kérdésével foglalkozik HFrEF fennállása esetén.

Kulcsszavak: szívelégtelenség, gyorsított terápiaoptimalizáció, egyénre szabott terápia

The rapid up-titration and individualised therapy-optimisation of heart failure with reduced ejection fraction

According to the 2021 European Society of Cardiology (ESC) Heart Failure Guidelines, the combined implementation of the foundational drugs (RASi + β B + MRA + SGLT2i) of the pharmacotherapy for heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) is recommended as soon as possible. The benefit of the early initiation of the prognosis-modifying drug regime is well established from the landmark randomised controlled trials, as these medications significantly improve the prognosis within a few weeks of their initiation. After the publication of the 2021 ESC Heart Failure Guidelines, numerous publications have addressed the feasibility of the early introduction and optimisation of the modern HFrEF therapy in everyday practice, and its potential benefits. Following these analyses, in light of the 2023 ESC Heart Failure Guidelines – based on the STRONG-HF trial – all patients hospitalised for heart failure are recommended to have their pharmacologic therapy optimised and up-titrated within six weeks of hospital discharge. However, little is known about the practical implementation of the modern, complex pharmacotherapy of HFrEF.

The present review addresses the early introduction and optimisation of prognosis-modifying therapy in HFrEF.

Keywords: heart failure, rapid up-titration, accelerated therapy

Bevezetés

Az Európai Kardiológus Társaság (ESC) 2021-es Szívelégtelenség Irányelve paradigmaváltást hozott a csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFrEF) gyógyszeres kezelésében (1). A megelőző időszakban publikált evidenciák ismeretében, az ESC 2016-os Szívelégtelenség Irányelvében hangsúlyozott hierarchikus, lépcsőzetes gyógyszeres terápiafelépítés helyett törekednünk kell a négyes pillérterápia (angiotenzinkonvertálóenzim-gátló [ACEi]/angiotenzinreceptor-neprilizin inhibitor [ARNI] + béta-blokkoló [βB] + mineralokortikoidreceptor-antagonista [MRA] + nátrium-glükóz-kotranszporter-2-gátló [SGLT2i]) mielőbbi együttes alkalmazására, ha nem áll fenn kontraindikáció vagy intolerancia, a prognózis javítása érdekében (1, 2). A prognózismódosító gyógyszeres terápia bevezetése mellett fellépő korai előny jól ismert mind a neurohormonális antagonisták (SOLVD-Treatment [3], EPHEBUS [4], COPERNICUS [5]), mind az ARNI (PARADIGM-HF [6]), mind az SGLT2i dapa-, empagliflozin hatékonyságát vizsgáló tanulmányokból (DAPA-HF [7], EMPEROR-REDUCED [8]).

Emellett az ESC 2023-ban megújított Szívelégtelenség Irányelve a STRONG-HF-vizsgálat eredményei alapján minden, szívelégtelenség miatt hospitalizációra szoruló beteg számára javasolja a gyorsított terápiaoptimalizációt az elbocsátást követő 6 héten belül, a szívelégtelenség miatti rehospitalizáció és a mortalitás rizikócsökkentése céljából (I. osztályú ajánlás, B szintű evidencia) (9, 10).

Az intenzifikált terápiaoptimalizáció szívelégtelenségben

Az ESC 2021-es Szívelégtelenség Irányelvének megjelenése után az elmúlt években számos publikáció foglalkozott a modern HFrEF-terápia mielőbbi bevezetésének, dózisoptimalizációjának a mindennapi gyakorlatban történő megvalósíthatóságával, az intenzifikált terápiaoptimalizáció lehetséges előnyeivel (11–13). 2022-ben megjelent közleményünkben *Shen és munkatársai* a korábbiakban publikált, mérföldkőnek tekinthető, különböző készítmények hatékonyságát HFrEF-ben vizsgáló, randomizált klinikai vizsgálatok (RCT-k) adatait felhasználva azt próbálták megbecsülni, hogy a konvencionális felépítésű terápiaoptimalizációhoz képest a mortalitás- és morbiditáscsökkentő, elsővonalbeli HFrEF-készítmények intenzifikált, lerövidített idő-

tartamú, különböző sorrendben történő bevezetése, dózisoptimalizálása hogyan befolyásolhatja a prognózist HFrEF-ben (13). Elemzésünkben a renin-angiotenzin rendszer antagonistáival (RASi) foglalkozó vizsgálatok közül a SOLVD-Treatment (14), a βB RCT-kből a MERIT-HF (15), az MRA-tanulmányok közül az EMPHASIS-HF (16), az ARNI kapcsán a PARADIGM-HF (17), illetve az SGLT2i-vizsgálatok vonatkozásában a DAPA-HF (18) adatait használták fel a különböző terápiaoptimalizációs stratégiák hatékonyságának modellezéséhez. A kontroll-, azaz a „gyógyszernaiv” csoportot a SOLVD-Treatment (14) és a CHARM-Alternative (19) vizsgálatok βB- vagy MRA-kezelésben nem részesülő betegei alkották. Végpontnak többek között a kardiovaszkuláris halálozás és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kombinált végpontját, illetve az összhalálozást tekintették.

Az elemzésben a konvencionális, lépcsőzetes terápiaoptimalizációs stratégia időtartamát összességében 24 hétben határozták meg, amelyben elsőként egy RASi bevezetésére, illetve 6 hét alatt dózisoptimalizálására, majd ezután egy βB bevezetésére és 6 hét alatt céldózisra titrálására, majd ezután az ekkor elindított MRA-terápia 4 hét alatti terápiaoptimalizációjára, mindezek után 6 hét alatt a RASi ARNI-ra történő váltására és dózisoptimalizálására, végül az SGLT2i bevezetésére került sor (1. ábra).

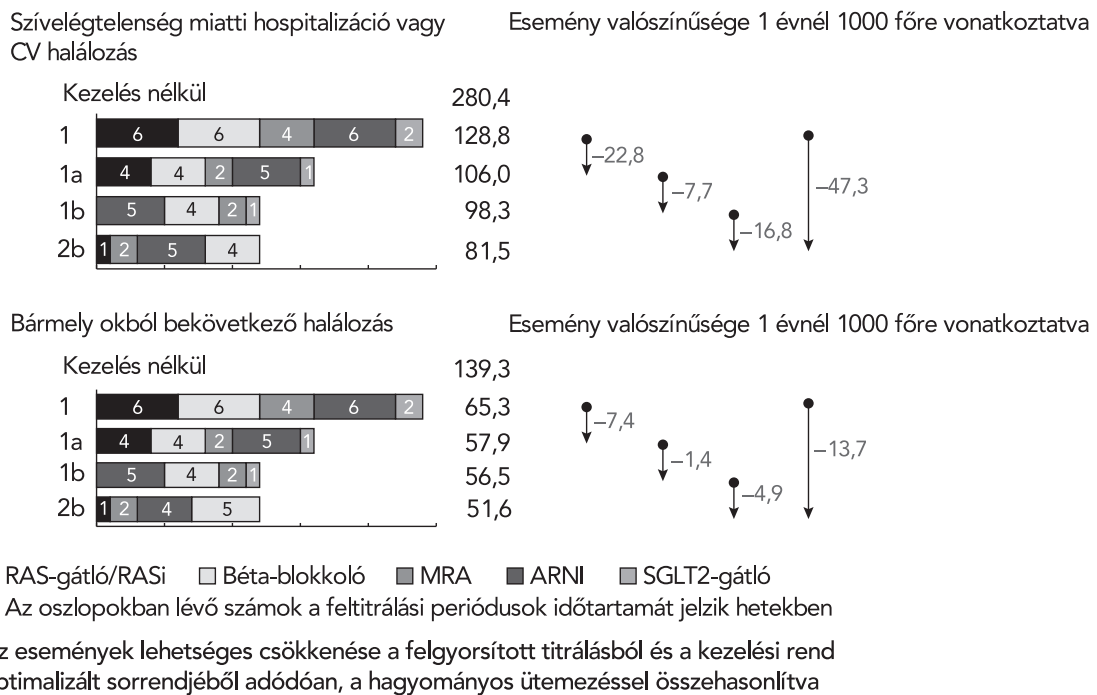
Az intenzifikált terápiaoptimalizációs stratégiák közül összesen 13 különböző szekvenciát elemeztek, amelyekben a négyes terápia (RASi + βB + MRA + SGLT2i) elemeit egymás után, lépcsőzetesen vezették be. Emellett 6 további terápiaoptimalizációs szekvenciát vizsgáltak, amelyek során két stratégiai gyógyszer-csoportot kezdetben párhuzamosan vezettek be (SGLT2i + MRA/SGLT2i + βB/βB + ARNI/MRA + βB/MRA + ARNI), és ezt követte a további 2 pillér egymás utáni implementálása és optimalizálása.

Ezen modellezések eredményeként az elemzés egyik lényeges következtetése az volt, hogy a konvencionális terápiaoptimalizációs stratégia titrálási idejének lerövidítése (24-ről 16 hétre) önmagában jelentős potenciális prognosztikai előnnyel bírt, a kombinált egyéves kardiovaszkuláris halálozás és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció események számát a konvencionális szekvenciához képest 1000 főre vonatkoztatva akár 23-mal, az egyéves összhalálozás események számát 7-tel csökkentve.

A különböző sorrendben – 12 hét alatt – elvégzett terápiaoptimalizációs szekvenciák potenciális hatékonyságát vizsgálva a kardiovaszkuláris halálozás és a szív-

Rövidítések:

ACEi: angiotenzinkonvertálóenzim-gátló; ARNI: angiotenzinreceptor-neprilizin inhibitor; βB: béta-blokkoló; eGFR: becsült glomeruláris filtrációs ráta; ESC: Európai Kardiológus Társaság; GWTG-HF: Get With The Guidelines – Heart Failure; HFrEF: csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség; MRA: mineralokortikoidreceptor-antagonista; NT-proBNP: N-terminális pro-B típusú natriuretikus peptid; RASi: a renin-angiotenzin rendszer antagonistája; RCT: randomizált klinikai vizsgálat; SGLT2i: nátrium-glükóz-kotranszporter-2-gátló; SwedeHF: Svéd Szívelégtelenség Regiszter



1. ÁBRA. A különböző terápiaoptimalizációs stratégiák hatása a prognózisra Shen és munkatársainak 2022-es publikációja alapján (13). Rövidítések: CV: kardiovaszkuláris; RASi: a renin-angiotenzin rendszer antagonistája; MRA: mineralokortikoidreceptor-antagonista; ARNI: angiotenzinreceptor-neprilizin inhibitor; SGLT2i: nátrium-glükóz-kotranszporter-2-gátló

elégtelenség miatti hospitalizáció kombinált végpontját illetően az SGLT2i/MRA/ARNI/βB optimalizációs szekvencia bizonyult a legkedvezőbbnek (a konvencionális terápiához képest egy év alatt 1000 főre vonatkozóan 47 eseménycsökkenés). Az összhálaózás vonatkozásában az SGLT2i/MRA/βB/ARNI szekvencia volt a leghatékonyabb (a konvencionális terápiához képest egy év alatt 1000 főre vonatkozóan 14 esemény lett volna megelőzhető).

Ha kiinduláskor két gyógyszer csoportot párhuzamosan vezettek volna be, a kardiovaszkuláris halálozás és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kombinált végpontját illetően a leeffektívebb az SGLT2i + MRA/ARNI/βB szekvencia lett volna (a 12 hét alatt lépcsőzetesen bevezetett és dózisoptimalizált ARNI/βB/MRA/SGLT2i szekvenciához képest egy év alatt 1000 főre vonatkozóan 22 esemény megelőzése). Azért is lehet nagy jelentőségű ez a terápiaoptimalizációs szekvencia, hiszen az SGLT2i és az MRA bevezetése és dózisoptimalizálása talán a legkönnyebben kivitelezhető a mindennapi gyakorlatban HFrEF-ben, alkalmazásuk emellett teret adhat a nagyobb kihívást jelentő, fokozott körülményeket igénylő ARNI és βB biztonságos bevezetéséhez (8, 20, 21). Az összhálaózás vonatkozásában az MRA + βB/SGLT2i/ARNI szekvencia lett volna a legkedvezőbb (a 12 hét alatt lépcsőzetesen bevezetett és dózisoptimalizált ARNI/βB/MRA/SGLT2i szekvenciához képest egy év alatt 1000 főre vonatkozóan 7 eseménycsökkenés).

Összefoglalva Shen és munkatársai előbbiekben bemutatott, modellezésen alapuló elemzése arra hívta fel a figyelmet, hogy az intenzifikált terápiaoptimalizáció, illetve az optimális sorrendben bevezetett morbiditás- és mortalitáscsökkentő gyógyszeres kezelés jelentős prognosztikai előnyt eredményezhet.

Paradigmaváltás a szívelégtelenség terápiaoptimalizációjában – STRONG-HF-vizsgálat

Mindezen elemzések ismeretében nagy érdeklődés övezte a 2022-ben publikált STRONG-HF vizsgálatot (10), amely alapvetően befolyásolta gondolkozásunkat a terápiaoptimalizáció vonatkozásában szívelégtelenségben. A tanulmányban 1078, akut szívelégtelenség miatt hospitalizált beteg körében vizsgálták azt, hogy a kórházi elbocsátás után néhány héten belül elvégzett gyorsított terápiaoptimalizáció a hagyományos ellátáshoz képest hogyan befolyásolja a 180 napos összhálaózás és szívelégtelenség miatti rehospitalizáció kombinált végpontját. A gyorsított terápiaoptimalizáció a primer végpont vonatkozásában 34%-os relatív rizikócsökkenést eredményezett (15,2% vs. 23,3%; adjusztált rizikókülönbség: 8,1% [95% CI: 2,9–13,2]; p=0,0021; rizikóarány: 0,66 [95% CI: 0,50–0,86]). A STRONG-HF-vizsgálat másodlagos elemzése alapján a gyorsított terápiaoptimalizáció egyöntetűen hatékonyabb volt a hagyományos terápiaoptimalizációs stra-

4

Az aktuális ESC-irányelvek szellemében a **négyes (RASi + β B + MRA + SGLT2i) terápia mielőbbi bevezetésére**, illetve **dózisoptimalizálására** kell törekednünk a legkedvezőbb prognózis elérése érdekében.



Shen és munkatársainak 2022-ben bemutatott elemzésében használt modellezés alapján az optimális sorrendben bevezetett, intenzifikált ütemű terápiaoptimalizáció **jelentős prognosztikai előnyt** eredményezhet.



Az ESC 2023-ban megújított Szívelégtelenség Irányelve a STRONG-HF-vizsgálat eredményeinek ismeretében minden, hospitalizáción átesett beteg számára javasolja a **gyorsított terápiaoptimalizációt** az elbocsátást követő **6 héten belül** a prognózis javítása érdekében.



A stratégiai jelentőségű, morbiditás- és mortalitáscsökkentő négyes terápia mielőbbi bevezetésének **gyakorlati megvalósításáról még kevés adat** áll rendelkezésünkre. A jelenlegi irodalmi adatok alapján a gyorsított terápiaoptimalizáció biztonságosan elvégezhető, de a **betegek körütekintő kiválasztása és az individualizált terápiaoptimalizációs stratégia** felállítása fontos szempontok lehetnek a megvalósítása során.

2. ÁBRA. A csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség gyorsított és egyénre szabott terápiaoptimalizációja

Rövidítések: β B: béta-blokkoló; MRA: mineralokortikoidreceptor-antagonista; RASi: a renin-angiotenzin rendszer antagonistája; SGLT2i: nátrium-glükóz-kotranszporter-2-gátló

tégiához képest (többek között a bal kamrai ejekciós frakciótól, a vesefunkciótól, a szisztolés vérnyomástól, az N-terminális pro-B típusú natriuretikus peptid [NT-proBNP] szintjétől, illetve nemtől függetlenül) (22–26). A vizsgálatban a gyorsított terápiaoptimalizáció átmeneti vagy tartós leállítást jelentő biztonságossági határértékek (szisztolés vérnyomás <95 Hgmm, szívfrekvencia <55 min⁻¹, szérumkáliumszint >5 mmol/l, becsült glomeruláris filtrációs ráta [eGFR] <30 ml/min/1,73 m², NT-proBNP >10%-os növekedése) átlépésére a betegek 58%-ában került sor, így a randomizált teljes betegcsoport 42%-ában a gyorsított terápiaoptimalizáció ezen események nélkül komplettálható volt (27), jelentősen kedvezőbb dózisokat elérve (90 nap után a RASi-k vonatkozásában 55%, illetve 2%, a β B-k esetén 49%, illetve 4%, az MRA-k esetén 84%, illetve 46%; gyorsított terápiaoptimalizáció, illetve hagyományos ellátás) (10). Mindezen adatok alapján az ESC 2023-ban megújított Szívelégtelenség Irányelve minden hospitalizált beteg számára javasolja a gyorsított terápiaoptimalizációt (I. osztályú ajánlás, B szintű evidencia) (9). Azonban fontos azt is hangsúlyozni, hogy egyrészt a gyorsított terápiaoptimalizáció univerzális alkalmazhatóságáról jelenleg kevés adat áll rendelkezésünkre, másrészt a STRONG-HF-vizsgálat szigorú randomizációs kritériumokkal (többek között szisztolés vérnyomás ≥ 100 Hgmm, szívfrekvencia ≥ 60 min⁻¹, szérumkáliumszint ≤ 5 mmol/l, eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²) rendelkezett.

Terápiaoptimalizáció szívelégtelenségben a mindennapi gyakorlatban

A Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet Szívelégtelenség Munkacsoportja – az ESC 2023-as, megújított Szívelégtelenség Irányelvét és a STRONG-HF-vizsgálatot követve – a gyorsított terápiaoptimalizáció kapcsán szerzett kezdeti klinikai tapasztalatait elemezte, amelynek eredményei alapján a STRONG-HF-vizsgálat randomizációs kritériumait követve megfelelő utánkövetés mellett a gyorsított terápiaoptimalizáció kivitelezhető és biztonságos volt a szívelégtelenség miatti hospitalizáció után (28). A vizsgált betegcsoportban magas dózisú négyes terápia volt elérhető (RASi esetén a céldózis 94%-a, β B esetén 93%-a, MRA és SGLT2i esetén 100%-a). Hangsúlyozandó azonban az, hogy a gyorsított terápiaoptimalizáció mind a klinikustól, mind a betegtől kellő odafigyelést igényelt, ám a betegek biztonságérzetét a szoros kontroll határozottan növelte.

Az ESC 2021-es, majd 2023-ban megújított Szívelégtelenség Irányelvének köszönhetően egy jelentős paradigmaváltásnak lehettünk szemtanúi a HFREF gyógyszeres kezelésének vonatkozásában. A mindennapi gyakorlatban azonban jól ismert, hogy az optimális kezelés elérése és fenntartása gyakran nem valósul meg (29–31). Ezt támasztja alá a közelmúltban publikált Get With The Guidelines – Heart Failure (GWTG-HF) Regiszter erre vonatkozó elemzése, amelyben a stratégiai jelentőségű hármas HFREF-terápia (RASi + β B + MRA) alkalmazási aránya 35,2% volt, míg 23,5%-nak adódott az SGLT2i-k, 13%-nak a négyes terápia alkalmazási gyakorisága (32). A Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet Szívelégtelenség Munkacsoportja által 2024-ben publikált, a GWTG-HF Regiszter előbbieken bemutatott elemzésével szinte azonos időszakot felölelő analízise szerint az ESC 2021-es Szívelégtelenség Irányelvének megjelenése után hospitalizált konzekutív betegcsoportban a hármas HFREF-terápia magas alkalmazási gyakorisága (a vizsgált betegcsoport 90%-a részesült RASi-, 85%-a β B-, 95%-a MRA-kezelésben, illetve a kohorsz 83%-a kapott hármas terápiát elbocsátáskor) mellett az SGLT2i-t kapó betegek aránya jelentősen megemelkedett (16%-ról 60%-ra;

az irányelv publikálása előtt, illetve azután) (33). Ezen alkalmazási ráta meghaladta a GWTC-HF Regiszter ide vonatkozó adatait (32), emellett megfeleltethetők voltak a Svéd Szívelégtelenség Regiszter (SwedeHF) hasonló időszakot vizsgáló elemzésében publikált 59%-os SGLT2i-alkalmazási aránynak (34).

Az optimális gyógyszeres terápia felépítéséhez, annak fenntartásához, illetve a kedvező prognosztikai mutatók eléréséhez nélkülözhetetlen a szívelégtelenség-ambulancián történő gondozás (35). Az ESC 2021-es Szívelégtelenség Irányelve minden beteg számára javasolja a szívelégtelenség-ambulancián történő multidiszciplináris gondozást a prognózis javítása érdekében (I. osztályú ajánlás, A szintű evidencia) (1). Az Észak-Pesti Centrumkórház – Honvédkórház Szívelégtelenség Munkacsoportjának „propensity-score matching” illesztett elemzése is szemlélteti, hogy a szívelégtelenség miatti hospitalizáció után a szívelégtelenség-ambulancián történő gondozás mellett az elért gyógyszeres komplex HFrEF-kezelés jelentősen kedvezőbb lehet (háromas terápia 1 éves utánkövetés során: 91% vs. 66%; $p < 0,001$; szívelégtelenség-ambulancián gondozott betegek, illetve szívelégtelenség-ambulancián nem gondozott betegek). Ezen elemzés alapján az is megállapítható, hogy már a gondozás első évében jelentős rizikócsökkenés figyelhető meg az összhalálozás és az összhospitalizáció kombinált végpontjában (HR: 0,625; 95% CI: 0,401–0,974; $p = 0,038$).

Összefoglalás

A HFrEF kezelése során az aktuális ESC-irányelvek szellemében a gyógyszeres terápia mielőbbi bevezetésére, illetve dózisoptimalizációjára kell törekednünk a legkedvezőbb prognózis elérése érdekében (2. ábra) (36, 37). Az elmúlt évek elemzéseinek, illetve a STRONG-HF-vizsgálat eredményeinek ismeretében a gyorsított terápiaoptimalizáció forradalmasította a kezelési gyakorlatot a szívelégtelenség miatt hospitalizációra szoruló betegek körében. Hangsúlyozandó azonban, hogy az arra alkalmas betegek körültekintő megválasztása és az individualizált terápiaoptimalizációs stratégia felállítása kulcsfontosságú szempontok lehetnek a terápiaoptimalizáció során, amelyben a szívelégtelenség-ambulancián történő gondozás is stratégiai jelentőségű.

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): 3599–726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA)

- of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2129–200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
3. Lam PH, Packer M, Fonarow GC, et al. Early Effects of Starting Doses of Enalapril in Patients with Chronic Heart Failure in the SOLVD Treatment Trial. *Am J Med* 2020; 133(2): e25–e31. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.06.053>
4. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341(10): 709–17. <https://doi.org/10.1056/nejm199909023411001>
5. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, et al. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *Jama* 2003; 289(6): 712–8. <https://doi.org/10.1001/jama.289.6.712>
6. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 2015; 131(1): 54–61. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.013748>
7. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* 2019; 381(21): 1995–2008. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911303>
8. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1413–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
9. McDonagh 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: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2023; 44(37): 3627–39. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
10. 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): 1938–52. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)02076-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)02076-1)
11. Packer M, McMurray JJV. Rapid evidence-based sequencing of foundational drugs for heart failure and a reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(6): 882–94. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2149>
12. Greene SJ, Butler J, Fonarow GC. Simultaneous or Rapid Sequence Initiation of Quadruple Medical Therapy for Heart Failure-Optimizing Therapy With the Need for Speed. *JAMA Cardiol* 2021; 6(7): 743–4. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.0496>
13. 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): 2573–87. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac210>
14. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325(5): 293–302. <https://doi.org/10.1056/nejm199108013250501>
15. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353(9169): 2001–7.
16. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364(1): 11–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009492>
17. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371(11): 993–1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
18. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
19. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular

systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362(9386): 772–6. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14284-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14284-5)

20. Shen L, Kristensen SL, Bengtsson O, et al. Dapagliflozin in HFrEF Patients Treated With Mineralocorticoid Receptor Antagonists: An Analysis of DAPA-HF. *JACC Heart Fail* 2021; 9(4): 254–64. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.11.009>

21. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation* 2021; 143(4): 298–309. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.050391>

22. Pagnesi M, Metra M, Cohen-Solal A, et al. Uptitrating Treatment After Heart Failure Hospitalization Across the Spectrum of Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81(22): 2131–44. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.03.426>

23. Ter Maaten JM, Mebazaa A, Davison B, et al. Early changes in renal function during rapid up-titration of guideline-directed medical therapy following an admission for acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2023; 25(12): 2230–42. <https://doi.org/10.1002/ejhf.3074>

24. Pagnesi M, Vilamajó OAG, Meiriño A, et al. Blood pressure and intensive treatment up-titration after acute heart failure hospitalization: Insights from the STRONG-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2024; 26(3): 638–51. <https://doi.org/10.1002/ejhf.3174>

25. Adamo M, Pagnesi M, Mebazaa A, et al. NT-proBNP and high intensity care for acute heart failure: the STRONG-HF trial. *Eur Heart J* 2023; 44(31): 2947–62. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad335>

26. Čerlinskaitė-Bajorė K, Lam CSP, Sliwa K, et al. Sex-specific analysis of the rapid up-titration of guideline-directed medical therapies after a hospitalization for acute heart failure: Insights from the STRONG-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2023; 25(7): 1156–65. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2882>

27. Tomasoni D, Davison B, Adamo M, et al. Safety Indicators in Patients Receiving High-intensity Care After Hospital Admission for Acute Heart Failure: The STRONG-HF Trial. *J Card Fail* 2024; 30(4): 525–37. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2023.09.002>

28. Gergely GT, Bánfi-Bacsárdi F, Komáromi A, et al. Gyorsított terápiapoptimalizáció szívelégtelenségben hospitalizáción átesett be-

tegeken. *Orv Hetil* 2024; 165(28): 1087–95. <https://doi.org/10.1556/650.2024.33081>

29. Joseph P, Roy A, Lonn E, et al. Global Variations in Heart Failure Etiology, Management, and Outcomes. *Jama* 2023; 329(19): 1650–61. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.5942>

30. Pierce JB, Vaduganathan M, Fonarow GC, et al. Contemporary Use of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Therapy Among Patients Hospitalized for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction in the US: The Get With The Guidelines-Heart Failure Registry. *JAMA Cardiol* 2023; 8(7): 652–61. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.1266>

31. 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>

32. Greene SJ, Ayodele I, Pierce JB, et al. Eligibility and Projected Benefits of Rapid Initiation of Quadruple Medical Therapy for Newly Diagnosed Heart Failure. *JACC: Heart Failure* 2024; 12(8): 1365–1377. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2024.03.001>

33. Muk B, Pilecky D, Bánfi-Bacsárdi F, et al. A csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség gyógyszeres kezelésének változása és a prognózisra gyakorolt hatása a hazai gyakorlatban. *Orv Hetil* 2024; 165(18): 698–710. <https://doi.org/10.1556/650.2024.33045>

34. Stolfo D, Lund LH, Benson L, et al. Real-world use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with heart failure and reduced ejection fraction: Data from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2023; 25(9): 1648–58. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2971>

35. Muk B, Bánfi-Bacsárdi F, Vámos M, et al. The Impact of Specialised Heart Failure Outpatient Care on the Long-Term Application of Guideline-Directed Medical Therapy and on Prognosis in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Diagnostics (Basel)* 2024; 14(2): 131. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14020131>

36. Kovács Á. Az új jelszó a csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség bázisterápiájában: ASAP! *Cardiologia Hungarica* 2023; 53: 502–6. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2023.53.5.502>

37. Muk B. Fókuszban a csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség gyógyszeres kezelése. *Cardiologia Hungarica* 2023; 53(4): 351–9. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2023.53.4.351>

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

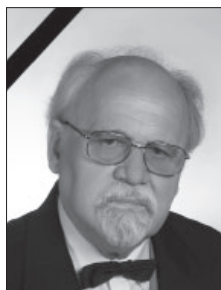
www.kardiologiaonline.hu

In memoriam *prof. dr. Csanády Miklós*

Életének 87. évében, 2024. július 6-án elhunyt *dr. Csanády Miklós* belgyógyász, kardiológusprofesszor, a Magyar Kardiológusok Társaságának korábbi elnöke, a Szegedi Tudományegyetem SZAKK SZAOK Belgyógyászati Klinikájának emeritusa, az orvostudomány doktora, a II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ egykori tanszékvezetője, volt klinikai rektorhelyettes, a hazai belgyógyászat, kardiológia meghatározó egyénisége.

Dr. Csanády Miklós 1961-ben kapott orvosi diplomát summa cum laude minősítéssel. 1961-től 1973-ig a SZOTE I. sz. Belgyógyászati Klinikán dolgozott belgyógyász-kardiológusként, majd már fiatal szakorvosként megbízást kapott *Julesz Miklós professzor úrtól* az intenzív terápiás részleg megszervezésére. 1968–70 között megszervezte a SZOTE Belgyógyászati Klinika Intenzív Osztályát, amelyen a súlyos, életveszélyes állapotban levő, elsősorban kardiológiai betegek ellátása történt. Utóbbinak 1973-ig volt vezetője, majd mint orvosszakértő megtervezte az ún. „Kör-intenzív” épületét. 1973-ban *Cserhádi István professzor úrral* együtt a II. számú Belgyógyászati Klinikára került át, és itt kapta feladatát a Kardiológiai Osztály megszervezését. 1973-tól 1987-ig mint adjunktus, majd mint klinikai docens a Kardiológiai Osztály vezetője volt, időközben hosszabb tanulmányúton vett részt Hollandiában, Rotterdamban (1976–77). 1987-től egyetemi tanár, 2002-ig tanszékvezető egyetemi tanár, a II. sz. Belgyógyászati Klinika és 1999-től egyben a Kardiológiai Központ igazgatója, amely központ akkor első volt az országban. 2007-től professor emeritus. Az egyetemen betöltött számos funkciói közül kiemelendő, hogy 1997 és 1999 között a SZOTE klinikai rektorhelyettese volt. 1977-ben az orvostudomány kandidátusa, 1995-ben az orvostudomány doktora fokozatát nyerte el. 1998-tól Széchenyi Professzori Ösztöndíjat kapott.

Csanády Miklós professzort nyugodtan nevezhetjük a szegedi kardiológia „atyjának”. Konceptiózusan tervezte és fejlesztette az osztály személyi állományát és eszközparkját. Munkatársai szakmai előmenetelét mindig szem előtt tartotta, támogatta külföldi tanulmányútjaikat, karrierjük kiteljesedését. Kollégái mindig számíthattak emberségére, segítőkészségére. Mérföldes munkabírása és szorgalma következtében a szegedi kardiológia minden ága hírnevet szerzett magának. Szervezőmunkájának köszönhetően indultak meg Magyarországon elsőként szervezett formában elektrofiziológiai, invazív kardiológiai és kardiogenetikai vizsgálatok és beavatkozások. Bár a kardiológia minden területét művelte, mégis az echokardiográfia és a cardiomyopathiák témaköre volt a legkedvesebb számára élete utolsó percéig. *Csanády professzor úr* klinikusi tevékenysége mellett tudományos munkássága is kiemelkedő volt. A kardiológia témakörében 6 könyvet írt szerzőként és társszerzőként, valamint mintegy 10 kézi- és tankönyv teljes kardiológiai fejezetét készítette el, számtalan tudományos közlemény első vagy társszerzője. 15 FEFA-, OTKA-, ETT- és TÉT-pályáza-



tot nyert el. Tanítványai közül ketten nyertek tanszékvezető egyetemi tanár kinevezést (*prof. dr. Forster Tamás*, Szeged és *prof. dr. Édes István*, Debrecen), és 9 osztályvezető főorvos van a tanítványai között. Az általa vezetett munkacsoportban 2 MTA nagydoktori disszertáció mellett (*dr. Édes István* és *dr. Forster Tamás*) 8 kandidátusi vagy PhD-értekezés született. Az általa vezetett klinikán 8 fő habilitált. Betegellátó és klinikai tevékenységének megfelelően tudományos érdeklődésének előterében is a klinikai és experimentális

kardiológia állt. Kiemelt tudományos eredményei között egy róla elnevezett kórkép (*Csanády cardiomyopathy deaf-mutism syndrome*) leírása, a dilatatív cardiomyopathia örökletes jellegének publikálása (1976), valamint az első hosszú QT szindrómás esetek egyikének közlése (1973) említendő meg. *Csanády professzor úr* az országos kardiológiai életben is meghatározó személyiség volt. 1995-től a Magyar Kardiológusok Társasága (MKT) elnökségi tagja, 1995–98-ig megválasztott elnök, 1998–2001-ig az MKT elnöke, később past president. 2017-ben az MKT Szívelégtelenség és Szívizombetegségek Munkacsoport Tiszteletbeli Elnöke címet nyerte el a munkacsoport megalapításában, irányításában, munkájának szervezésében vállalt elvülhetetlen érdemeiért. Az Európai Kardiológus Társaság „törzstagja” (FESC, 1991), Fellow American College of Cardiology (FACC, 2005), ezenkívül számos magyarországi és külföldi társaság tagja, illetve vezetőségi tagja. 1988-tól a SZAB Orvostudományi Szakbizottság Kardiológiai Munkacsoportjának elnöke. 2 alkalommal lett felterjesztve Akadémiai levelező tagságra. Számtalan köztestületi tevékenysége között tagja volt a Belgyógyászati és Kardiológia kollégiumoknak, a MAB Orvos Egészségügyi Intézményi Szakbizottságának, a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj Szakértő Kollégiumának; az Országos Szakképesítő Bizottság vizsgáztatója, illetve elnöke volt belgyógyászati, illetve kardiológiai témakörben. Számos kitüntetés közül kiemelendő a Magyar Köztársasági Érdemrend tisztikeresztje (2002), MKT Pro-Societate emléklap és emlékérem (2004, 2008, 2013), Klebelsberg Kuno-díj és -emlékérem (SZTE 2004), Markusovszki-díj (Orvosi Hetilap, 1994 és 2005), Zárday Imre-díj és -emlékérem (MKT, 2005), Magyar Belgyógyász Társaság emlékérem (2008), Magyar Kardiológus Társaság aranyérme (2012). Életének minden percét a kardiológiának szentelte. 2002 után, nyugdíjba vonulását követően is követte és segítette a kardiológia előrehaladását. 87 éves korában, röviddel szeretett felesége elvesztése után, rövid, súlyos betegségben hunyt el.

Búcsúztatására 2024. július 26-án 11 órakor került sor a Szegedi dómban.

Emlékét mindörökre megőrizzük! Nyugodjon békében, professzor úr! Nyugodj békében, Miklós!

A Magyar Kardiológusok Társasága nevében
dr. Forster Tamás és *dr. Sepp Róbert* egyetemi tanár



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, amelynek 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, belgyógyászati angiológia, csecsemő- és gyermekkardiológia, endokrinológia és anyagcsere-betegségek, foglalkozás-orvostan (üzemorvostan), geriátria, házi-orvostan, kardiológia, orvos (szakirányú szakképesítés nélkül), orvosi rehabilitáció (kardiológia), neurológia, sportorvostan. A kreditpontok minden más esetben szabadon választható elméleti pontként vehetők figyelembe.

A teszt megoldása kizárólag online formában történhet.

Ha 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 regisztráció után 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: 2024. 12. 31.

KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZAT A MENOPAUZÁBAN LÉVŐ NŐKNÉL – BÁLINT ALEXANDRA

1. A menopauza milyen módon növeli meg a kardiovaszkuláris rizikót?

A: Az aterogén lipid shift hatására magasabb lesz az összkoleszterin-, triglicerid- és LDL-C- szint, valamint csökken a HDL-C-szint.

B: Az epikardiális és a parakardiális zsírszövet növekedésével jár együtt, amelyek a koszorúér-betegség két új kockázati tényezője.

C: A megnövekedett visceralis zsírszövet, a csökkenő izomtömeg, az inaktivitás fokozódása és az aterogén lipid shift hatására.

D: Mindegyik igaz.

2. A menopauzális hormonterápia (MHT) hatásai közül melyik állítás hamis?

A: Nem ajánlott a szív-ér rendszeri betegségek primer és szekunder prevenciójára.

B: Alkalmazásuk javasolt ismert CV betegséggel kezelt vagy magas CV kockázatú nők esetében.

C: Fokozott óvatossággal, válogatott esetekben alkalmazhatóak, pl. DM, nem kezelt hipertónia, immobilitás, bizonyos autoimmun betegségek (SLE, RA) esetén.

D: Alacsony CV kockázatú nőknek, ha a menopauza 5 éven belül kezdődött, az MHT alkalmazható a fellépő tünetek enyhítésére 65 éves korig.

3. Melyik nem tartozik a 2021-es európai prevenció ajánlás főbb szempontjai közé?

A: Ugyanolyan arányban érdemes növényi és állati eredetű étrendet folytatni.

B: Mediterrán típusú vagy ahhoz hasonló étrend folytatása javasolt.

C: Javasolt a sóbevitel csökkentése a magas vérnyomás elkerülése érdekében.

D: Az aerob testmozgás mellett rezisztenciaterápiát alkalmazása is javasolt.

TIAZID ÉS KACSDIURETIKUMOK KOMBINÁLT ALKALMAZÁSA AKUT SZÍVELÉGTELENSÉGBEN – FEKETE KRISZTINA

4. Milyen mellékhatástól nem kell tartani a tiazidok és kacsdiuretikumok kombinációjának alkalmazásakor?

- A: Hypokalaemia.
- B: Hypernatraemia.
- C: A GFR csökkenése.

5. Milyen hatása igazolódott a furosemid mellett alkalmazott hidroklorotiazidnak a CLOROTIC-vizsgálatban?

- A: Fokozta az ürített vizelet mennyiségét.
- B: Csökkentette a mortalitást.
- C: Javította a betegek tüneteit.

6. Az alábbiak közül mi vezethet diuretikumrezisztencia kialakulásához?

- A: RAAS-gátlás.
- B: Diuretikumok kombinált alkalmazása.
- C: Veseelégtelenség.

KARDIORENÁLIS-METABOLIKUS SZINDRÓMA – ÖNÁLLÓ KLINIKAI KÖRKÉP? – Kékes Ede

7. Mekkora a kardiovaszkuláris (CV) kockázat, ha a GFR 30–34 ml/perc/1,73 m² között van, és az albuminúria A1 kategóriájú?

- A: Kis CV kockázat.
- B: Mérsékelten megnövekedett CV kockázat.
- C: Nagy CV kockázat.

8. Arnold és munkatársai szerint (25) a CRMS-ben előforduló betegségek közül a hipertónia előfordulása (kor szerinti illesztéssel) hány százalékos átlagos előfordulást mutat?

- A: 83,0%.
- B: 63,0%.
- C: 53,0%.

9. Mennyi a diabétesz-kardioerenális (DCR) spektrum egyes összetevőinek nagysága a teljes populáció

százalékában 65–75 éves, 75–85 éves és 85 év feletti életkorban?

- A: 44,4%, 60,5%, 72,9%.
- B: 34,4%, 50,5%, 62,9%.
- C: 24,4%, 60,5%, 52,9%.

MIKROVASZKULÁRIS KORONÁRIADISZFUNKCIÓ. A NONOBSZTRUKTÍV KORONÁRIABETEGSÉGEK DIAGNOSZTIKÁJA, TERÁPIÁJA – SZAUDER IPOLY

10. Melyik igaz a mikrovaszkuláris diszfunkció (CMD) koronáriabetegségre?

- A: Jól ismert és kezelt kórkép.
- B: Enyhe és jóindulatú kórkép.
- C: Koronarográfia során mindig invazív indexek mérése-értékelése történik.
- D: Nem történnek megfelelő számú, CMD irányú invazív és noninvazív vizsgálatok.

11. Melyik igaz a mikrovaszkuláris diszfunkció (angina) diagnosztikus kritériumai tekintetében?

- A: Miokardiális iszkémiára utaló tünetek.
- B: Miokardiális iszkémia EKG-val vagy funkcionális képalakító vizsgálatokkal.
- C: Koronarográfiával: <50%-os stenosis; FFR >0,80; CFR >2,0.

12. Melyik válasz nem igaz az elsődleges stabil mikrovaszkuláris koronáriadiszfunkció, angina komplex kezelése tekintetében?

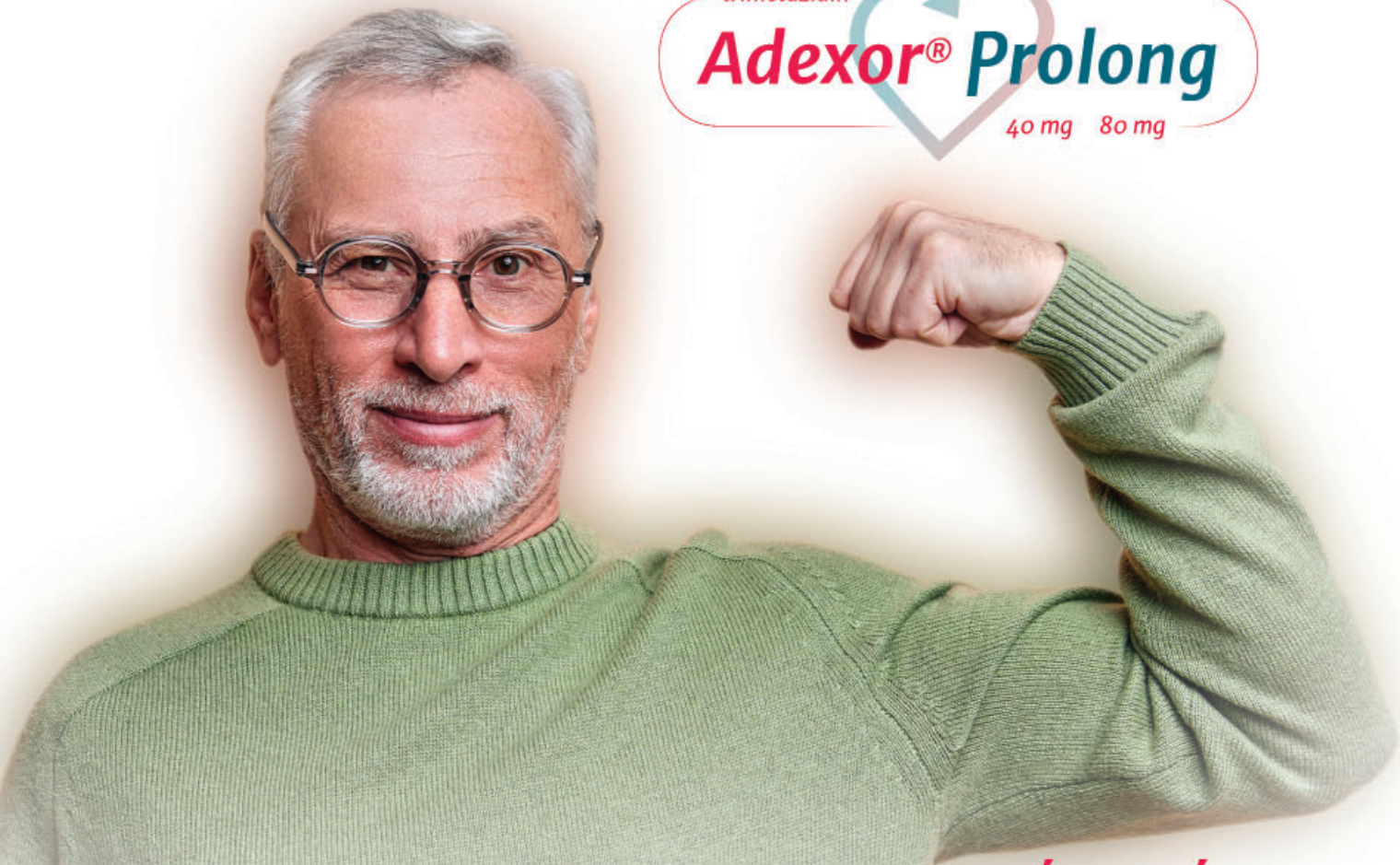
- A: A rizikófaktorok kezelése szükséges.
- B: Elsőként javasoltak az obstruktív betegségben adott, „hagyományos” antiiszkémiás szerek.
- C: Mindig hatékonyak a „hagyományos” antiiszkémiás kezelések.
- D: Ha a hagyományos szerek nem hatékonyak, akkor a következők adandók: alfa-receptor-blokkolók, xantinok, nicorandil, ranolazin, ösztrogének, L-arginin, imipramin, szedatívumok.

olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu



orvosi lapok online
MAGYARORSZÁG LEGNAGYOB B
ORVOSI SZAKPORTÁLJA

olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu



GYORS ANTIANGINÁS HATÁS

közvetlenül a β -blokkolót bázisterápiát követően adva már a kezelés 2. hetében, jelentősen csökkentette az anginás rohamok előfordulását¹

TARTÓS ANTIANGINÁS HATÁS

még a terápia 6. hónapjában is, a kiindulási értékhez viszonyított szignifikáns heti anginaszám csökkenés¹

JAVULÓ ÉLETMINŐSÉG

jelentősen kevesebb, enyhébb anginás panasz, magasabb, az angina megjelenése nélküli terhelhetőség¹

Referencia: ¹Glezer M et al. *Cardiol J*. 2021;10:161-173.



Adexor® Prolong 40 mg, 80 mg retard kemény kapszula [40, illetve 80 mg trimetazidin-dihidroklorid retard kemény kapszulánként]



BŐVEBB INFORMÁCIÓÉRT OLVASSA EL A GYÓGYSZER ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSÁT!

https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=138611

https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=138612

ÁRINFORMÁCIÓ (PUPHA: Publikus gyógyszertervezés, közzététel dátuma: 2024. 05. 24.)

Adexor® Prolong 80 mg kapszula 30x: fogy.ár: 2255,- Ft; támogatás (Eu50%, 10.): 1128,- Ft; térítési díj: 1127,- Ft.

Adexor® Prolong 40 mg kapszula 30x: fogy.ár: 1340,- Ft; támogatás (Eu50%, 10.): 301,- Ft; térítési díj: 1039,- Ft.

Termékeink árváltozásával és rendelkezésével kapcsolatos információkért forduljon orvosátogató kollégáinkhoz,

illetve ezekről tájékozódhat a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő honlapján: www.neak.gov.hu

Amennyiben termékeink alkalmazása során „Nemkívánatos eseményt” észlel, kérjük, 24 órán belül jelentse a pharmacovigilance@egis.hu e-mail címen vagy a 06-1-803-2222-es telefonszámon!

Ez a tájékoztató anyag orvosok és gyógyszerészek számára készült. Az Egis Gyógyszergyár Zrt. nem vállal felelősséget a közölt információk illetéktelen felhasználásából eredő következményekért. A termékről további tájékoztatás kapható az orvosátogató / key account manager kollégáinknál található információs anyagokból.

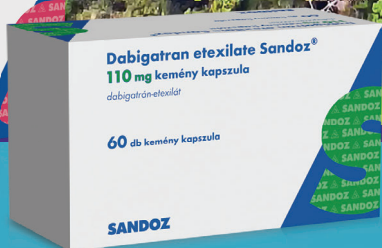
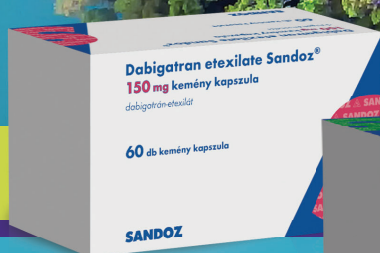
További információk:

Egis Gyógyszergyár Zrt. Kardiometabolikus üzletág
1134 Budapest, Lehel u. 15. • telefon: 06-1-803-2222
e-mail: marketing@egis.hu • honlap: hu.egis.health
Lezárás dátuma: 2024. 05. 29.

 **Egis** Egészség. Élet. Minőség.

ZAVARTALAN ÁRAMLÁS

A STROKE KÉTIRÁNYÚ MEGELŐZÉSÉHEZ¹⁻³



Dabigatran

etexilate Sandoz

110 mg, 150 mg kemény kapszula 60x

2024. 07. 01-től érvényes ár*	Termelői ár (Ft)	Bruttó fogyasztói ár (Ft)	Emelt támogatási összeg (Ft)	Emelt térítési díj (Ft)	EÜ pontok	KGy
Dabigatran etexilate Sandoz® 110 mg kemény kapszula, 60x	8 616	10 484	7 339	3 145	EÜ70% 26, 28	✓
Dabigatran etexilate Sandoz® 150 mg kemény kapszula, 60x	8 616	10 484	7 339	3 145	EÜ70% 26, 28	✓

* Az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a www.neak.gov.hu honlapon található információkat! Elérési útvonal: <http://www.neak.gov.hu>; szakmának; gyógyszer/gyse/gyógyfürdő; egészségügyi szakembereknek; publikus gyógyszertervezés; végleges; Publikus gyógyszertervezés – lakossági tájékoztató.

Bővebb információért kérjük olvassa el a gyógyszerek alkalmazási előírását! A hatályos alkalmazási előírások teljes szövegét megtalálja a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/) honlapon. Elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu; Adatbázisok, nyilvántartások; Gyógyszer-adatbázis; Gyógyszer neve: Dabigatran etexilate Sandoz®; Keresés indítása; Alkalmazási előírás hiperlink.

1. Dabigatran etexilate Sandoz® alkalmazási előírás, www.ogyei.gov.hu, megtekintés dátuma: 2024.07.02.

2. Saraiva JF. Stroke prevention with oral anticoagulants: summary of the evidence and efficacy measures as an aid to treatment choices. *Cardiol Ther.* 2018;7(1):15-24.

3. Cosemans JM, Angelillo-Scherer A, Mattheij NJ, et al. The effects of arterial flow on platelet activation, thrombus growth, and stabilization. *Cardiovasc Res.* 2013;99(2):342-52 (p349).

4. Eü ponton történő rendelkezés, 2024. július 1-től érvényes árak alapján. Az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a www.neak.gov.hu honlapon található információkat! Elérési útvonal: <http://www.neak.gov.hu>; szakmának; gyógyszer/gyse/gyógyfürdő; egészségügyi szakembereknek; publikus gyógyszertervezés; végleges; Publikus gyógyszertervezés – lakossági tájékoztató.

Kizárólag egészségügyi szakembereknek szóló kommunikáció.
Kérjük, ne tegyék a fogyasztók részére elérhetővé vagy láthatóvá!

SANDOZ

RDAB4193/05.24 • A dokumentum lezárásának ideje: 2024. 07. 16.

Sandoz Hungária Kft. • 1114 Budapest, Bartók Béla út 43-47.
Tel.: 430-2890 • web: www.sandoz.hu

XXVI. Gottsegen Kardiológiai Napok 2024. november 8–9.

**Hotel Hungaria City Center,
1074 Budapest, Rákóczi út 90.**

**KARDIOLÓGIAI TOVÁBBKÉPZŐ TANFOLYAM
2024. (32. akkreditációs pont)**

**A rendezvényen a részvétel ingyenes.
Regisztráció a helyszínen.**

PROGRAM

2024. november 8.

09.00 Regisztráció

09.30 Köszöntő: Prof. Dr. Andréka Péter főigazgató (30')

I. DE Klinikai Központ Kardiológiai és Szívsebészeti Klinika és a GOKVI közös szimpóziuma Krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia (CTEPH) 2024

Elnök: Prof. Dr. Andréka Péter – Dr. Péter Andrea

10.00 Dr. Bálint Hajnalka: Lesz-e pulmonális embóliából CTEPH? Ki a magas rizikójú beteg, mi a teendő? (20')

10.20 Dr. Juhász Boglárka: PEA – műtétindikáció, technikai feltételek, rizikó (20')

10.40 Dr. Szűk Tibor: BPA – katéteres módszer, indikáció (20')

11.00 Dr. Takács Péter: BPA eredményeink (20')

11.20 Kerekasztal-megbeszélés és vita (15')

11.35 Kávészünet (20')

II. A Magyar Diabetes Társaság és a GOKVI közös szimpóziuma

Elnök: Prof. Dr. Wittmann István – Dr. Kancz Sándor

11.55 Prof. Dr. Hosszúfalusi Nóra: A hipoglikémia és kardiovaszkuláris vonatkozásai (20')

12.15 Prof. Dr. Lengyel Csaba: Az obesitas kardiovaszkuláris szövődményeinek farmakológiai kezelése (20')

12.35 Prof. Dr. Tislér András: Nefrokardiológia 2024 (20')

12.55 Dr. Keresztes Katalin: Kardiovaszkuláris kockázatcsökkenés és antidiabetikus terápia 2024 (20')

13.15 Kerekasztal-megbeszélés és vita (15')

13.30 Kávészünet (20')

III. Az MKT Képző Munkacsoportja és a GOKVI közös szimpóziuma Multimodális képzés szerepe a mindennapi kardiológiai gyakorlatban

Elnök: Prof. Dr. Vágó Hajnalka – Dr. Vértesaljai Márton

13.50 Prof. Dr. Vágó Hajnalka: cMR szerepe a szívelégtelen betegek kivizsgálásában (20')

14.10 Dr. Zádori Anita: Multimodális képzés szerepe mitrális regurgitációban (20')

14.30 Dr. Dénes Mónika: Multimodális képzés szerepe aortasztenózisban (20')

14.50 Dr. Szilveszter Bálint: Szív-CT-vizsgálat a koronáriszklerózison túl (20')

15.10 Dr. Kis Éva: Multimodális képzés szerepe a gyermekgyógyászatban (20')

15.30 Kerekasztal-megbeszélés és vita (15')

15.45 Zárzó: Dr. Fontos Géza felnőttellátásért felelős orvosigazgató (10')

15.55 Állófogadás

2024. november 9.

9.00–16.00: Élő invazív kardiológiai esetbemutatók

A Concor márkacsalád Magyarországon a legnagyobb DOT értékben eladott termék a C07AB Szelektív béta-receptor blokkolók piacán, 2024 márciust megelőző egy évben.¹



Hipertóniás betegeknek 80/perc feletti nyugalmi pulzusszám esetén **BÉTA BLOKKOLÓ HASZNÁLATA JAVASOLT** már kezdő terápia részeként az új ESH ajánlás szerint!²



- Erőteljes hatást gyakorol mind a pulzusszámcsökkentésre, mind a vérnyomáscsökkentésre
- Magas β 1-adrenergreceptor szelektivitás^{3,4}
- Súlyos veseelégtelenségben, súlyos májfunkció-zavarban is alkalmazható 10mg/nap maximális dózisig⁵

1. Forrás: IQVIA FULL WHS adatbázis, MAT 03/2024 adatok Sellin DOT (Days Of Treatment).

2. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, Journal of Hypertension 2023, 41:000–000

3. Egan BM, J Clin Hypertens, 2005;7 (7):409-16.

4. Deary AJ, et al. J.Hypertens. 2002;20(4):771-777.3.

5. Alkalmazási előírás

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

A hatályos alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (a továbbiakban: NNGYK | www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis) vagy az Európai Gyógyszerügynökség (www.ema.europa.eu) honlapokon. NNGYK honlapon keresztül történő elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu > Adatbázisok, nyilvántartások > Gyógyszer-adatbázis > Szabadszavas keresés rubrikában a gyógyszer márkanevének megadása > Keresés indítása gomb > Kiszereles, hatáserősség kiválasztása listából > Termék oldalának betöltése kék nyíl segítségével > Alkalmazási előírás megnyitása SPC gombbal.

A Concor® és a Concor® COR a NEAK által nem finanszírozott készítmény.



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, amelynek 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, belgyógyászati angiológia, csecsemő- és gyermekkardiológia, endokrinológia és anyagcsere-betegségek, foglalkozás-orvostan (üzemorvostan), geriátria, háziorvostan, kardiológia, orvos (szakirányú szakképesítés nélkül), orvosi rehabilitáció (kardiológia), neurológia, sportorvostan. A kreditpontok minden más esetben szabadon választható elméleti pontként vehetők figyelembe.

A teszt megoldása kizárólag online formában történhet.

Ha 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 regisztráció után 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: 2024. 12. 31.

KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZAT A MENOPAUZÁBAN LÉVŐ NŐKNÉL –
BÁLINT ALEXANDRA

1. A menopauza milyen módon növeli meg a kardiovaszkuláris rizikót?

A: Az aterogén lipid shift hatására magasabb lesz az összcholeszterin-, triglicerid- és LDL-C- szint, valamint csökken a HDL-C-szint.

B: Az epikardiális és a parakardiális zsírszövet növekedésével jár együtt, amelyek a koszorúér-betegség két új kockázati tényezője.

C: A megnövekedett visceralis zsírszövet, a csökkenő izomtömeg, az inaktivitás fokozódása és az aterogén lipid shift hatására.

D: Mindegyik igaz.

2. A menopauzális hormonterápia (MHT) hatásai közül melyik állítás hamis?

A: Nem ajánlott a szív-ér rendszeri betegségek primer és szekunder prevenciójára.

B: Alkalmazásuk javasolt ismert CV betegséggel kezelt vagy magas CV kockázatú nők esetében.

C: Fokozott óvatossággal, válogatott esetekben alkalmazhatóak, pl. DM, nem kezelt hipertónia, immobilitás, bizonyos autoimmun betegségek (SLE, RA) esetén.

D: Alacsony CV kockázatú nőknek, ha a menopauza 5 éven belül kezdődött, az MHT alkalmazható a fellépő tünetek enyhítésére 65 éves korig.

3. Melyik nem tartozik a 2021-es európai prevenció ajánlás főbb szempontjai közé?

A: Ugyanolyan arányban érdemes növényi és állati eredetű étrendet folytatni.

B: Mediterrán típusú vagy ahhoz hasonló étrend folytatása javasolt.

C: Javasolt a sóbevitel csökkentése a magas vérnyomás elkerülése érdekében.

D: Az aerob testmozgás mellett rezisztenciaterápiát alkalmazása is javasolt.

TIAZID ÉS KACSDIURETIKUMOK KOMBINÁLT ALKALMAZÁSA AKUT SZÍVELÉGTÉLÉSGBEN – FEKETE KRISZTINA

4. Milyen mellékhatástól nem kell tartani a tiazidok és kacsdiuretikumok kombinációjának alkalmazásakor?

A: Hypokalaemia. **B:** Hypernatraemia. **C:** A GFR csökkenése.

5. Milyen hatása igazolódott a furosemid mellett alkalmazott hidroklorotiazidnak a CLOROTIC-vizsgálatban?

A: Fokozta az ürített vizelet mennyiségét.

B: Csökkentette a mortalitást.

C: Javította a betegek tüneteit.

6. Az alábbiak közül mi vezethet diuretikumrezisztencia kialakulásához?

A: RAAS-gátlás. **B:** Diuretikumok kombinált alkalmazása.

C: Veseelégtelenség.

KARDIORENÁLIS-METABOLIKUS SZINDRÓMA – ÖNÁLLÓ KLINIKAI KÓRKÉP? – KÉKES EDE

7. Mekkora a kardiovaszkuláris (CV) kockázat, ha a GFR 30–34 ml/perc/1,73 m² között van, és az albuminúria A1 kategóriájú?

A: Kis CV kockázat.

B: Mérsékelten megnövekedett CV kockázat.

C: Nagy CV kockázat.

8. Arnold és munkatársai szerint (25) a CRMS-ben előforduló betegségek közül a hipertónia előfordulása (kor szerinti illesztéssel) hány százalékos átlagos előfordulást mutat?

A: 83,0%. **B:** 63,0%. **C:** 53,0%.

9. Mennyi a diabétesz-kardiorenális (DCR) spektrum egyes összetevőinek nagysága a teljes populáció százalékában 65–75 éves, 75–85 éves és 85 év feletti életkorban?

A: 44,4%, 60,5%, 72,9%. **B:** 34,4%, 50,5%, 62,9%.

C: 24,4%, 60,5%, 52,9%.

MIKROVASZKULÁRIS KORONÁRIADISZFUNKCIÓ. A NONOBSZTRUKTÍV KORONÁRIABETEGSÉGEK DIAGNOSZTIKÁJA, TERÁPIÁJA – SZAUDER IPOLY

10. Melyik igaz a mikrovaszkuláris diszfunkció (CMD) koronáriabetegségre?

A: Jól ismert és kezelt kórkép. **B:** Enyhe és jóindulatú kórkép.

C: Koronarográfia során mindig invazív indexek mérése-értékelése történik.

D: Nem történnek megfelelő számú, CMD irányú invazív és noninvazív vizsgálatok.

11. Melyik igaz a mikrovaszkuláris diszfunkció (angina) diagnosztikus kritériumai tekintetében?

A: Miokardiális iszkémiára utaló tünetek.

B: Miokardiális iszkémia EKG-val vagy funkcionális képalkotó vizsgálatokkal.

C: Koronarográfiával: <50%-os stenosis; FFR >0,80; CFR >2,0.

12. Melyik válasz nem igaz az elsődleges stabil mikrovaszkuláris koronáriadiszfunkció, angina komplex kezelése tekintetében?

A: A rizikófaktorok kezelése szükséges.

B: Elsőként javasoltak az obstruktív betegségben adott, „hagyományos” antiiszkémiás szerek.

C: Mindig hatékonyak a „hagyományos” antiiszkémiás kezelések.

D: Ha a hagyományos szerek nem hatékonyak, akkor a következők adandók: alfa-receptor-blokkolók, xantinok, nicorandil, ranolazin, ösztrogének, L-arginin, imipramin, szedatívumok.

Rövidített útmutató a Cardiologia Hungarica szerzői számára

A lapról

A Cardiologia Hungarica a Magyar Kardiológus Társaság hivatalos lapja magyar és angol nyelven.

Fő célkitűzései:

- Magas színvonalú kardiológiai témájú eredeti klinikai és experimentális kéziratok közzlése.
- A kardiológusok szakmai továbbképzésének segítése összefoglaló jelladszegű közleményekkel.
- Szakmai útmutatók, irányelvek közzlése.
- A belgyógyászok és a háziorvosok kardiológiai ismereteinek bővítése.
- Kardiológia témájú tudományos értekezések rövid összefoglalóinak közzlése.

- Magyar kardiológiai kongresszusok legjobb előadásainak, illetve posztereinek bemutatása.
- Fórum: magyarországi aktualitások.
- Levelek a szerkesztőhöz.
- Kongresszusi beszámolók.
- Interjú, könyvismertetés.

Szerkesztőség:

Szerkesztőség címe: Promenade Medical Communications, 1037 Budapest, Montevideo u. 7.
Főszerkesztő: Prof. dr. Kiss Róbert Gábor
E-mail: cardhung.editor@promenade.hu

A kéziratok a neweditor.olo.hu weboldalon keresztül küldhetők be.

1. TÁBLÁZAT. A közlemények fajtái és formai követelményei

	Összterjedelelem (szövegtörzs+irodalom)	Absztrakt	Szövegtörzs	Irodalomjegyzék (DOI számmal)	Táblázatok és ábrák	Kulcsszavak	Tesztkérdések
<i>Eredeti közlemény</i>	Min. 12 000 Max. 20 000 karakter	Max. 2000 kar. 1. Célkitűzés 2. Betegek és módszerek 3. Eredmények 4. Következtetések	1. Bevezetés 2. Betegek és módszerek 3. Eredmények 4. Megbeszélés	Max. 40	Max. 5	5	–
<i>Esetismertetés</i>	Max. 5000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	1. Bevezetés 2. Esetismertetés 3. Megbeszélés	Max. 10	Max. 5	5	–
<i>Kardiológia képekben</i>	Max. 3000 karakter	–	–	Max. 5	Max. 5	5	–
<i>Összefoglaló közlemény</i>	Max. 25000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	Előírt szerkezet nélkül	Max. 60	Max. 5	5	Szükséges
<i>Gyakorlati kardiológia</i>	Max. 15000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	Előírt szerkezet nélkül	Max. 10	Max. 5	5	Szükséges
<i>Szakmai útmutató</i>	Max. 20000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	Előírt szerkezet nélkül	Max. 20	Max. 5	5	Szükséges
<i>Bizonyítékokon alapuló orvoslás</i>	Max. 15000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	Előírt szerkezet nélkül	Max. 20	Max. 4	5	Szükséges
<i>Fórum</i>	Max. 10000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	Előírt szerkezet nélkül	Max. 10	Max. 4	–	–
<i>Levelek a szerkesztőhöz</i>	Max. 5000 karakter	Opcionális	Előírt szerkezet nélkül	Max. 10	Max. 2	5	–
<i>Kongresszusi beszámolók</i>	Max. 5000 karakter	Opcionális	Előírt szerkezet nélkül	–	Max. 4	–	–
<i>Interjú, könyvismertetés</i>	Max. 5000 karakter	Opcionális	Előírt szerkezet nélkül	Max. 10	Max. 4	–	–

Rövidített útmutató a Cardiologia Hungarica szerzői számára

A lapról

A Cardiologia Hungarica a Magyar Kardiológus Társaság hivatalos lapja magyar és angol nyelven.

Fő célkitűzései:

- Magas színvonalú kardiológiai témájú eredeti klinikai és experimentális kéziratok közzlése.
- A kardiológusok szakmai továbbképzésének segítése összefoglaló jellegű közleményekkel.
- Szakmai útmutatók, irányelvek közzlése.
- A belgyógyászok és a háziorvosok kardiológiai ismereteinek bővítése.

- Kardiológia témájú tudományos értekezések rövid összefoglalóinak közzlése.
- Magyar kardiológiai kongresszusok legjobb előadásainak illetve posztereinek bemutatása.
- Fórum: magyarországi aktualitások.
- Levelek a szerkesztőhöz.
- Kongresszusi beszámolók.
- Interjú/Könyvismertetés.

Szerkesztőség címe:

Promenade Medical Communications,
1037 Budapest, Montevideo u. 7.
E-mail: cardhung.editor@promenade.hu

1. TÁBLÁZAT. A közlemények fajtái és formai követelményei

	Összterjedele (szöveg- törzs+irodalom)	Absztrakt	Szövegtörzs	Irodalom- jegyzék (DOI számmal)	Táblázatok és ábrák	Kulcs- szavak	Teszt- kérdések
Eredeti közlemény	Min. 12.000 Max. 20.000 karakter	Max. 2000 kar. 1. Célkitűzés 2. Betegek és módszerek 3. Eredmények 4. Következtetések	1. Bevezetés 2. Betegek és módszerek 3. Eredmények 4. Megbeszélés	Max. 40	Max. 5	5	–
Esetismertetés	Max. 5000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	1. Bevezetés 2. Esetismertetés 3. Megbeszélés	Max. 10	Max. 5	5	–
Kardiológia képekben	Max. 3000 karakter	–	–	Max. 5	Max. 5	5	–
Összefoglaló közlemény	Max. 25000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	Előírt szerkezet nélkül	Max. 60	Max. 5	5	Szükséges
Gyakorlati kardiológia	Max. 15000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	Előírt szerkezet nélkül	Max. 10	Max. 5	5	Szükséges
Szakmai útmutató	Max. 20000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	Előírt szerkezet nélkül	Max. 20	Max. 5	5	Szükséges
Bizonyítékokon alapuló orvoslás	Max. 15000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	Előírt szerkezet nélkül	Max. 20	Max. 4	5	Szükséges
Fórum	Max. 10000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	Előírt szerkezet nélkül	Max. 10	Max. 4	–	–
Levelek a szerkesztőhöz	Max. 5000 karakter	Opcionális	Előírt szerkezet nélkül	Max. 10	Max. 2	5	–
Kongresszusi beszámolók	Max. 5000 karakter	Opcionális	Előírt szerkezet nélkül	–	Max. 4	–	–
Interjú/ Könyvismertetés	Max. 5000 karakter	Opcionális	Előírt szerkezet nélkül	Max. 10	Max. 4	–	–

1. A kéziratok tagolása

1.1. Alapadatok (cím, szerzők, elérhetőség)

A dolgozat tömör címe magyar és angol nyelven (maximum 100 karakter szünetekkel együtt, rövidítés nélkül). A szerzők teljes neve és beosztása (egyetemi doktori fokozat esetén a név utáni dr. jelzéssel). Munkahely (az intézet és osztály elnevezése, a település neve). A levelező szerző címe, telefon- és faxszáma, e-mail címe.

1.2. Absztrakt

A dolgozat legfontosabb megállapításait és a munka számszerű eredményeit tartalmazza. Ne tartalmazzon rövidítéseket! Eredeti közleménynél Max. 2000 karakter, egyéb közleménynél max. 1700 szó magyar és angol nyelven. Külön-külön a számokra fenntartott ablakba kell bemásolni. Közlemények típusa szerinti tagolást lásd a táblázatban!

1.1.1 Kulcsszavak

Magyar és angol nyelven. A kulcsszavak száma legfeljebb 5 lehet.

1.1.2 Szövegtörzs

Eredeti közlemény: összesen max 20.000 karakter lehet.

- **Bevezetés:** Az előzmények rövid összefoglalását tartalmazza, a hosszú történelmi leírásokat mellőzni kell. Meg kell fogalmazni a vizsgálat célját, jelentőségét és a konkrét kérdésfelvetést. A bevezetésben csak a legfontosabb irodalmi hivatkozásokat kell megemlíteni.

- **Betegek és módszerek:** A felhasznált módszerek és betegcsoportok pontos leírása mellett törekedni kell a tömör, lényegre törő fogalmazásra! Pontosan meg kell adni az alkalmazott berendezések típusát és anyagok nevét, gyártóját! Gyógyszereknél a generikus név használata indokolt. A statisztikai módszereket olyan részletesen kell leírni, hogy a hozzáértő olvasó a vizsgálat tervezését és kivitelezését, továbbá az eredményeket meg tudja ítélni. Ha a tanulmány megtervezéséhez és a statisztikai módszerekhez standard munkát vettek alapul, a részletes leírás helyett elég arra az irodalomban hivatkozni. Állatkísérleteknél meg kell adni az állatok pontos identifikációját, gyógyszerek alkalmazásánál az adagot. Klinikai vizsgálatokban a betegcsoportot jellemző statisztikai adatokat (nem, életkor) és a válogatás módszerét is le kell írni! Embereket érintő kutatási eredmények közlésekor a kéziratban elegendő az etikai engedély kiállítójának és az engedély számának a feltüntetése, azonban az etikai bizottság jóváhagyó írásos engedélyét csatolni kell!

- **Eredmények:** A tanulmány fő eredményeit kell leírni! Statisztikai feldolgozás esetén a szignifikancia szintjét és lehetőleg a konfidencia intervallumokat is kérjük megadni!

- **Megbeszélés, következtetések:** Az eredmények lehetséges magyarázatát és az irodalmi adatokkal történő összevetését kell megadni! Feltétlenül ki kell térni a célkitűzés és az eredmények kapcsolatára! Szükséges az eredmények klinikai relevanciájának tisztázása is. Kerülni kell a tudományosan még nem megalapozott feltevézéseket, de ugyanakkor jelezni kell a felvetődő, további feldolgozást kívánó kérdéseket, főleg azokban az esetekben, amikor a klinikai alkalmazhatóság eldöntése a tét.

Egyéb közleménytípusok: lásd a táblázatban.

1.1.3. Támogatók, köszönetnyilvánítás: opcionális

1.1.4. IRODALOMJEGYZÉK

Az irodalomjegyzékben csak azok a publikációk szerepelhetnek, amelyekre a szövegben hivatkozás történik. Csak publikált adatokra lehet hivatkozni. Kivétel a közlésre elfogadott cikk, amelyet jelezni kell. A hivatkozásokat a szövegben, táblázatokban, ábramagyarázatokban, a hivatkozás sorrendjében kell számozni. A számozást zárójelben, arab számokkal kell jelölni úgy, hogy a mondat végi írásjeleken belülrre kerüljenek, pl.: (1). Az irodalomjegyzéket ennek megfelelően kell rendezni (nem betűrendi sorrendben). Az első három szerző (szerkesztő) nevét kérjük feltüntetni, a többi név helyére et al./és munkatársai rövidítés kerüljön. A citátumok formázása az alábbi példákat alapul véve a Vancouveri Megállapodás („Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals”) szerint történjen. Kérjük a hivatkozott irodalom doi azonosítójának megadását.

Folyóiratcikk szerepeltetése az irodalomjegyzékben:

- Szerző(k), dolgozócím, folyóirat neve, év, kötet, oldal-szám.

Példa: Vega KJ, Krevski B Heart transplantation. Ann Intern Med 1996; 124: 980–983. DOI:.....

példa több mint három szerző esetén: Parkin DM, Clayton D, Black RJ, et al. Childhood leukaemia. Br J Cancer 1996; 73: 1006–1012. DOI:.....

Könyv szerepeltetésére az irodalomjegyzékben:

- Szerző(k), könyvcím, kiadás száma, helye, kiadó, évszám.

Példa: Ringsven MK, Bond D. Gerontology. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Könyvrészlet szerepeltetésére az irodalomjegyzékben:

- Szerző(k), könyvrészlet címe, szerkesztők neve, könyvcím, kiadás száma, helye, kiadó, évszám, oldal-szám.

Példa: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465–478.

Internet alapú hivatkozás:

Példa: <http://cardiologiahungarica.hu/>



Tisztelt Orvoscolléga!

A lapunk hasábjain zajló akkreditált továbbképző tanfolyamunk aktuálisan 2 lapszám szakmai anyagára épül, vagyis 2 modulból áll. A továbbképzés szabadon választható kategóriába tartozó távoktatás, amelynek sikeres teljesítése esetén összesen 8 kreditpont szerezhető. Minden lapszámban, vagyis modulonként 12 tesztkérdés található, ezek 75%-ának helyes megválaszolásáért részpontszám jár a következők szerint: 1 modul teljesítése esetén 4 kreditpont, 2 modul teljesítése esetén 8 kreditpont.

A tanfolyamon megszerzett kreditpontok a következő szakvizsgák esetén szakma szerinti pontként kerülnek elszámolásra: belgyógyászat, belgyógyászati angiológia, csecsemő- és gyermekkardiológia, diabetológia, endokrinológia és anyagcsere-betegségek, foglalkozás-orvostan (üzemorvostan), geriátria, háziorvostan, kardiológia, orvos (szakirányú szakképesítés nélkül), orvosi rehabilitáció (kardiológia), orvosi rehabilitáció (belgyógyászat), neurológia, sportorvostan, szívsebészet. 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 kreditpontos 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.

Beküldési határidő: 2024. 06. 30.

„AGYFÉNYESÍTÉS” VAGY EVIDENCIÁK NÉLKÜLI GYÓGYSZERABÚZUS? A PIRACETÁM ALKALMAZÁSA MAGYARORSZÁGON – ÉRSZEGI ANDRÁS

1. Igaz-e, hogy a piracetám megfelelő választás enyhe kognitív zavar/demencia tüneti kezelésére?

A: Igaz. B: Hamis.

2. Melyik nootropikum NEM javasolt enyhe kognitív zavar/demencia kezelésére?

A: Nicergolin. B: Piracetám. C: EGb761 (Ginkgo biloba).

3. Milyen indikációban bizonyított a piracetám hatásossága?

A: Enyhe kognitív zavar/demencia. B: Stroke utáni afázia.
C: Sarlósejtes vazookklúziós krízis profilaxisa. D: Corticalis myoclonus.

A BAL TAWARA-SZÁR-TERÜLET INGERLÉSE ÁLTAL OPTIMALIZÁLT KARDIÁLIS RESZINKRONIZÁCIÓ – A JÓNÁL IS JOBBAT ÍGÉR? – EZER PÉTER

4. A Heart Rhythm Society (HRS) 2023-as ajánlása alapján várhatóan magas (>40%) kamrai ingerlési arány és 36-50% közötti bal kamrai ejekciós frakció esetén a vezetőrendszert ingerlő (CSP) végző pacemaker beültetésének indikációs erőssége megegyezik a konvencionális biventriculáris CRT-készülékek beültetésének indikációs erősségével. Ebben a betegcsoportban milyen az ajánlás erőssége?

A: I. erősségű indikáció. B: II/A erősségű indikáció.
C: II/B erősségű indikáció.

5. Melyik ingerlési technika tartozik a bal Tawara-szár területi ingerlés (LBBAP) csoportjába?

A: A bal Tawara-szár szelektív ingerlése.
B: A bal kamrai szubendokardiális szeptális myocardium (LVS) ingerlése.
C: A bal posterior fasciculus nonszelektív ingerlése.
D: A+C válasz helyes. E: A+B+C válasz helyes.

6. Igaz-e, hogy a bal Tawara-szár-terület ingerlése által optimalizált CRT (LOT CRT) lehetőséget adhat a nagyobb arányú QRS-redukcióra és potenciálisan jelentősebb bal kamrai reverz remodeláció elérésére még előrehaladott intraventrikuláris vezetési zavarban is, szisztolés szívelégtelenség esetén a konvencionális biventriculáris CRT-hez viszonyítva?

A: Igaz. B: Hamis.

PULSED FIELD ABLATION – ELEKTROPORÁCIÓ – FERENCZ ARNOLD BÉLA

7. Mi a PFA előnye a termikus energiát használó ablációs eljárásokkal szemben?

A: Szívizom-szelektivitás. B: Propofol-narkózis szükségessége.

C: Magasabb költség.

D: Rövid távú tapasztalat, magasabb szövődmenyrata.

8. Melyik vizsgálatban hasonlították össze a PFA-t a termikus energiát használó ablációs eljárásokkal?

A: ADVENT-vizsgálat. B: IMPULSE-vizsgálat.
C: INSPIRE-vizsgálat. D: PULSED AF-vizsgálat.
E: MANIFEST PF-vizsgálat.

A JELENTŐS MÉRTÉKŰ, HOSSZÚ TÁVÚ LIPIDCSÖKKENTÉS BIZTONSÁGA. FÓKUSZBAN AZ INCLISIRAN, BRAUNWALD VÍZIJÁVAL – MÁRK LÁSZLÓ

9. Hány százalékos kardiovaszkuláris eseménycsökkenés esik 1 mmol/l LDL-C-szint-csökkenésre a CTTC metaanalízis 21 vizsgálatában, és mennyi a veleszületetten alacsonyabb LDL-C-szinttel járó genetikai mutációk esetén?

A: 5% és 10,4%. B: 22% és 54,5%.
C: 18% és 54,5%. D: 54,5% és 22%.

10. Mire alapozza Braunwald azt a vízióját, hogy 30 évvel meg lehetne nyújtani az ISZB-mentes életet?

A: Hogy ne legyen dohányzás, legyen céltérken a vérnyomás és a koleszterinszint.
B: Hogy a maximálisan elérhető 120 évből egészséges élettel még 30-at nyerhetünk.
C: Hogy ha mindenkinek levinnénk 30 éves korától kb. 50%-kal az LDL-C-szintjét, 30 évvel később lenne jelentős ateroszklerózis.
D: Hogy az LDL-C-céltérket 30 éves kortól mindenkinek kötelező lenne elérni, így 30 évvel tovább élne.

11. Melyik NEM jellemző az inclisiranra?

A: A második adagot az első után 3 hónappal kell adni, utána 6 havonta.
B: 6 havonta kell beadni a hűtőben tárolt injekciókat.
C: Az LDL-C-szintet 45-50%-kal viszi le.
D: Placebóval összehasonlítva nincs különbség a kezeléssel összefüggő nemkívánatos hatások gyakorisága között.

12. Mi NEM szerepel a 2022-ben megjelent európai szakértői állásfoglalásban az igen nagy kockázatú betegek elsővonalbeli lipidcsökkentéséről?

A: Igen nagy kockázatban nagy dózisu statin + ezetimib az elsővonalbeli terápia.
B: Ha a statin + ezetimib nem elég a legalább 50%-os LDL-C-csökkentéshez és az 1,4 mmol/l eléréséhez, akkor PCSK9-gátló adása szükséges.
C: Extrém nagy kockázatban már első vonalban nagy dózisu statin + ezetimib + PCSK9-gátló az elsővonalbeli terápia.
D: Extrém nagy kockázatban már első vonalban nagy dózisu statin + ezetimib + PCSK9-gátló + bempedonsav a terápia.

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

- összefoglaló közlemények, szakkikkek,
- hazai és kongresszusi beszámoló, videók,
- videointerjúk belföldi és külföldi szaktekinetelyekkel,
- videotudósítások belföldi és külföldi kongresszusokról,
- szakmai hírek, aktuális események

www.kardiologiaonline.hu

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

- összefoglaló közlemények, szakkikkek,
- hazai és kongresszusi beszámoló, videók,
- videointerjúk belföldi és külföldi szaktekinetelyekkel,
- videotudósítások belföldi és külföldi kongresszusokról,
- szakmai hírek, aktuális események

www.hipertonia.olo.hu

