



Cardiologia Hungarica

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

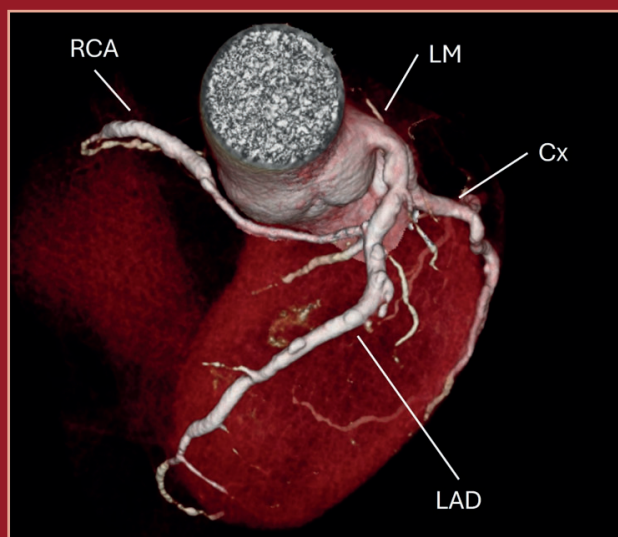
2024. 54. évfolyam, 6. szám / 2024, Volume 54, Issue 6

cardiologia.hungarica.eu

437 A EuroHeart program első eredményei
First results of the EuroHeart program

457 Előrehaladott csökkent ejekciós frakciójú
szívelégtelenség fiatalokban: meddig várhatunk?
Advanced heart failure with reduced ejection fraction
at a young age: how long can we wait?

491 A transtiretin-amyloidosis specifikus terápia
lehetőségei
Specific therapeutic options for transthyretin
amyloidosis



Alapította/Founded by: Ghyczy 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 Családorvosi Intézet, Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Centrum, 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, Kardiológiai Centrum, 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)
Lupkovich Géza dr. PhD (Zala Megyei Szt. Rafael Kórház, Zalaegerszeg)
Maurovich-Horvat Pál dr. PhD, DSc, MPH, FSCCT, FESC (SE, Orvosi Képzőközpont, 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, Kardiológiai Centrum, Szeged)
Radovits Tamás prof. dr. PhD, med. habil., FESC (SE, VSZÉK, Budapest)
Ruzsa Zoltán dr. PhD, med. habil., FESC (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Centrum, Szeged)
Sághy László dr. PhD (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Centrum, Szeged)
Szili-Török Tamás dr. PhD, med. habil. (SZTE Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Centrum, Szeged)
Székely László dr. PhD, MSc (Észak-pesti Centrumkórház, Szív-, Ér-, és Mellkassebészeti Osztály, Szívsebészet, Honvédkórház, Budapest)
Szűcsboros Tamás dr. (SZTE, Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Centrum, 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, Kardiológiai Centrum, 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 Stojić-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, FHRS, 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
Álelnökök/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 (Videk/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 Youth Committee: Takács Hedvig dr. PhD
Határon Túli Magyar Kardiológusok Szekciójának Elnöke/President 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: Hartvánszky 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 Képzőközpont 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 Kiadói Csoport tagja.
Lapigazgató/General manager: Veress Pálma
1037 Budapest, Montevideo u. 7.
Postacím/Post address: 1300 Budapest, Pf. 176
E-mail: recepcio@promenade.hu
Salesmanager: Jenován Zsuzsanna,
jenovan.zsuzsanna@promenade.hu, +36-70 600-0821
Tördelőszerkesztő/Layout editor: Kónya Erika, konya.erika@promenade.hu
Nyomás/Press: Pharma Press Nyomdaipari Kft.
Felelős vezető/Publisher: Varga Szilárd
Megjelenés: kéthavonta, 3000 példányban.
Terjesztés/Published: a Magyar Kardiológusok Társasága tagjai címlista alapján, az érdeklődő belgyógyászok, ér- és szívsebészek, háziorvosok ingyenes regisztrációt követően postai úton megkapják.
Előfizetési díj/Individual subscription fee: 16 800 Ft/év
Frequency: four regular issues per year. Circulation: 3000.
Free for members of the Hungarian Society of Cardiology, and after free registration for interested Hungarian internists, cardiac surgeons, general practitioners.
A szerkesztőség és a kiadó csak a számozott oldalak tartalmáért vállal felelősséget. / Editorial and Publishing office bear the responsibility of the contents only of the numbered pages.
©2024 Rosegger Kft. Minden jog fenntartva. All rights reserved.
HU ISSN 0133-5596

Bevezető Introduction	432	2024 Kiss Róbert Gábor	
Összefoglaló közlemény Review article	434	A EuroHeart program első eredményei First results of the EuroHeart program Jánosi András, Járai Zoltán	
Eset-ismertetések Case reports	439	A karcinoid, amely nem válogat – a preoperatív echokardiográfia szerepe karcinoid szívbetegségben The carcinoid that doesn't select – the role of preoperative echocardiography in carcinoid heart disease Papp Emese, Dénes Mónika, Zádori Anita, Takó Katalin, Tóth Miklós, Tőke Judit, Szolnoky Jenő, Rácz Réka, Andréka Péter	
	444	Többszörös pitvari septumdefektus transzkatóteres zárása felnőttkorban Swiss Cheese-Like Atrial Septal Defect – Percutaneous Closure in Adulthood Kecskeméti Dorottya, Vértesaljai Márton, Bálint Olga Hajnalka, Ablonczy László	
	449	Bal elülső leszállóágból eredő jobb koszorúér, avagy kettős lokalizációjú STEMI egy csavarral Right coronary artery originating from the left anterior descending artery, or double localized STEMI with a twist: case report Gergely Gábor, Szabó Zsolt István, Körömi Zsolt, Petrov Csaba	
	454	Heart failure in paediatric Crohn's disease patient – extraintestinal manifestation, concomitant disease or iatrogenic effect? Szívelégtelenség gyermek-Crohn-betegségben – extraintesztinális megnyilvánulás, kísérőbetegség vagy iatrogén hatás? Snehl Swaraj, Erzsébet Szakos, László Ablonczy, Csaba Vilmányi, Ádám Goschler, Áron Cseh	
	457	Előrehaladott csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség fiatalokban: meddig várhatunk? Advanced heart failure with reduced ejection fraction at a young age: how long can we wait? Ráduly Arnold Péter, Pólik Zsófia, Balogh Ágnes, Balogh László, Medvés-Vácz Kriszti, Rácz Ágnes, Kracsó Bertalan, Csanádi Zoltán, Borbély Attila	
Eredeti közlemény Original article	461	Nemi különbségek és hasonlóságok a bal kamra fokozott nyomásterhelésének megszüntetését követő molekuláris, strukturális és funkcionális változásokban aortaszűkített patkányokban Sex similarities and differences in the reverse and anti-remodeling effect of pressure unloading therapy in a rat model of aortic banding and debanding Bálint Tímea, Ruppert Mihály, Barta Bálint András, Korkmaz-Icöz Sevil, Loganathan Sivakkanan, Oláh Attila, Sayour Alex Ali, Benke Kálmán, Nagy Dávid, Karck Matthias, Schilling Oliver, Merkely Béla, Szabó Gábor, Radovits Tamás	
Eset-ismertetések Case reports	479	A phenylketonuria kardiális manifesztációja felnőttkorban Cardiac manifestation of phenylketonuria in adulthood Homródi Péter, Tóth-Zsámboki Emese, Kiss Róbert Gábor, Lovász Orsolya, Duray Gábor Zoltán	
	486	Dressler-De Winter-jel: egy önálló EKG-entitás, vagy egy mozaikdarab az akut koronáriszindrómában? Dressler-de Winter sign: an independent ECG entity, or a mosaic in the palette of acute coronary syndromes Tomcsányi János	
Összefoglaló közlemény Review article	491	A transtiretin-amyloidosis specifikus terápiás lehetőségei Specific therapeutic options for transthyretin amyloidosis Pozsonyi Zoltán	

2024

Kedves Olvasók, kedves Kollégák!

Főszerkesztői csapongást és morfondírozást fognak olvasni, különösebb struktúra vagy fókusz nélkül, arról, ami az említett illető eszébe jutott, foglalkoztatta az idén.

Mindenképpen előre kívánczik az a kis öröm, amelyről a közelmúltban a European Heart Journalban olvashattunk: Magyarország volt az egyetlen ország a kontinensen, ahol a pitvarfibrillációhoz köthető halálozás az elmúlt másfél évtizedben javult, míg az összes többi országban romlott (1). Hasonló értelmű közlés már hazai szerzők tollából is olvasható volt 2021-ben (2). Az, hogy romlik a pitvarfibrillációhoz köthető halálozás, jól látható világtendencia, amely a társadalmak elöregedéséből természetesen fakad. A pitvarfibrilláció korfüggő, a prognózist rontja. Hogy mi lehetett az oka, hogy hazánk egy üdítő zöld szigetként emelkedett ki? Nos a sikernek sok gazdája van. Az elektrofiziológusok a remekül haladó ablációknak, a noninvazívok a ritmuszavar felé megnyíló nagyobb odafigyelésnek, awarenessnek, a trombokardiológusok a jobb szerekeknek, az egészséggazdászok a nyiladozó DOAC-finanszírozásnak tulajdonítanak a sikert (feltéve, hogy olvasták az eredményt) (3). Luciferi főszerkesztőjük pedig annak, hogy egy acenokumarolország voltunk és vagyunk, ahonnan könnyebb javulást kimutatni DOAC-ra váltással, mivel az acenokumarol folyamatos hatékonysága vélhetően gyengébb még a warfarinénál is. A lényeg, hogy most jó lóra tettünk, értelmesen költöttünk el pénzeket.

Az egyik legizgalmasabb téma a kardiovaszkuláris betegségek és a gyulladás kapcsolata, befolyásolása. Amint azt a krónikus koronáriszindróma egyébként is remekbe szabott, 2024-es európai ajánlásában is olvashatták, az általános gyulladáscsökkentőnek tartott colchicin bekerült a javasoltak közé. Azonban legújabbban a CLEAR SYNERGY-vizsgálat hároméves követéséből kiderült, hogy infarktus után hatása nincs (4). Mármint a colchicinnek nincs, mivel magának a gyulladásnak igenis súlyos hatása és következménye van, amint azt legújabbban 84 ezer svéd 14 éven át tartó követése igazolta (5). Stockholmi, ASCVD-ben szenvedő betegek között a 2 mg/l feletti CRP-vel rendelkezők prognózisa szignifikánsan rosszabb volt, a halálozás, a major események, a szívelégtelenség külön-külön is gyakrabban fordult elő köztük, az egészségügy terhelése is nagyobb volt az esetükben. Ezt a szubklinikus gyulladást nehéz megfogni, megérteni, hiszen multifaktoriális. Maga a kiterjedt ateroszklerózis is egy gyulladás, kibocsátott citokinekkal. De jól tudjuk, hogy a do-

hányzás, a visceralis obesitas is fontos tényezője a jelenségnek. Egy kardiológus agyába nehezen férközik be a clonalis haematopoesis jelensége, pedig ennek a szerzett jelenségnek ugyan néminemű hematológiai malignitás is tulajdonítható, de a kapcsolat az ateroszklerózis, az atherotrombózis, a szívelégtelenség, illetve a dilatatív cardiomyopathiák kifejlődése terén eklatáns, és a szisztémás gyulladás egyik forrása is lehet (6). Tudjuk, hogy a statinok, a bempedonsav csökkentik a CRP-t, talán a PCSK9-gátlók esetén is látunk ilyen indirekt hatást. A canakinumab a gyulladás és az ASCVD-események közti összefüggést elegánsan igazolta a CANTOS-tanulmányban. De igazán specifikus szerünk erre a jelenségre még nincs. Ide köthető azonban az ASCVD-nek a számos inkretinanalóggal kiderülő kockázatsökkentése. Egy olyan szer, pl. a tirzepatid esetében, amely a test zsírszövet tartalmát mintegy 40%-kal tudja csökkenteni, várható a gyulladásos citokinfuvarral csökkentése is. Stay tuned, mondaná egy amerikai.

Egy igazán izgalmas és drámai fejleményeket mutató téma a XI. faktor gátlása. A véralvadási kaszkád egy olyan pontja ez, amely a haemostasishoz igazából nem létszükséglet. A vérzés többé-kevésbé eláll a XI. faktor aktivációjával, illetve a nélkül is, amint a hiány hordozói mutatják. Azonban a thrombus kevésbé stabil, értelemszerűen kevésbé okklúzív a jelenléte hiányában. Valószínűleg csak nagyon kevéske aktivált XI. faktor szükséges a definitív thrombusstabilizációhoz. Izgalmas reménysugár lehet, lehetne ez, hiszen a haemostasis és a trombózis esetleg szétkapcsolható ezen a ponton. Erre eddig sohasem volt példa, a vérzés és a véralvadásgátlás kézen fogva jártak mindig. Kezdeti sikerek és egy óriási kudarc szegélyezik ezt a fejlesztést. Egy monoklonális antitest, az abelacimab, amely a nem aktivált és aktivált XI. faktort egyaránt gátolja, eredményesnek tűnik havi egyszeri (!) sc. adagolásban. Egy kis molekulájú orális szer, a milvexian – amely az aktivált XI. faktort gátolja – is kezdeti pozitív eredményeket mutat. Ezeket a szereket a trombóziskutatás alapmodellje, a térdprotézis-beültetés kapcsán próbálták ki, és igazolták ebben a modellben a hatékonyságukat. Az említett műtét során véralvadásgátló nélkül a tünetes, illetve szubklinikus vénás trombózis esélye 60–80%. Tehát a modell finoman szólva érzékeny. Az abelacimab egyetlen posztoperatív dózisa elegendő volt a teljes trombózisprevenció elérésére enoxaparinnal összehasonlítva. Szűkebb pátriánk, a keringési betegség-

gek terén azonban alig volt annál nagyobb fiasco, mint az asundexian pitvarfibrillációs vizsgálata apixabannal összevetve (7). A szer érdemben hatástalan volt a pitvarfibrillációhoz köthető vérrögzépződés megelőzésére, noha az aktivált XI. faktor gátló hatása 92%-os volt. Ők nem használták a térdprotézis-beültetési modellt a dóziskereséshez, ezért a hatékony dózist igazából nem tudhatjuk. (Az abelacimab esetében a gátlás minimum 98%-os volt.) A vizsgálatot az első év letelte előtt, még a tervezett 18 ezer beteg bevonása időszakában le kellett állítani a stroke 4-szeres előfordulása miatt. Ilyen szintű fiaskót a közeli időszakban láttunk már, például az orális thrombocytá GPIIb/IIIa blokkolók esetén megjelenő, paradoxan fokozott trombózishajlam, vagy akár a CETP-inhibitoroknál látott LDL-csökkenés és HDL-növekedés ellenére elmaradó klinikai hatékonyság eseteire gondolva. Mindezek a zsákutcak abban közösek, hogy a kutató versus menedzser versenyben ki nyerte az első meneteket.

Kedves Olvasó, ha Ön még mindig olvassa ezt az oldalt, azt hálásan köszönjük a szerkesztőség nevében! Köszönjük továbbá az év során megjelent és megjelenő számaink szerzőinek, bírálóinak, azon kiemelt státuszú munkacsoportjaink vezetőinek a munkáját, akiknek a révén folyóiratunk bimbózhat. Külön köszönet illeti a fiatal kardiológusokat, akik az idén annyi közleményt küldtek be, hogy két számra is futotta belőle. Végül, de egyáltalán nem utolsósorban hálásan köszönjük a kiadó, név szerint is *Kónya Erika* kiváló munkáját!

Boldogságot, egészséget kívánunk kedves Olvasóinknak a közelgő karácsonyi és újévi ünnepek alkalmából!

Irodalom

1. Zuin M, Malagù M, Vitali F, Balla C, De Raffele M, Ferrari R, et al. Trends in atrial fibrillation-related mortality in Europe, 2008–2019. *European Heart Journal – Quality of Care and Clinical Outcomes* 2024; 10(5): 467–478. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcae007>
2. Kiss Z, Márk L, Herczeg B, et al. Improvement in age- and sex-dependent mortality in patients with atrial fibrillation between 2011 and 2016 – a nationwide retrospective study from Hungary. *Archives of Medical Science* 2021. <https://doi.org/10.5114/aoms/128390>
3. Kazareczki L, Sághy L, Pap R, et al. 10 years trends in use of oral anticoagulants in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Cardiologia Hungarica* 2024; 54: 92–99. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2024.54.2.92>
4. Jolly SS, d'Entremont MA, Lee SF, et al., for the CLEAR Investigators. Colchicine in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2024 Nov 17. (Epub ahead of print.) <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2405922>
5. Mazhar F, Faucon AL, Fu EL, et al. Systemic inflammation and health outcomes in patients receiving treatment for atherosclerotic cardiovascular disease. *European Heart Journal* 2024; 45(44): 4719–4730. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae557>
6. Verdonschot JAJ, Fuster JJ, Walsh K, Heymans SRB. The emerging role of clonal haematopoiesis in the pathogenesis of dilated cardiomyopathy. *European Heart Journal* 2024; 45(45): 4797–4807. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae682>
7. Piccini JP, Patel MR, Steffel J, et al. A randomized trial of the factor Xla inhibitor asundexian was stopped early owing to a higher incidence of stroke or systemic embolism than with apixaban therapy among patients with atrial fibrillation. 2024. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2407105>



Prof. dr. Kiss Róbert Gábor
főszerkesztő



A EuroHeart program első eredményei

Jánosi András¹, Járai Zoltán^{2,3}

¹Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet,
Nemzeti Szívinfarktus Regiszter, Budapest

²Dél-budai Centrumkórház, Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest



Szerzői video-összefoglaló

Levelezési cím:

Prof. Dr. Jánosi András, Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Nemzeti Szívinfarktus Regiszter,
Budapest, 1450 Pf. 88, e-mail: andras.janosi@gokvi.hu

Az Európai Kardiológus Társaság Irányító Testülete (ESC Board) 2019-ben kezdeményezte a European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomised Trials (EuroHeart) programot. Olyan nemzetközi kooperáció létrehozását javasolták, amelyben egységes nomenklatúrát és adatstruktúrát használó nemzeti regiszterek vesznek részt. A Magyar Kardiológusok Társaságának Elnöksége 2021-ben csatlakozott a programhoz, amit a 2014 óta folyamatosan működő Nemzeti Szívinfarktus Regiszter tett lehetővé. A EuroHeart adatainak első elemzésében 7 országból (Észtország, Izland, Magyarország, Portugália, Románia, Svédország, Szingapúrból beérkezett adatokat dolgoztunk fel) Az elemzésben 2022-ben ellátott, 40 021, heveny szívinfarktus (18 686 STEMI és 21 335 NSTEMI) miatt regisztrált beteg szerepelt. Az adatokat 2023-ban publikálták. Országos lefedettségű infarktusregiszter Svédországban és Magyarországon működött, a többi országban regionális vagy centrumhoz kötött adatokat rögzítettek. Az elemzett esetek 39,3%-a Svédországból, 30,1%-a Magyarországról, 20,1%-a Portugáliából származott. Az átlagos életkor 68 év, a betegek közel egyharmada (31,6%) nő. Gyakori társbetegség volt a hipertónia és a cukorbetegség (67,9%, illetve 28%). Minden ötödik beteg (20,2%) kórelőzményében szerepelt szívinfarktus, 6,2%-nál stroke. Kóros vesefunkció a betegek 7,5%-ánál igazolódott. A teljes lakosságot lefedő regiszterek adatai szerint STEMI-ben a PCI-kezelés gyakorisága Magyarországon 86,2%, Svédországban 91,8% volt. A STEMI-betegek optimális időben (<12 h) végzett primer PCI-kezelésére összességében a betegek 73%-ánál került sor, a részt vevő országoknál ez az arány különbözött. Svédországban a betegek 90,9%-ában az ér megnyitására a panasz kezdetétől számított 12 órán belül sor került, Magyarországon ez csak a kezelések 46,4%-ában valósult meg. A EuroHeart-betegek kórházi távozásakor a másodlagos megelőzésben fontos gyógyszerek közül a statin alkalmazása volt a leggyakoribb (92,1%). A kórházból való távozáskor az aspirint, a P2Y₁₂-gátlókat és a statint megfelelő gyakorisággal adták (91,3%, 94,8%, valamint 94,1%). Az NSTEMI-betegek 84,4%-ánál került sor koronarográfiára, amelyet a panasz kezdetétől számítva 24 órán belül a kezelések 54,1%-ban végeztek el. A távozáskor alkalmazott gyógyszerek közül statint az NSTEMI-betegek 90,7%-a kapott. Az aspirin és a P2Y₁₂-gátló gyógyszerek alkalmazásának gyakorisága (84,9%, illetve 80,4%) elmaradt a STEMI-betegeknél megfigyelt értéktől. A TAGG kezelésre használt hatóanyagok tekintetében jelentős különbségek voltak az országok között.

Következtetés: A EuroHeart programban résztvevő országok növekvő száma lehetővé teszi, hogy valós, egymással összehasonlítható adatokkal rendelkezünk a legfontosabb kardiológiai megbetegedések ellátásáról.

Kulcsszavak: szívinfarktus, regiszterek, EuroHeart program, PCI

First results of the EuroHeart program

The Board of the European Society of Cardiology initiated the European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials (EuroHeart) program in 2019. It was proposed to establish international cooperation involving national registers using a uniform nomenclature and data structure. The Board of the Hungarian Society of Cardiology joined the program in 2021, which was made possible by the Hungarian Myocardial Infarction Registry (HUMIR), which has been operating continuously since 2014. In the first analysis of the EuroHeart data, 40,021 patients registered for acute myocardial infarction (18,686 STEMI and 21,335 NSTEMI) treated in 2022 in 7 countries (Estonia, Iceland, Hungary, Portugal, Romania, Sweden, Singapore) were included. The data was published in 2023. Nationwide myocardial infarction registers operated in Sweden and Hungary, while regional or centre-specific data were analysed in the other countries. 39.3% of the cases analysed came from Sweden, 30.1% from Hungary, and 20.1% from Portugal. The average age is 68 years, and almost a third of the patients (31.6%) are women. Common comorbidities were hypertension and diabetes (67.9% and 28%, respectively). One in five patients (20.2%) had a history of heart attack, 6.2% had a stroke. Abnormal kidney function was confirmed in 7.5% of patients. According to data from registries covering the entire population, the frequency of PCI treatment in STEMI was 86.2% in Hungary and 91.8% in Sweden. Primary PCI treatment for STEMI patients at the optimal time (<12 h) was administered to 73% of patients, with rates varying across participating countries. In Sweden, the vessel was opened in 90.9% of the patients within 12 hours of the onset of the complaint, in Hungary this was only achieved in 46.4% of the treatments. At the time of discharge from the hospital, among the drugs important in secondary prevention, statin use was the most common (92.1%). The EuroHeart population leaving the hospital, aspirin, P2Y₁₂ inhibitors and statins were administered with appropriate frequency (91.3%, 94.8%, 94.1%). Coronary angiography was performed in 84.4% of NSTEMI patients, and 54.1% of the treatments were performed within 24 hours from the onset of the complaint. Among the drugs used at discharge, 90.7% of NSTEMI patients received statin. The frequency of use of aspirin and P2Y₁₂ inhibitor drugs (84.9% and 80.4%, respectively) was lower than observed in STEMI patients. There were significant differences between the countries regarding the active substances used for TAGG treatment.

Conclusion: The growing number of countries participating in the EuroHeart program allows us to have comparable real-world data on the care of the most important cardiology diseases.

Keywords: myocardial infarction, registers, EuroHeart program, PCI

Az Európai Kardiológus Társaság (ESC) Irányító Testülete (ESC Board) 2019-ben egy új tudományos programot hirdetett meg. A European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomised Trials (EuroHeart) nevű kutatás kezdeményezői az ESC akkori elnöke, *Barabara Casadei* és *Lars Valentin* a SWEDEHEART létrehozója volt (1). Jelenleg ők a program társelnökei. Olyan nemzetközi kooperáció létrehozását javasolták, amelyben egységes nomenklatúrát és adatstruktúrát használó nemzeti regiszterek vesznek részt, rögzítik a leggyakoribb szívbetegségek és beavatkozások (ACS, PCI, CHF, TAVI) adatait. Svédországban a működő regiszterek az ellátás minőségi paramétereinek követése révén megteremtették a lehetőségét az ellátás javításának, és ez a betegek életkilátásainak javulását eredményezte. A Magyar Kardiológusok Társaságának Elnöksége 2021-ben csatlakozott a programhoz, mivel a 2014 óta folyamatosan működő Nemzeti Szívinfarktus Regiszter (NSZR) tevékenysége illeszkedett a felhíváshoz. A csatlakozás első feltétele az egységes adatstruktúra kialakítása volt. Az NSZR

esetében a vizsgált paraméterek kilencven százalékosan megfeleltek a EuroHeart követelményeinek, a teljes egységesítést fél év alatt oldottuk meg. A EuroHeart program online adatbázisként működik. A csatlakozó országok vagy a EuroHeart centrális informatikai rendszeréhez csatlakoztak, vagy megtartva saját informatikai rendszerüket, adatátadási megállapodás után aggregált adatokat szolgáltatnak. Az NSZR – központi etikai engedéllyel a birtokában (ETT TUKEB IV/2507-1/2021/EKU) –, megtartva saját online IT-rendszerét, a rendszeres adatátadás gyakorlatát folytatja 2021 óta. A részt vevő országok képviselői (National Leaders) havi rendszerességgel Zoom-megbeszélést tartanak, alkalmanként személyes részvétellel kerül sor a vizsgálói értekezletre. Magyarországot a jelen közlemény szerzői képviselik. Az eredményeket első alkalommal a 2022-es évre vonatkozóan publikáltuk (2). Jelen összefoglalónk célja, hogy megismertessük ezen eredményeket a hazai kollégákkal, akiknek folyamatos együttműködése biztosítja, hogy méltó helyet foglaljunk el ebben a fontos európai programban.

1. TÁBLÁZAT. A gyűjtött adatok származási helye és aránya az összes infarktus eset százalékában a EuroHeartban részt vevő országok szerint

	STEMI	NSTEMI	A regisztrált betegek az összes infarktusos esetek százalékában
Észtország	Azok a betegek, akik a Tartu University Hospitalban kaptak ellátást.		25%
Izland	Azok a betegek, akiket a National University Hospital of Iceland kórházba vettek fel.		?
Magyarország	Az adatszolgáltatás kötelező. A 20 PCI-centrum mindegyike részt vesz az adatszolgáltatásban. A 70 nem PCI-centrum közül 60.		86%
Portugália	A STEMI/NSTEMI, valamint a PCI-regiszter külön működik, amelyben 38 centrum közül 35 vesz részt.		?
Románia	15 PCI-centrum vesz részt a programban.		20-25%
Szingapúr	Azok a betegek, akiket a National Health Centre, Singapore Health Servicesben kezeltek.	Nem történt regisztráció.	30-40%
Svédország	A regisztrációban a kórházak 100%-a részt vett.		100%

A részt vevő országok 2022. évi adatainak elemzése

A vizsgált évben 7 ország (Észtország, Izland, Magyarország, Románia, Portugália, Svédország és Szingapúr) 40 021, szívinfarktus (STEMI: 18 686; NSTEMI: 21 335) miatt történt kórházi felvétellel kapcsolatos adatainak elemzésére volt lehetőségünk (a betegek száma 39 964 volt). Svédországban és Magyarországon az adatgyűjtés az egész lakosságra kiterjedt, a többi öt országban nem az összes infarktust, hanem annak csak egy részét rögzítették (1. táblázat). A teljes betegpopuláció közel 70%-a Svédországból, illetve Magyarországról került az adatbázisba (39,3, illetve 30,1%).

A populáció kórelőzményi adatai és klinikai jellemzői

A betegek 31,6%-a volt nő. Az átlagos életkor $67,9 \pm 12,6$ év volt. Az infarktusos betegek 67,9%-a hipertóniás, minden negyedik (28%) cukorbeteg volt. A betegek kórelőzményében gyakori volt a szívinfarktus (20,2%) és a PCI (18,5%). A részleteket a 2. táblázatban foglaltuk össze.

A kórházi kezelés során alkalmazott reperfúziós beavatkozások formái a STEMI/NSTEMI betegcsoportokban

A reperfúziós beavatkozások három formájának (primer perkután koronáriaintervenció, thrombolysis, revaszkularizációs műtét) országok szerinti megoszlását a 3. táblázat mutatja. Az országos lefedettségű regisztereket összehasonlítva Svédországban a betegek 91,8%-ánál került sor primer PCI-kezelésre, thrombolysist a kezelések 2,3%-ában, akut revasz-

2. TÁBLÁZAT. A vizsgált populáció (n=40 021) klinikai és kórelőzményi adatai, társbetegségek

	n (%)
Betegek száma	39 694
Események száma	40 021
Életkor (év), átlag (SD) (n=39 512)	67,9 (12,6)
Nő	12,628 (31,6)
BMI (kg/m ²), átlag (SD)	27,8 (1,3)
Dohányzás	
• jelenleg dohányzik (n=39 453)	8696 (22,0)
• volt dohányos (n=39 362)	9553 (24,3)
• ismeretlen (n=39 630)	8233 (20,8)
	n (%)
Társbetegségek	
Hipertónia (n=40 021)	27 185 (67,9)
Diabetes mellitus	
• I-es típusú (n=36 160)	526 (1,5)
• II-es típusú (n=39 654)	10 246 (25,8)
• Egyéb	143 (0,7)
COPD (n=22 813)	1401 (6,1)
Mérsékelt/súlyos vesekárosodás (n=23 680)	1775 (7,5)
Kórelőzményben szereplő betegségek, beavatkozások	
Szívelégtelenség (n=35 805)	3653 (10,2)
Miokardiális infarktus (n=35 805)	8019 (20,2)
PCI (n=39 746)	7353 (18,5)
CABG (n=37 776)	1900 (5,0)
Stroke	
• iszkémiás (n=22 563)	718 (3,2)
• vérzéses (n=17 168)	92 (0,5)
• meghatározatlan (n=21 634)	549 (2,5)
Pitvarfibrilláció/lebegés (n=37 444)	3328 (8,9)

3. TÁBLÁZAT. Reperfüziós beavatkozások a STEMI- és NSTEMI-betegeknél

STEMI n (%)			
	Primer PCI	Thrombolysis	CABG
Észtország	281 (90,6)	2 (0,6)	9 (2,9)
Magyarország	4928 (86,2)	7 (0,1)	89 (1,6)
Portugália	3712 (89,9)	354 (8,6)	N/A
Románia	1566 (94,3)	91 (5,5)	34 (2,0)
Szingapúr	316 (100)	0	7 (2,2)
Svédország	5079 (91,8)	127 (2,3)	179 (3,2)
NSTEMI n (%)			
	Koronarográfia	PCI	CABG
Észtország	278 (93,9)	211 (71,3)	20 (6,8)
Magyarország	5388 (84,3)	4062 (63,5)	317 (5,0)
Románia	1012 (99,3)	791 (77,6)	52 (5,1)
Svédország	8446 (82,7)	6373 (62,4)	891 (8,7)

kularizációs műtétet a betegek 3,2%-ában végeztek. Magyarországon a primer PCI aránya 86,2% volt, és 1,6%-ban akut műtét történt. Mindhárom reperfüziós beavatkozás Svédországban gyakoribb volt, mint hazánkban. A teljes STEMI-betegcsoport esetén a diagnózis felállítása és a PCI-kezelés megtörténte között eltelt idő mediánja 51 (IQR 45–58)–159 (IQR 67–322) perc volt. A betegek 73%-ánál a PCI-kezelésre a panaszkezdettől számítva 90 percen belül került sor. Magyarországon a betegek kevesebb mint a felénél (46,4%) történt meg a primer PCI a panaszkezdettől számított 12 órán belül.

Az NSTEMI-betegeknél a koronarográfia, a PCI-kezelés, valamint a CABG gyakoriságát ugyancsak a 3. táblázatban foglaltuk össze. Magyarországon valamivel gyakrabban végeztek koronarográfiát (84,3% vs. 82,7%), a PCI-kezelés aránya nagyon hasonló volt (63,5% vs. 62,4%). Svédországban a műtéti revaszkularizáció azonban lényegesen gyakoribb volt, mint Magyarországon (8,7% vs. 5%).

4. TÁBLÁZAT. A kórházi elbocsájtáskor javasolt gyógyszeres kezelés (STEMI + NSTEMI)

	n (%)
ACEI/ARB/ARNI (n=29 545)	24 110 (81,6)
Béta-blokkoló (n=29 545)	23 591 (79,8)
Aszpirin (n=30 054)	26 322 (87,6)
P2Y ₁₂ -gátlók (n=30 054)	25 980 (86,4)
clopidogrel (n=30 054)	12 470 (41,5)
prasugrel (n=30 054)	2898 (9,6)
ticagrelor (n=30 054)	10 612 (35,3)
Statin (n=29 545)	27 225 (92,1)
Ezetimib (n=29 545)	3994 (13,5)
GLP-1-analógok (n=29 545)	547 (1,9)
SGLT2-gátlók (n=29 545)	4469 (15,1)

A kórházi elbocsájtáskor javasolt gyógyszeres kezelés

A másodlagos megelőzés szempontjából jelentős gyógyszerek javallatát a kórházból történt távozásakor a 4. és 5. táblázatban foglaltuk össze. A kórházi távozásakor a STEMI-betegek túlnyomó többségénél a szekunder prevenció szempontjából szükséges kezelésre javaslatot tettek. A statinkezelés javaslatának aránya volt a legnagyobb (92,1%). A trombocitaaggregáció-gátlók bázisát továbbra is az aszpirin képezte, a második szerként a korábban alkalmazott clopidogrel helyett jelentős arányban javasolták a ticagrelort (5. táblázat). Prasugrelt csak Svédországban és Magyarországon alkalmaztak. A RAAS-gátló, a béta-blokkoló és a statinkezelés Romániában volt a legalacsonyabb (78,6%, 78,4%, 88,1%). Az NSTEMI-betegek csoportjában Svédországban volt a legalacsonyabb a RAAS-gátló-, illetve a béta-blokkoló-kezelés (79,1% és 74,3%). Romániában a statinkezelés volt jelentősen alacsonyabb, mint a többi országban (76,3%). Izlandon a betegek 56,5%-a aszpirin-, 50,7%-a clopidogrelkezelésben részesült. Észtországban, Romániában és Svédországban a ticagrelort a betegek 63,7%, 47,1% és 44,9%-ában alkalmazták (5. táblázat).

Megbeszélés

A EuroHeart program elsődleges célja a szívinfarktus miatt kezelt betegek ellátásának vizsgálata, oly módon, hogy a részt vevő országok azonos szempontok alapján végzik az adatgyűjtést. A 2022-es év során a program igazolta, hogy ez megvalósítható: mind a program IT-rendszerének működése, mind az adatátadás sikeres volt, és több mint negyvenezer infarktusos beteg összehasonlítható adatainak elemzését végeztük el. A lakosságszintű adatgyűjtés azonban csak Svédor-

5. TÁBLÁZAT. A távozáskor javasolt gyógyszeres kezelés országok és az infarktus típusa szerint

	STEMI					
	Spanyolország	Magyarország	Izland	Románia	Szingapúr	Svédország
ACEI/ARB/ARNI	249 (85,9)	4157 (80,7)	N/A	1237 (78,6)	235 (80,8)	4426 (87,0)
Béta-blokkoló	245 (84,5)	4327 (84,0)	N/A	1243 (78,4)	256 (88,0)	4092 (80,5)
Aszpirin	259 (89,3)	4909 (95,3)	173 (85,2)	1538 (97,7)	277 (95,2)	4346 (85,5)
Clopidogrel	41 (14,1)	3457 (67,1)	156 (76,8)	545 (34,6)	43 (14,8)	1042 (20,5)
Prasugrel	0	996 (19,3)	0	1 (0,1)	0	571 (11,2)
Ticagrelor	237 (81,7)	406 (7,9)	11 (5,4)	1000 (63,5)	237 (81,4)	3177 (62,5)
Statin	278 (95,9)	4878 (94,7)	N/A	1386 (88,1)	280 (96,2)	4838 (95,1)
Ezetimib	8 (2,8)	385 (7,5)	N/A	116 (7,4)	80 (27,5)	855 (16,8)
GLP-1-analógok	5 (1,7)	42 (0,8)	N/A	1 (0,1)	2 (0,7)	99 (1,9)
SGLT2-gátlók	34 (11,7)	371 (7,2)	N/A	308 (19,6)	79 (27,1)	1140 (22,4)
	NSTEMI					
	Spanyolország	Magyarország	Izland	Románia		Svédország
ACEI/ARB/ARNI	249 (86,2)	4894 (82,1)	N/A	827 (82,9)		7836 (79,1)
Béta-blokkoló	250 (86,5)	4964 (83,3)	N/A	856 (85,8)		7358 (74,3)
Aszpirin	253 (87,5)	5411 (90,8)	173 (56,5)	947 (94,9)		8036 (81,1)
Clopidogrel	65 (22,5)	3995 (67,0)	155 (50,7)	391 (39,2)		2576 (26,0)
Prasugrel	0	779 (13,1)	0	0		551 (5,6)
Ticagrelor	184 (63,7)	422 (7,1)	3 (1,0)	470 (47,1)		4447 (44,9)
Statin	271 (93,8)	5571 (93,5)	N/A	761 (76,3)		8962 (90,5)
Ezetimib	12 (4,2)	609 (10,2)	N/A	175 (17,5)		1754 (17,7)
GLP-1-analógok	9 (3,1)	102 (1,7)	N/A	3 (0,3)		284 (2,9)
SGLT2-gátlók	47 (16,3)	474 (8,0)	N/A	207 (20,7)		1809 (18,3)

szágban és Magyarországon valósult meg. Az adatok jelentős különbséget igazoltak mind az akut fázis kezelése, mind a szekunder prevenció szempontjából szóba jövő gyógyszeres kezelés esetében. A nemzetközi adatok ismerete feltehetőleg kedvezően befolyásolja – az egyes tekintetben gyengébben szereplő – országokban a betegek jövőbeni ellátását. A hatékonyabb TAG-kezelést biztosító készítmények (prasugrel, ticagrelor) alkalmazásának jelentős különbségét valószínűleg az eltérő finanszírozási szabályozás magyarázza. Az adatok folyamatos feldolgozása és publikálása vélhetőleg lehetővé teszi, hogy megítélhető legyen az ellátás változásának követése.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az esetismertetés 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

- Wallentin L, Gale ChP, Maggioni A, Bardinet I, Casadei B. EuroHeart: European Unifield Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials. Eur Heart J 2019; 40(33): 2745–2749. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz599>
- Bhatty A, Wilkinson C, Batra G, Alfredsson J, Erlinge D, Ferreira J, Guðmundsdóttir IJ, et al. Cohort profile: the European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials (EuroHeart) – acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2024 Aug 8; 10(5): 386–390. PMID: 38609345. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcae025>

A karcinoid, amely nem válogat – a preoperatív echokardiográfia szerepe karcinoid szívbetegségben

Papp Emese¹, Dénes Mónika¹, Zádori Anita¹, Takó Katalin¹,
Tóth Miklós², Tőke Judit², Szolnoky Jenő¹, Rácz Réka¹,
Andréka Péter¹



Szerkesztői video-összefoglaló

¹Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Endokrinológiai Tanszék, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Papp Emese, e-mail: emesepapp05@gmail.com

Bevezetés: A karcinoid szívbetegség (CHD) neuroendokrin daganatokhoz, karcinoid szindrómához társuló kórkép, amely leggyakrabban a jobb szívfél billentyűit érinti, jobbszívfél-elégtelenséggel társulhat, és a mortalitás egyik fő meghatározója. Ritkábban a bal szívfél billentyűit is érintheti erre hajlamosító tényezők esetén. A CHD diagnosztikájában elsődleges szerepe van az echokardiográfiának.

Eset: Az 57 éves, multiplex endokrin neoplasia 1-es típusa miatt endokrinológiai-onkológiai gondozás alatt álló, primer tüdőkarcinoiddal, multiplex csont- és soliter emlőmetasztázissal élő nőbeteget súlyos fokú tricuspidalis regurgitáció (TR) miatt referálták intézetünk Szívsebészeti Osztályára. Preoperatív transthoracalis echokardiográfia (TTE) során normális tágasságú, jó szisztolés funkciójú bal kamra, dilatált, de megtartott funkciójú jobb kamra és mereven felfüggesztett, megvastagodott tricuspidalis és pulmonális billentyűk, súlyos fokú TR és pulmonális (PR) regurgitáció igazolódott. Emellett a bal szívfél billentyűi is érintettnek bizonyultak: az aortabillentyű három cuspisa is megvastagodott, merev volt, rajta súlyos fokú aortaregurgitáció (AR) ábrázolódott. A mitrális billentyű esetében restriktív, fixált hátsó vitorlát és mobilis anterior vitorlát láttunk, közepsúlyos-súlyos mitrális regurgitációval (MR). Az MR pontos kvantifikálására transoesophagealis echokardiográfiát (TEE) végeztünk, amely súlyos MR-t igazolt, nyitott foramen ovale (PFO) mellett. Tekintettel a négy billentyűt érintő CHD-re, a beteggel történt részletes egyeztetés után tricuspidalis-, pulmonális-, mitrális- és aortabillentyű-csere és PFO-zárás történt szívsebészeti úton. A korai posztoperatív szakban a betegnél mindkét szívfél diszfunkciója alakult ki hemodinamikai instabilitással, amelynek következtében minden erőfeszítés ellenére a beteg exitált.

Konklúzió: A CHD egy progresszív kórkép, amely döntően súlyos TR-rel és PR-rel társul. A 4 billentyűt érintő CHD ritka, kialakulásában szerepet játszhat a tüdőkarcinoid és a PFO is. Ilyen esetben kiemelten fontos mind a négy billentyű részletes vizsgálata, szükség esetén a beteg centrumba irányítása és rendszeres követése. A szívsebészeti kezelés időzítése és a betegszelekció pedig multidiszciplináris szemléletet igényel.

Kulcsszavak: karcinoid, echokardiográfia, billentyűbetegségek, PFO

The carcinoid that doesn't select – the role of preoperative echocardiography in carcinoid heart disease

Introduction: Carcinoid heart disease (CHD) is associated with neuroendocrine tumours and carcinoid syndrome, most commonly affecting the right heart valves, potentially associated with right heart failure which determines the poor survival. Less commonly, it may also affect the heart valves on the left side. Echocardiography has a primary role in the diagnosis of CHD.

Case presentation: A 57-year-old female patient with multiplex endocrine neoplasia type 1, primary bronchial carcinoid tumor, multiple bone-, solitary breast metastasis was referred to the Cardiac Surgery Department of our Institute with severe tricuspid regurgitation (TR). Preoperative transthoracic echocardiography (TTE) showed normal left ventricular systolic function, a dilated right ventricle with preserved systolic function, and rigidly suspended, thickened tricuspid and pulmonary valves with severe TR and pulmonary (PR) regurgitation. In addition, the left heart valves were found to be affected: the leaflets of the aortic valve were also thickened and severe aortic regurgitation was confirmed. In case of the mitral valve, a restrictive, fixed posterior leaflet and a mobile anterior leaflet with moderate-severe mitral regurgitation (MR) were seen. In order to quantify accurately, transesophageal echocardiography (TEE) was performed which confirmed severe MR, and a patent foramen ovale (PFO) was detected. After detailed discussion with the patient, quadruple valve replacement and PFO closure were performed by cardiac surgery. In the early postoperative period, the patient developed bilateral cardiac dysfunction with hemodynamic instability, resulting in the patient's death despite all efforts.

Conclusion: CHD is a progressive condition predominantly associated with severe TR and PR. CHD affecting all four valves is rare, but the presence of bronchial carcinoid or PFO may increase the risk of left heart disease. Therefore detailed examination (TTE, TEE) of all four valves, and regular follow-up are essential before cardiac surgery. Timing of cardiac surgery and patient selection requires a multidisciplinary approach.

Keywords: carcinoid, echocardiography, valvular heart diseases, PFO

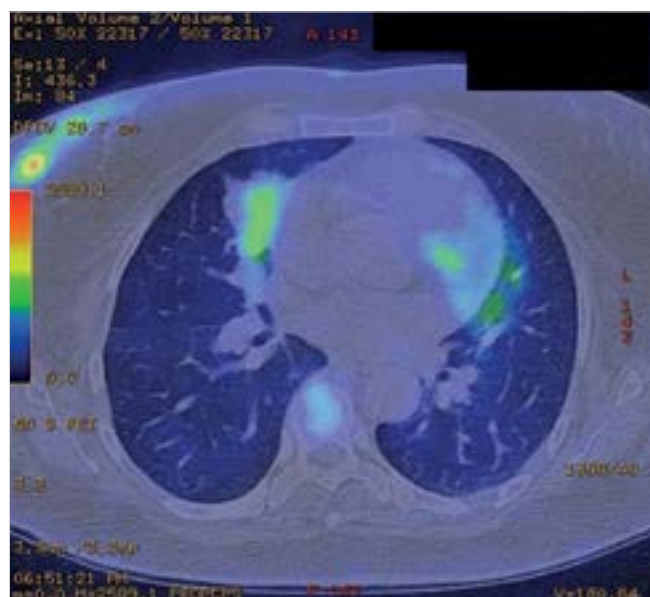
Bevezetés

A karcinoid tumorral és karcinoid szindrómával (CS) kezelt betegek körülbelül 20-50%-ában alakul ki karcinoid szívbetege (CHD), amely manifesztálódhat billentyűbetegségekben vagy kardiális metasztázisokban (1, 2). Az esetek legnagyobb részében a jobb szívfél billentyűi érintettek, döntően regurgitáció formájában, jobbszívfél-elégtelenség tüneteivel (3). A CHD prognosztikai jelentőségű a CS-sel kezelt betegek körében, ugyanis irodalmi adatok alapján ez határozza meg leginkább a túlélést és az életminőséget (1, 4). A korai és pontos diagnosztizálása éppen ezért kiemelten fontos. Ennek egyik elsőként választandó eszköze az echokardiográfia (4). Célzott laboratóriumi vizsgálatok (kromogranin A, a tumor által szekretált vazoaktív szerotonin vizelettel ürített mennyisége, NT-proBNP) hozzájárulnak a betegség aktivitásának és szívérintettségnek a megítéléséhez (3). Tünetes, súlyos fokú karcinoid billentyűbetegség esetén szívsebészeti kezelés jön szóba (4).

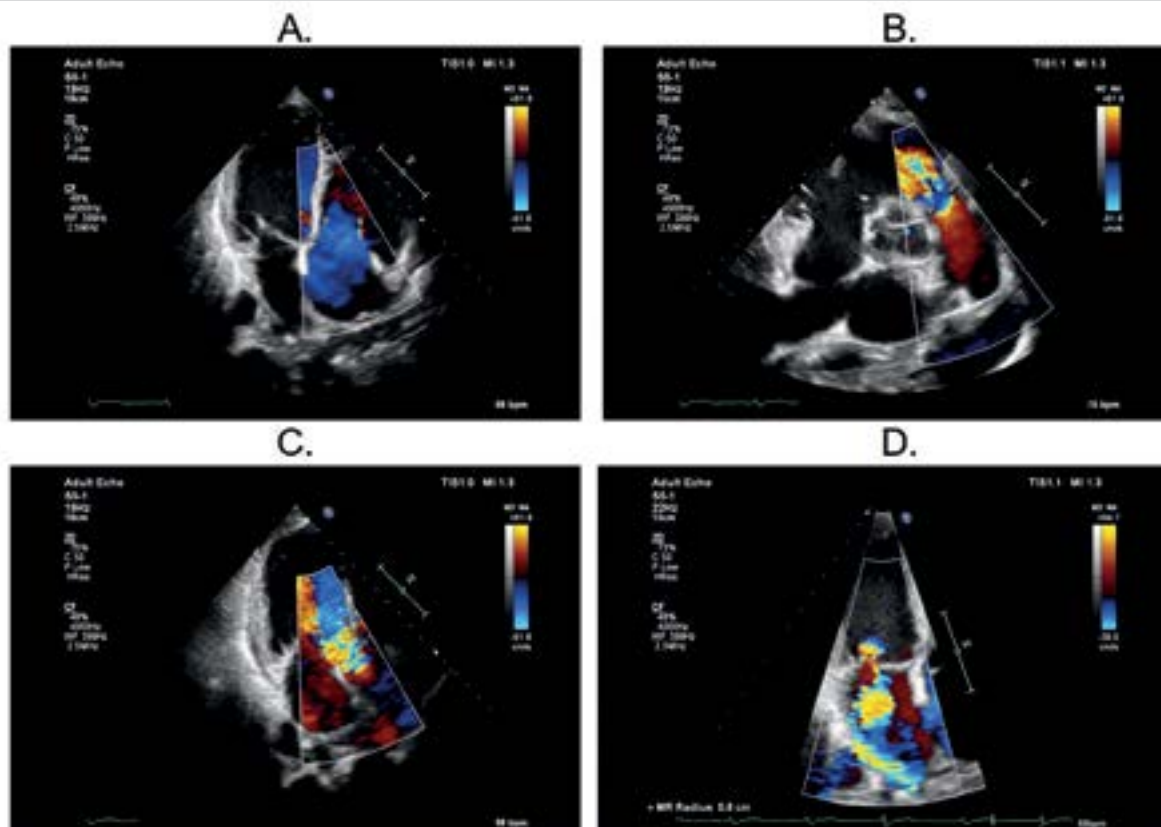
Esetbemutató

Az 57 éves, multiplex endokrin neoplasia 1-es típusa és primer hyperparathyreosis (PHPT) miatt endokrin-

ológiai gondozás alatt álló nőbetegnél 2021-ben a PHPT recidívájának kivizsgálása során, mellékleletként fedezték fel a jobb tüdő térfoglaló folyamatát. A szövettani vizsgálat típusos tüdőkarcinoidot igazolt, ekkor már multiplex csont- és soliter emlőmetasztázisok mellett



1. ÁBRA. FDG PET/CT, tumoros folyamat a jobb tüdőben, illetve csontmetasztázis, emlőmetasztázis. A Pozitron Diagnosztika Kft. PET/CT központ felvétele

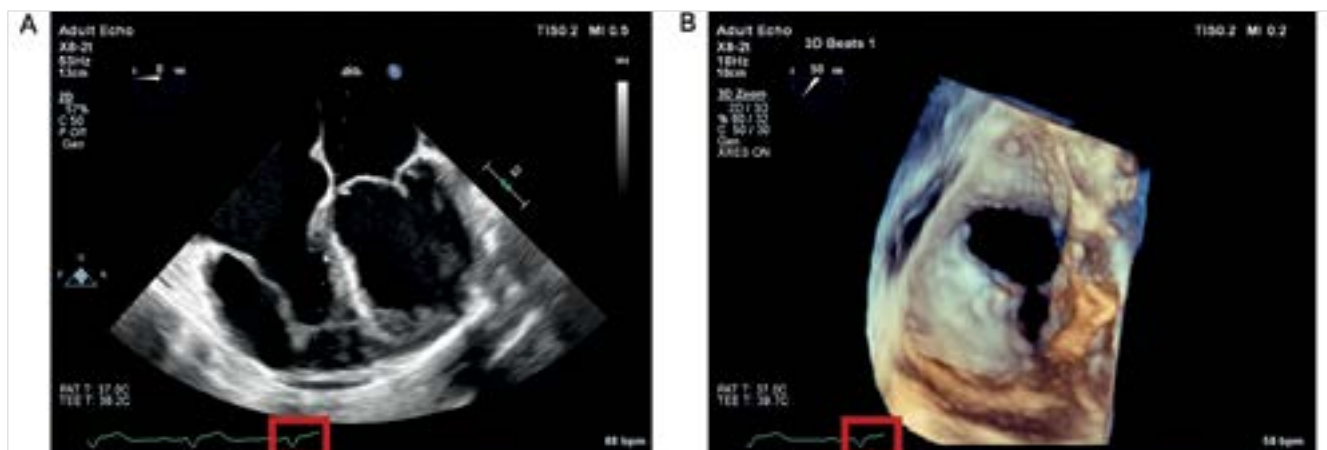


2. ÁBRA. 2D color Doppler-TTE-felvételek. **A:** Csúcsi négyüregi nézet, merev, nem coaptáló tricuspidalis vitorlák, jelentős regurgitáció szabad flow-val. **B:** Parasternalis rövid tengelyi nézet, pulmonális regurgitáció jetje. **C:** Csúcsi háromüregi nézet, aortaregurgitáció jetje. **D:** Csúcsi négyüregi nézet, mitrális regurgitáció jetje.

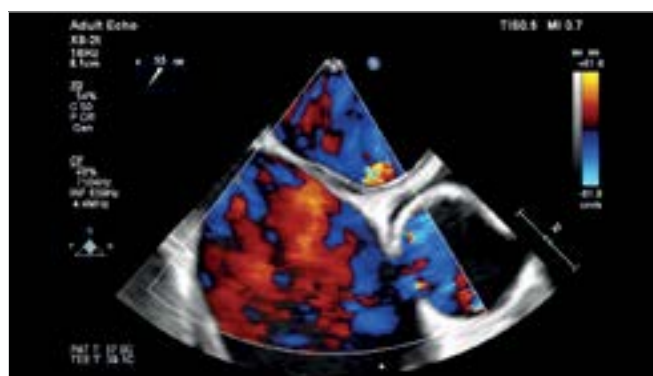
(1. ábra). A diagnózis után a beteg onkológiai gondozásba került, és többféle tumorelles kezelést kapott (zoledronát, 4 ciklus carboplatin-etoposid kemoterápia, átmeneti everolimuskezelés, lanreotid). A beteg kardiológiai anamnézisében egy régóta ismert jobb Tawaraszár-blokkon kívül érdemi eltérés nem szerepelt, egészen 2023 júliusáig, amikor az őt gondozó intézetben készült echokardiográfiás vizsgálat során súlyos fokú tricuspidalis regurgitáció (TR) ábrázolódt, és CHD-t diagnosztizáltak. A kardiális érintettséget alátámasztotta a diagnózis felállításkor mért, már emelkedett NT-proBNP is (712 pg/ml). A CHD okán szívsebészeti referálása történt tricuspidalis billentyűcsere irányába az endokrinológiai-onkológiai team véleményével, miszerint a beteg jelen metasztatizáló állapotában is többéves túlélés várható, és szívsebészeti ellátása indokolt. 2024 januárjában vettük fel intézetünk Szívsebészeti Osztályára, aktuálisan a New York Heart Association (NYHA) szerinti II–III. funkcionális stádiumban. Fizikális vizsgálata során döntően jobbszívfél-elégtelenség tünetei mutatkoztak (szimmetrikus, jelentős alszáródéma, elődomborodó has), cianózisa nem volt. A rutinlaborban kórjelző eltérés nem volt, a mellkasröntgen kétoldali pleurális folyadékot mutatott. Szignifikáns koszorúérbetegség kizárására kardiális CT-angiográfiás vizsgálat történt, amely ép koronáriákat ábrázolt,

mellékleletként tágabb jobb szívfelet, pleurális fluidumot, kevés ascitest írtak le.

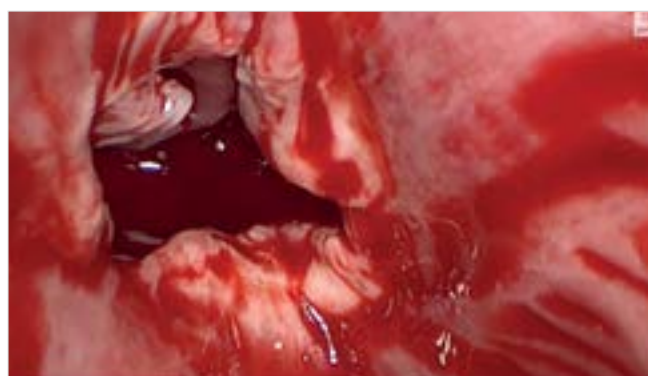
A páciens preoperatív kivizsgálásának részeként transzthoracalis echokardiográfiát (TTE) végeztünk. A szív-műtét indikációját képező, súlyos fokú TR háttérben megvastagodott, merev tricuspidalis vitorlákat láttunk, jelentős coaptációs hiánnyal, súlyos fokú regurgitációval (2A ábra). A pulmonális billentyűn is hasonló morfológiai elváltozások ábrázolódtak, mereven felfüggesztett, nem coaptáló pulmonális cuspisokkal, súlyos fokú pulmonális regurgitációval (2B ábra). A jobb kamra (JK) dilatált, de megtartott szisztolés longitudinális funkciójának bizonyult (JK-átmérő: 42 mm, TAPSE: 20 mm, JK S': 16,5 cm/s, JK FW strain: -23%). A bal kamra normális tágasságú (EDD: 47 mm), jó szisztolés funkciójú (EF: 62%) volt. A jobb szívfél mellett a bal szívfél billentyűi is érintettek voltak: megvastagodott, nem coaptáló aortabillentyű-cuspisokat és súlyos fokú aortainsufficienciát (AI) detektáltunk (AI PISA: 8-9 mm, AI EROA: 0,4 cm², RV: 70 ml) (2C ábra). A mitrális billentyű hátsó vitorlája restriktív volt, a vitorlák közötti jelentős coaptációs hiány pedig egy excentrikus, a bal pitvar laterális fala felé fújó, nehezen kvantifikálható regurgitációs jetet eredményezett. A mért paraméterek alapján egy közepesúlyos-súlyos határán lévő mitrális regurgitációt (MI) véleményeztünk (MI PISA: 8 mm, EROA: 0,38 cm²,



3. ÁBRA. TEE-felvétel szisztolében a nyitott állapotban rögzült tricuspidalis billentyűről, 2 dimenziós (A) és pitvar felől nézve 3 dimenziós (B) felvételen



4. ÁBRA. TEE-felvétel: PFO, color Dopplerrel jobb-bal sönt ábrázolódik



5. ÁBRA. Intraoperatív felvétel a tricuspidalis billentyűről.
Dr. Szolnoky Jenő főorvos úr képanyagából

RV: 57 ml) (2D ábra), amelynek pontos kvantifikálására transoesophagealis echokardiográfiás (TEE) vizsgálatot végeztünk. A 2 és 3 dimenziós mérési módszerek alapján súlyos fokú MI igazolódott (MI PISA: 9 mm, EROA: 0,39 cm², RV: 67 ml, 3D VCA: 0,52 cm²). A TEE vizsgálat megerősítette a másik három billentyű súlyos morfológiai és funkcionális eltéréseit is (3. ábra), mellékleteként pedig nyitott foramen ovalét (PFO) detektáltunk, rajta apró, időszakos, bidirekcionális söntáramlással (4. ábra).

A szívsebészeti döntés és a beteggel történt részletes egyeztetés alapján mind a négy billentyűt érintő billentyűcsere, bioprotézisek implantációja és sebészi PFO-zárás történt, sikeresen (5. ábra). A perioperatív rizikóstratifikáció alapján egy közepes morbiditási és mortalitási rizikót lehetett becsülni (EUROSCORE II: 3,05%, STS SCORE: 14,5%, TRI-SCORE: 14%). A műtéti idők (aortalefogás: 66 perc, extrakorporális keringés: 146 perc, műtét hossza: 245 perc) az irodalmi adatokkal, esettanulmányokkal (5–9) összevetve igen kedvezőnek bizonyultak, intraoperatív szövődmény sem volt. A beteg perioperatív octreotid terápiában részesült endokrinológiai előírás szerint. A korai poszt-

operatív szakban azonban a páciensnél súlyos bal- és jobbkamra-diszfunkció alakult ki hemodinamikai instabilitással, amely miatt ECMO-beültetésre volt szükség, azonban az erőfeszítések ellenére a posztoperatív 2. napon a beteg exitált.

Diszkusszió

A CHD ritka, de a CS-sel kezelt betegek körében relatíve gyakori, progresszív kórkép, és prognosztikai jelentőséggel bír (1, 4, 9). Irodalmi adatok alapján döntően a tricuspidalis, majd a pulmonális billentyűt érinti, következményes jobbszívfél-elégtelenség tüneteivel (4, 9). A bal szívfél billentyűi ritkábban, csak 5-10%-ban érintettek, ennek egyik oka lehet, hogy a karcinoid tumor által termelt, a patogenezisben elsődleges szerepet játszó, keringő vazoaktív anyagok nagy részét a tüdő vaszkulaturája enzimatikusan eliminálja (3). Bizonyos hajlamosító tényezők (pl. primer bronchialis karcinoid, interatrialis sönt: PFO/pitvari septumdefektus, kiterjedt májmetasztázisok) esetén nagyobb valószínűséggel alakul ki CHD a bal szívfél billentyűin is (1, 3, 4). Páciensünk ese-

tében a mitrális és aortabillentyűk érintettségéhez hozzájárulhatott az anamnézisből ismert primer tüdőkarcinoid és a PFO jelenléte egyaránt. A 4 billentyűt érintő CHD ritka (8, 9), és relatíve kevés esettanulmány, publikáció jelent meg a közelmúltban ebben a témában (5–7). Az eddigi legnagyobb esetszámot felölelő tanulmányt Nguyen és munkatársai publikálták, amelyben 240 olyan beteg adatát értékelték, akik az egyesült államokbeli Mayo Klinikán szívsebészeti műtéten estek át CHD miatt, 1985 és 2018 között (9). A legtöbb esetben tricuspidalis (99%) és pulmonális (84%) billentyűcserét végeztek, a bal szívfél billentyűin 16%-ban végeztek beavatkozást. Az egy ülésben végzett billentyűcserék tekintetében 73%-ban 2, 13%-ban 1, 10%-ban 3 és 4%-ban (9 esetben) 4 billentyűt érintő szívműtét történt, sikeresen. Vizsgálataikban értékelték a korai (30 napon belüli) és késői mortalitás lehetséges prediktív faktorait is. A perioperatív halálozási rizikóval a magasabb életkor és az előrehaladott szívelégtelenség (magasabb NYHA-stádium) mutatott összefüggést a vizsgált betegpopulációban. A tanulmány szerint a korai mortalitás az évek alatt a kezdeti 29%-ról 5%-ra csökkent. Az 1 éves túlélés átlagosan 69%-os volt, 3 évnél ez 48%-nak adódott, és szignifikánsan jobbnak bizonyult a preoperatív NYHA I–II. stádiumú betegek esetében (9).

Intézetünkben ezt megelőzően három sikeres izolált tricuspidalis billentyűcsere történt CHD miatt, bioprotézis-beültetéssel, minimálinvazív behatolásból.

A CS-sel kezelt betegek komplex ellátása multidiszciplináris szemléletet igényel (1). Az Európai Kardiológus Társaság 2022-es kardioonkológiai irányelve szerint a CS-sel élő betegeknél echokardiográfia javasolt a szív-érintettség megítélésére és követésére (IB ajánlás) (4). A kezelésre vonatkozóan a tüneteket okozó, súlyos fokú, tricuspidalis és pulmonális, illetve a súlyos fokú, tüneteket okozó aorta- és mitrálisbillentyű-karcinoid I. osztályú műtéti indikációt képez, ha a beteg várható túlélése legalább 12 hónap (4).

Az egyszerre 4 szívbillentyűt érintő CHD bár irodalmi ritkaságnak számít, a kivizsgálás során részletes echokardiográfiás vizsgálat, a későbbiekben szoros megfigyelés javasolt a progresszió nyomon követésére. Az ajánlások szerint műtéti kezelés jön szóba CHD-ban definitív terápiaként (4), ennek ütemezése és a betegszelekció pedig komplex, multidiszciplináris (endokrinológus, onkológus, kardiológus, szívsebész, aneszte-

ziológus, beteg) döntési folyamat eredménye kell hogy legyen.

Nyilatkozat

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

Irodalom

1. Hofland J, Lamarca A, Steeds R, et al.; ENETS Carcinoid Heart Disease Task Force. Synoptic reporting of echocardiography in carcinoid heart disease (ENETS Carcinoid Heart Disease Task Force). *J Neuroendocrinol* 2022 Mar; 34(3): e13060. Epub 2021 Nov 26. PMID: 34825753; PMCID: PMC9286034. <https://doi.org/10.1111/jne.13060>
2. Pandya UH, Pellikka PA, Enriquez-Sarano M, et al. Metastatic carcinoid tumor to the heart: echocardiographic-pathologic study of 11 patients. *J Am Coll Cardiol* 2002 Oct 2; 40(7): 1328–32. PMID: 12383582. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02109-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02109-5)
3. Jin C, Sharma AN, Thevakumar B, et al. Carcinoid Heart Disease: Pathophysiology, Pathology, Clinical Manifestations, and Management. *Cardiology* 2021; 146(1): 65–73. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33070143. <https://doi.org/10.1159/000507847>
4. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022 Nov 1; 43(41): 4229–4361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
- Erratum in: *Eur Heart J* 2023 May 7; 44(18): 1621. PMID: 36017568. 4323–4324. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad196>
5. Mujtaba SS, Clark S. Quadruple Valve Replacement for Carcinoid Heart Disease. *Braz J Cardiovasc Surg* 2018 Jul–Aug; 33(4): 398–403. PMID: 30184038; PMCID: PMC6122765. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2017-0224>
6. Arghami A, Connolly HM, Abel MD, et al. Quadruple valve replacement in patients with carcinoid heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010 Dec; 140(6): 1432–4. Epub 2010 Jun 26. PMID: 20584538. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.05.026>
7. Sidhu H, Kushwaha S, Cohen G, et al. Quadruple Valve Replacement for Carcinoid Heart Disease. *CJC Open* 2023 Oct 21; 6(2Part A): 82–85. PMID: 38585678; PMCID: PMC10994968. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2023.10.014>
8. Albåge A, Alström U, Forsblad J, et al. Quadruple Bioprosthetic Valve Replacement in a Patient With Severe Carcinoid Heart Disease. *JACC Case Rep* 2020 Jan 8; 2(2): 271–276. PMID: 34317220; PMCID: PMC8298310. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2019.11.030>
9. Nguyen A, Schaff HV, Abel MD, et al. Improving outcome of valve replacement for carcinoid heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019 Jul; 158(1): 99–107.e2. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30527716. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.09.025>

Többszörös pitvari septumdefektus transzkatóteres zárása felnőttkorban

Kecskeméti Dorottya^{1,2}, Vértessaljai Márton¹, Bálint Olga Hajnalka¹, Ablonczy László³



Szerzői video-összefoglaló

¹Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Budapest

²Semmelweis Egyetem Doktori Iskola, Budapest

³Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Gyermekszív Központ, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Kecskeméti Dorottya, Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet, 1096 Budapest, Haller utca 29.

E-mail: dorottya.kecskemeti@gokvi.hu

A pitvari septumdefektus (ASD) az egyik leggyakoribb szívfejlődési rendellenesség, azonban többszörös ASD csak ritkábban fordul elő. A többszörös ASD katóteres zárása kivitelezhető, ha megfelelők az anatómiai viszonyok. A defektusok morfológiájának tisztázásához és az intraoperatív zárás kivitelezéséhez elengedhetetlen a transoesophagealis echokardiográfia (TEE). A továbbiakban egy háromszoros ASD sikeres zárását szeretnénk bemutatni. A defektusok zárása szendvicstechnikát alkalmazva két Amplatzer Septal Occluderrel történt.

Kulcsszavak: pitvari septumdefektus, jobbszívfél-terhelés, perkután ASD-zárás, multiplex ASD

Swiss Cheese-Like Atrial Septal Defect – Percutaneous Closure in Adulthood

Atrial septal defect (ASD) is one of the most common congenital heart defect (CHD), however multiplex, swiss cheese like ASDs are quite uncommon. Percutaneous closure of these complex malformations require high quality transoesophageal echocardiographic guidance. In the following we would like to present our patient with three separate ASDs, who underwent successful transcatheter ASD closure recently. The closure was performed using two Amplatzer Occluders in a Sandwich technique.

Keywords: atrial septal defect, right heart volume overload, percutaneous closure of ASD, multiplex ASD

Bevezetés

A pitvari septumdefektus (atrial septal defect, ASD) az egyik leggyakoribb veleszületett szívfejlődési rendellenesség (congenital heart disease, CHD). A fejlett országokban a gyakorisága újszülöttekben 1,6 eset/1000 élveszületés (1, 2). A pitvari septumdefektusokat anatómiai szempont alapján csoportosíthatjuk: a leggyakoribb (80%) a secundum típusú ASD, amely a fossa ovalis környezetében helyezkedik el (3). Az ASD-k a felnőttkorban felfedezett szívfejlődési rendellenességek 25-30%-át alkotják (4). Gyakori, hogy 40 éves kor felett ismerik fel, mivel a defektus sokáig tünetmentes lehet. ASD-gyanú terhelhetőségcsökkenés,

pitvari tachyarrhythmia, TIA/stroke háttérében észlelt jobbszívfél-volumenterhelés (transthoracalis echokardiográfiával egyértelműen igazolható, de akár EKG és mellkasröntgen is felvetheti) mellett merül fel (5). Paradox embolizáció vagy jobbszívfél-terhelés esetén a zárás indikációja fennáll, ez sebészi vagy perkután módon is kivitelezhető. A secundum típusú ASD esetében, ha az anatómiai viszonyok megfelelők (ezt 3D transoesophagealis echokardiográfiával [TEE] szűrjük), a transzkatóteres zárást javasoljuk. Az ASD-zárás klinikai indikációját a pulmonális hipertónia korlátozhatja, mivel biztonsággal csak 3 WU alatti pulmonális vaszkuláris rezisztencia mellett zárható a defektus (6). A secundum

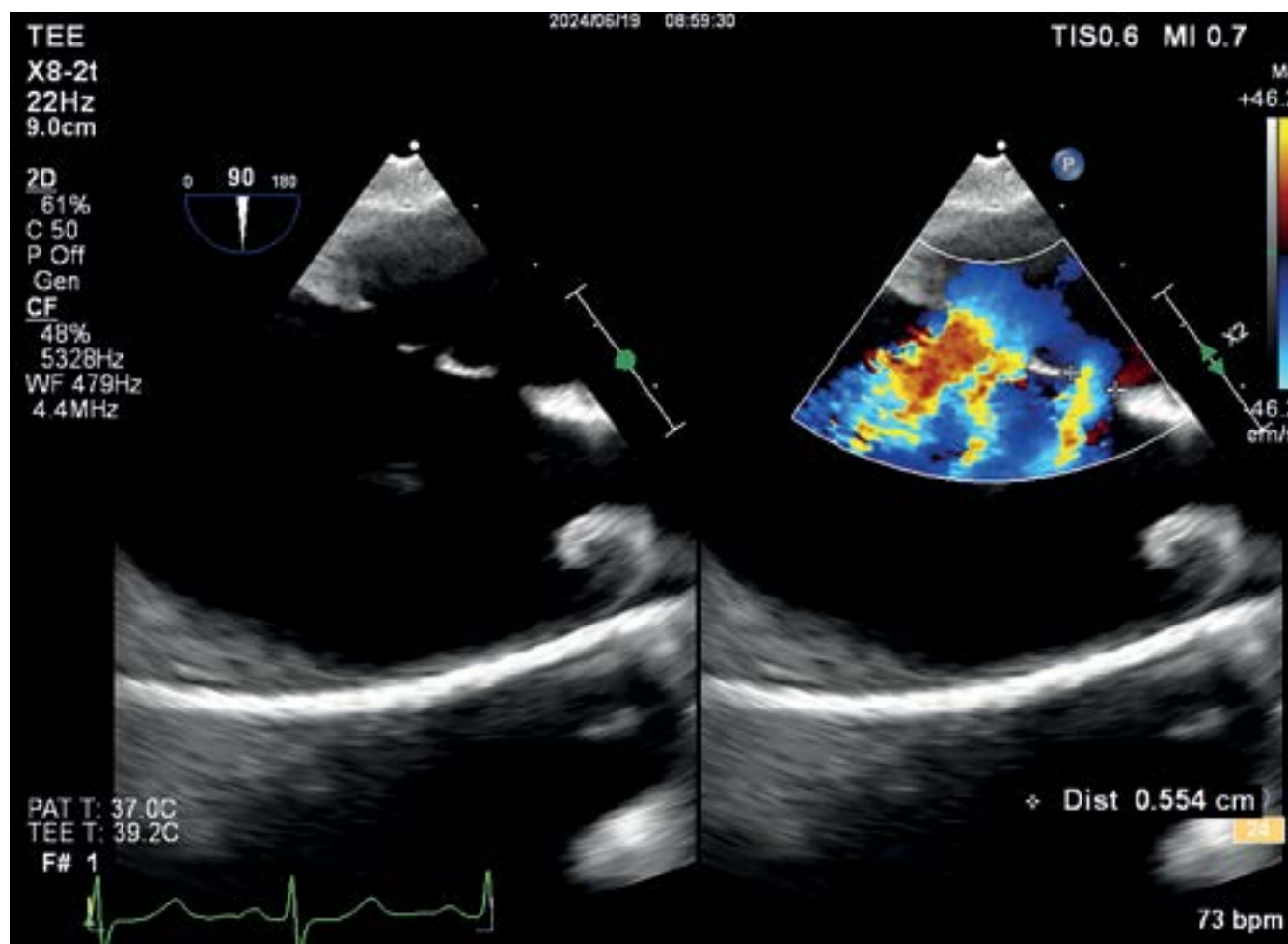
ASD transzkatóteres zárása altatásban, transfemorális behatoláson keresztül, TEE guiding mellett történik. A reziduális szőnt fennmaradása vagy igen ritka szövődmények, mint pitvarfali sérülés és eszközembolizáció előfordulhatnak. A beavatkozás sikeressége intraoperatív TEE-vel azonnal látható, de posztoperatív, illetve a követés során mellkasröntgennel és TTE-vel tovább monitorozandó. Időben történt ASD-zárás után az 1 hónapos, de főleg az éves ambuláns kontrollnál a jobbszívfél-tágulat jelentős remissziója várható. A továbbiakban egy multiplex pitvari septumdefektus perkután zárását szeretnénk bemutatni.

Esetbemutató

Az 54 éves nőbeteget már gyermekkorában diagnosztizáltak secundum típusú ASD-vel, azonban jobbszívfél-terhelés hiányában nem merült fel a zárás. A beteg

2024 elején malignus kamrai aritmia (széles QRS-tachycardia, OMSZ által ECV-vel terminálva) miatt került hospitalizációra. A TTE során az ismert ASD-t és jelentős jobbszívfél-terhelést (JK max: 42 mm), valamint atípusos, excentrikus bal kamrai hipertrófiát észleltünk. Az MRI-n látható volt az inferolaterálisan elhelyezkedő, bazális, excentrikus balkamra-hipertrófia, de tárolási betegségre jellemző eltérés nem igazolódott. A ritmuszavar hátterében reverzibilis ok nem igazolódott, a koronarográfia teendőt igénylő szűkületet nem mutatott, majd az elektrofiziológiai vizsgálat is negatív volt. Mindezeket figyelembe véve sikeres secunder prevenció VVI ICD beültetés történt.

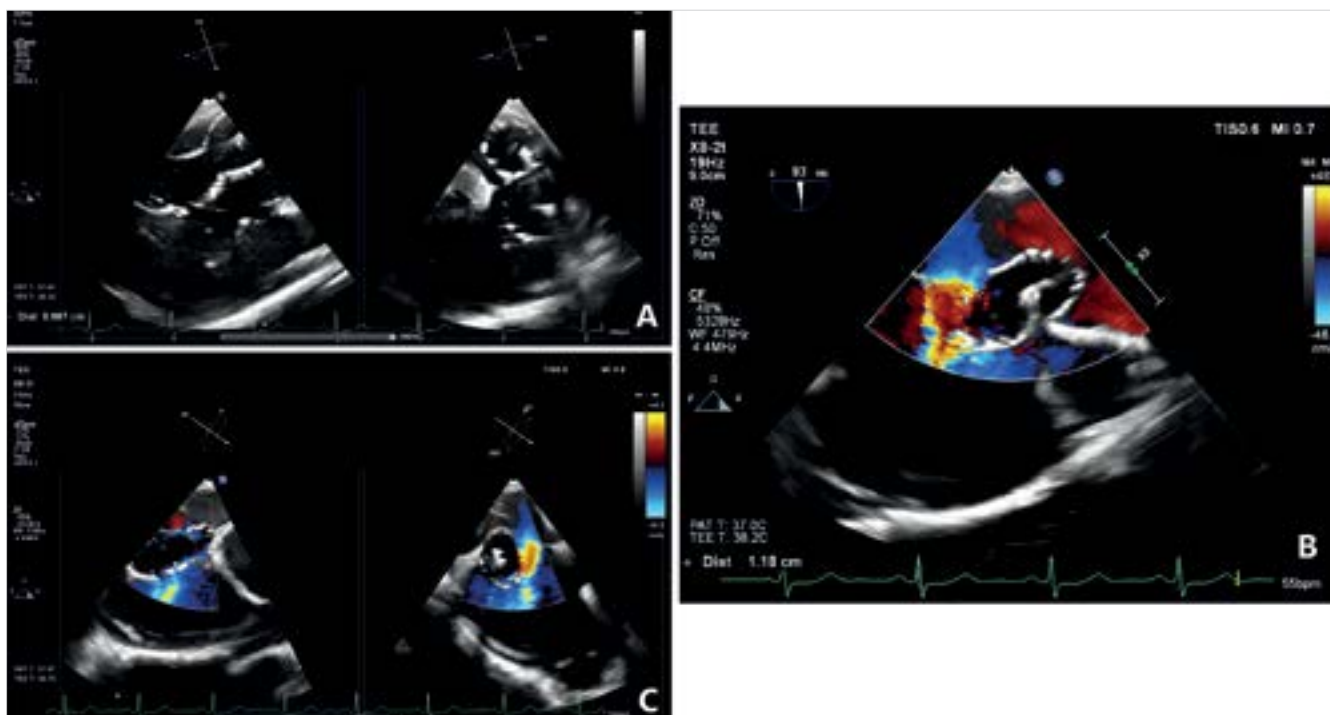
Ezután az ASD-anatómia tisztázására TEE vizsgálatot végeztünk, amely során multiplex ASD-re (1. ábra) derült fény; az alsó, hátsó septum közelében lévő defektusnak 10 mm-es pereme volt a pitvari szabad fal felé. Intervenciós konzílium alapján perkután zárásra elfogadtuk. A katóterezés során először bal v. femoralis



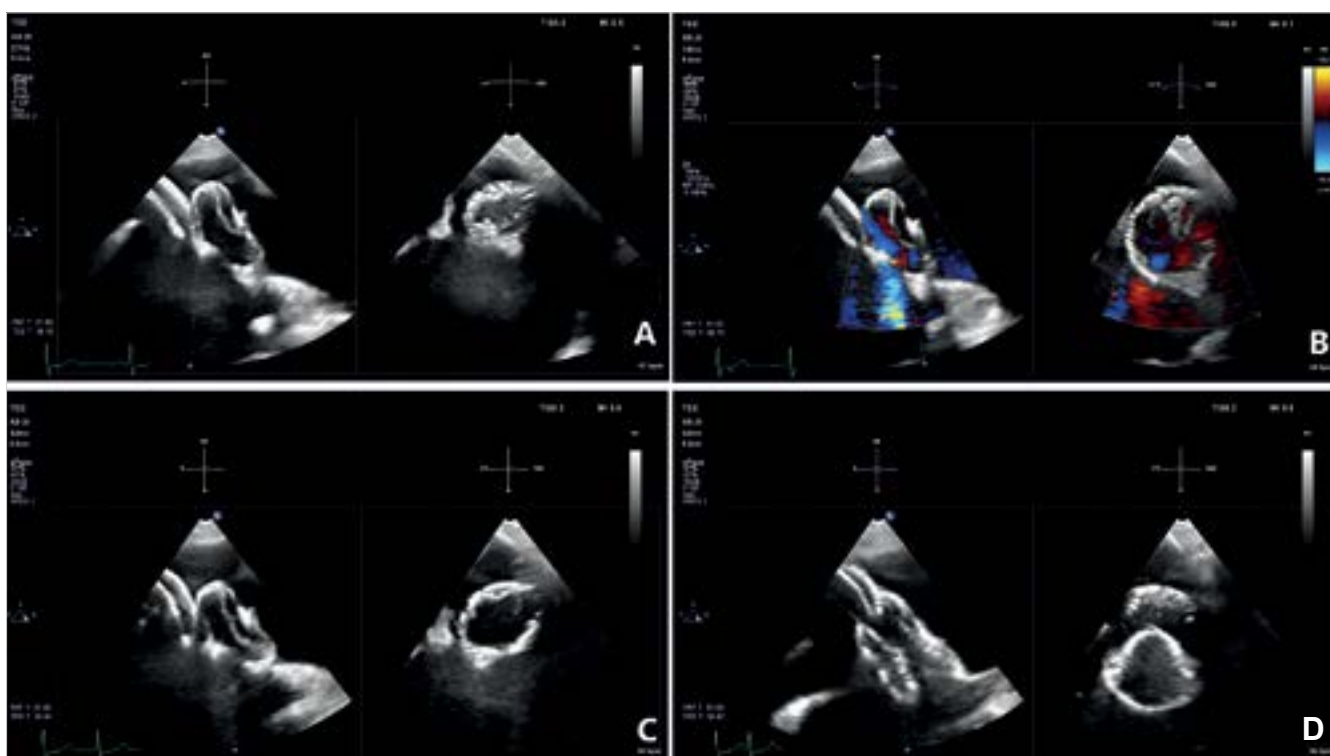
1. ÁBRA. Multiplex pitvari septumdefektus TEE-n (3 db jet látható)

Rövidítések:

ACHD: adult congenital heart disease (felnőttkori veleszületett szívfejlődési rendellenesség); ASD: atrial septal defect (pitvari septumdefektus); ASO: Amplatzer Septal Occluder; CHD: congenital heart disease (veleszületett szívfejlődési rendellenesség); ECV: elektromos kardioverzió; MRI: mágneses rezonanciás képalkotás; PVR: pulmonális vaszkuláris rezisztencia; TEE: transoesophagealis echokardiográfia; TIA: átmeneti iszkémiás roham; TTE: transthoracalis echokardiográfia



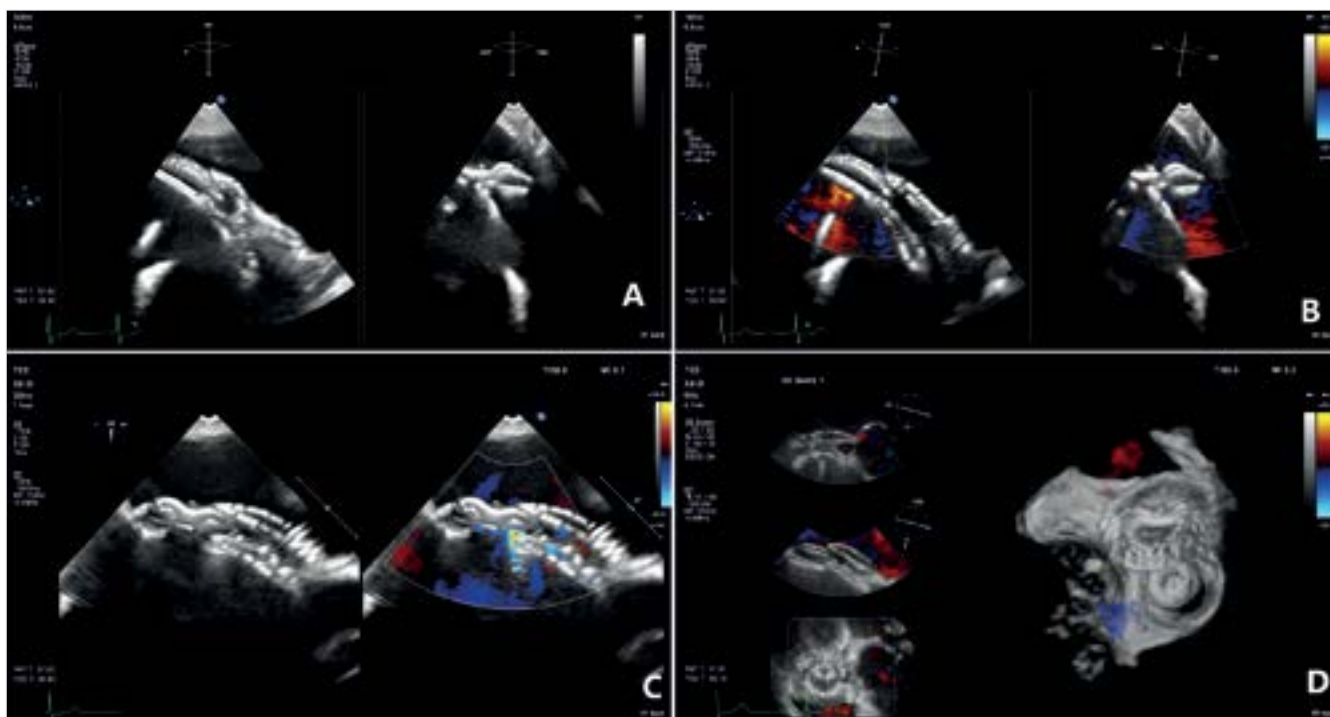
2. ÁBRA. Ballonos méretezés az intervenció során. A: A két nagyobbik ASD szimultán ballonos méretezése. B: A felső ASD méretezése, amely során kis reziduális szűt látható. C: Szimultán ballonos méretezés color doppler felvételen



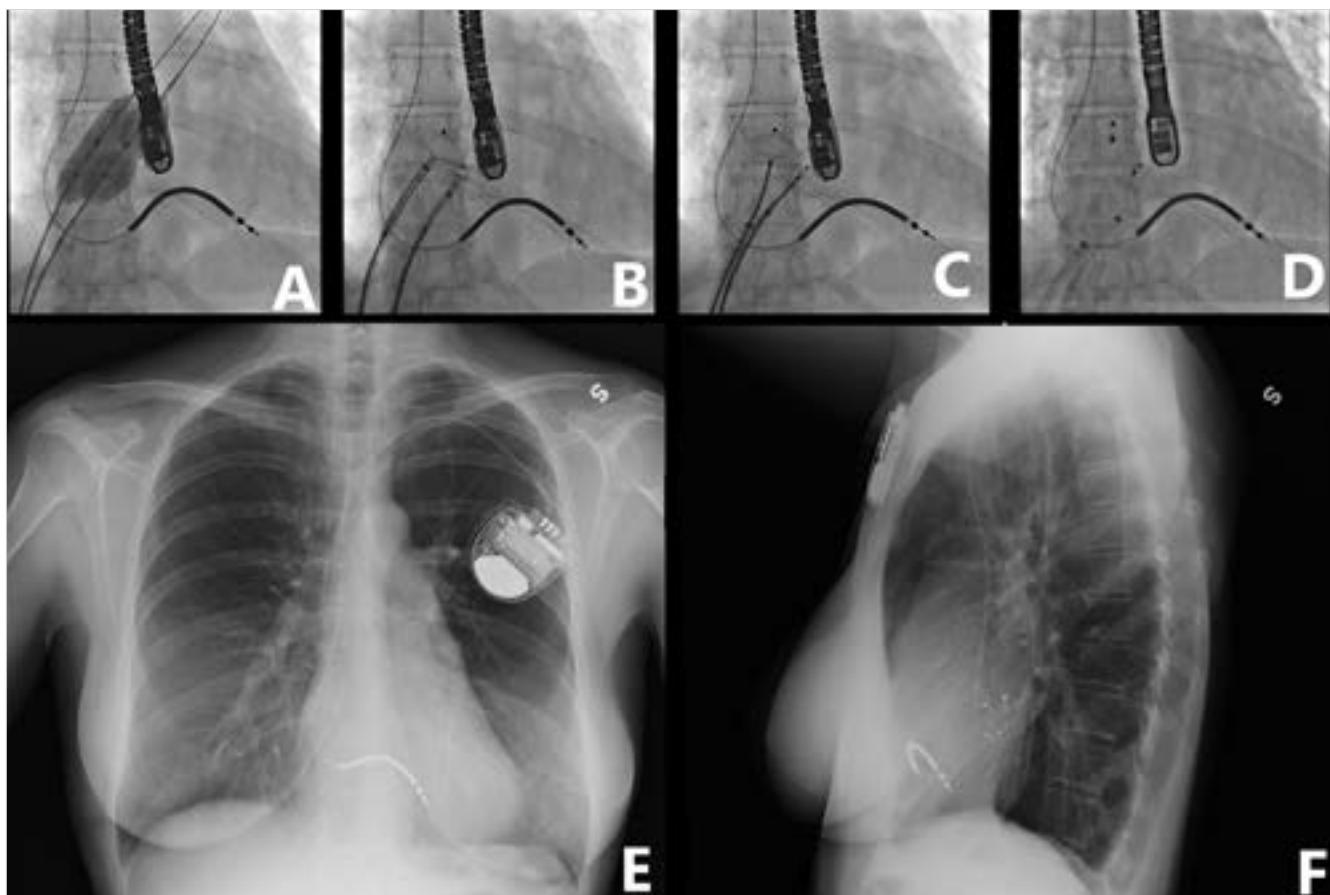
3. ÁBRA. A: Az elsőnek implantált occluder *in situ*, és a második. Az occluder bal lemeze nyitott állapotban. B: Ugyanez color dopplerrel. C és D: a második occluder jobb lemeze is nyitott állapotban van.

punkció történt. Két kisebb és egy nagyobb ASD volt látható. A felső ASD-n keresztül jutottak át először a bal pitvarba a vezetődróttal, majd a felső tüdővénába,

amely után a méretező ballonnal a defektus nagyságát meghatározták (20 mm). Ezt követte a jobb v. femoralis punkció, majd vezetődrót felvezetése a tüdővénába a



4. ÁBRA. A és B: Sikeres katóteres zárás szendvicstechnikával. C: Jelzett reziduális szőnt. D: A 3D képen látható a két ASD záróeszköz szendvicsszerű helyzete.



5. ÁBRA. Perkután többszörös ASD-zárás lépései. A: Ballonos méretezés. B és C: A záróeszközök tányérjainak kinyitása. D: A multiplex ASD zárása két Amplatzer Septal Occluder záróeszközzel, szendvicstechnikával. E és F: Kontroll-mellkasröntgenfelvételek a zárás után.

hátsó-alsó defektuson keresztül, illetve a második defektus méretezése (11 mm) (2. ábra). Mindezek után 9F long sheathre váltottak mindkét oldalon. Szendvicstechnikát alkalmazva a defektusok zárásához két Amplatzer Septal Occludert (ASO) használtak, először a 20 mm-es eszköz, ezután pedig a kisebb defektusba bevezetett 12 mm-es ASO eszköz bal oldali tányérját nyitották ki (3. ábra), és ezután zárták rá a jobb oldali tányérokat ugyanebben a sorrendben. A két záróeszköz a harmadik defektust is lefedte (4. és 5. ábra). Szövődménymentes beavatkozás történt. Másnap a kontroll TTE-n látszott, hogy a jobb kamrai volumenterhelés jelentősen csökkent, és az occluderek mellett reziduális sönt, perikardiális folyadék nem volt.

Megbeszélés

Habár a transzkatóteres ASD-zárás mára a beavatkozást végző centrumokban rutinintervenciónak számít, egyes anatómiai variációk, mint például a multiplex pitvari septumdefektus továbbra is kihívást jelenthet. Ahogy *Schwerzmann és társai* (7) is hangsúlyozták: ASD-gyanú esetén végzett TEE vizsgálat során mindig szükséges az egész septum áttekintése, hogy ne maradjanak felfedezetlenül a többszörös defektusok. Betegünk esetében is egy háromszoros septumdefektus zárása történt transzkatóteres úton két ASO záróeszköz segítségével, szendvicstechnikával. A komplex beavatkozások esetében magasabb a szövődményráta, például a reziduális sönt visszamaradása. Azonban a reziduális defektusok általában hemodinamikailag nem szignifikánsak, és idővel a méretük is csökkenhet (8). *Kao és társai* (8) szerint a komplex defektusok zárásának sikere a képzőművészet precizitásán és a ballonos méretezésen múlik. Esetünkben is a 3D TEE képzőművészet volt a kulcs a korrekt diagnózis felállításában és a zárhatóság döntésében, az intervenció során pedig a ballonos teszt döntötte el, mely defektusok zárandók, és milyen sorrendben.

Összefoglalva, a komplex, többszörös pitvari septumdefektusok is zárhatók transzkatóteres úton, ha van elegendő hátsó és alsó perem a defektusok mellett.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az esetismertetés 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

- Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(12): 1890–900. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01886-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01886-7)
- Van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(21): 2241–7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.025>
- Martin SS, Shapiro EP, Mukherjee M. Atrial septal defects – clinical manifestations, echo assessment, and intervention. *Clin Med Insights Cardiol* 2014; 8(Suppl 1): 93–8. <https://doi.org/10.4137/CMC.S15715>
- Lindsey JB, Hillis LD. Clinical update: atrial septal defect in adults. *Lancet* 2007; 369(9569): 1244–6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60576-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60576-5)
- Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller G-P, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *European Heart Journal* 2021 Feb 11; 42(6): 563–645. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>
- Engelfriet P, Meijboom F, Boersma E, Tijssen J, Mulder B. Repaired and open atrial septal defects type II in adulthood: an epidemiological study of a large European cohort. *Int J Cardiol* 2008; 126(3): 379–85. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.04.044>
- Schwerzmann M, Windecker S, Meier B. Images in cardiovascular medicine. Swiss cheese-like atrial septal defect. *Circulation* 2008; 117(24): e490–2. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.757435>
- Kao AS, Cardozo S. Three-Dimensional Cardiac Imaging: A Necessity to the Diagnosis and Treatment of Swiss-Cheese Atrial Septal Defect. *Cureus* 2023; 15(6): e40341. <https://doi.org/10.7759/cureus.40341>

Bal elülső leszállóágból eredő jobb koszorúér, avagy kettős lokalizációjú STEMI egy csavarral

Gergely Gábor, Szabó Zsolt István, Körömi Zsolt, Petrov Csaba

Borsod-Abaúj-Zemplén Vármegyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház,
Kardiovaszkuláris és Belgyógyászati Centrum, Miskolc



Szerzői video-összefoglaló

Levelezési cím:

Dr. Gergely Gábor, 3526 Miskolc, Szentpéteri kapu 72–76. E-mail: gerg.gabor@gmail.com

Esetismertetésünkben egy akut koronáriaszindróma kapcsán mellékleletként talált koszorúér-fejlődési rendellenesség bemutatását és ismeretének fontosságát részletezzük. Az egyébként strukturálisan ép szív koronáriaanomáliái ritka entitások, amelyek ismerete a gyakorló kardiológusok számára is szükséges, különös tekintettel a koronáriaintervenciót végzők körében. Az úgynevezett single coronary artery esetében – ahogy a neve is utal rá – a teljes koszorúérrendszer egyetlen közös törzzsel ered. Egyik gyakoribb változata, amikor a főtörzs a bal Valsalva-tasakból, a jobb koszorúér pedig a bal elülső leszállóág proximális vagy mediális szakaszából ered. Ilyen anatómiai viszonyok mellett a tervezett intervenciók stratégia megválasztása kiemelt jelentőségű, mivel akut koronáriaszindróma vagy intervenciók komplikáció esetén potenciálisan nagyobb szívizomterület sérülhet.

Kulcsszavak: STEMI, koronáriafejlődési rendellenesség, jobb koszorúér, koronária-CT-angiográfia, perkután koronáriaintervenció

Right coronary artery originating from the left anterior descending artery, or double localized STEMI with a twist: case report

In our case report, we describe an incidental finding of a congenital malformation of a coronary artery in a patient with acute coronary syndrome and we would like to present the importance of these findings. Coronary anomalies in an otherwise structurally normal heart are rare entities, yet their knowledge is necessary even for practicing cardiologists, especially those performing coronary interventions. In the single coronary artery cases – as the name suggests – the entire coronary artery system originates from a single common trunk. One of the more common variations occurs when the main trunk originates from the left Valsalva sinus and the right coronary artery originates from the proximal or medial section of the left anterior descending artery. In such anatomical conditions, choosing the planned interventional strategy is of great importance as a potentially larger myocardial area may be at risk during an acute coronary syndrome or in the event of an interventional complication.

Keywords: STEMI, coronary anomaly, right coronary artery, coronary CT angiography, percutaneous coronary intervention

Bevezetés

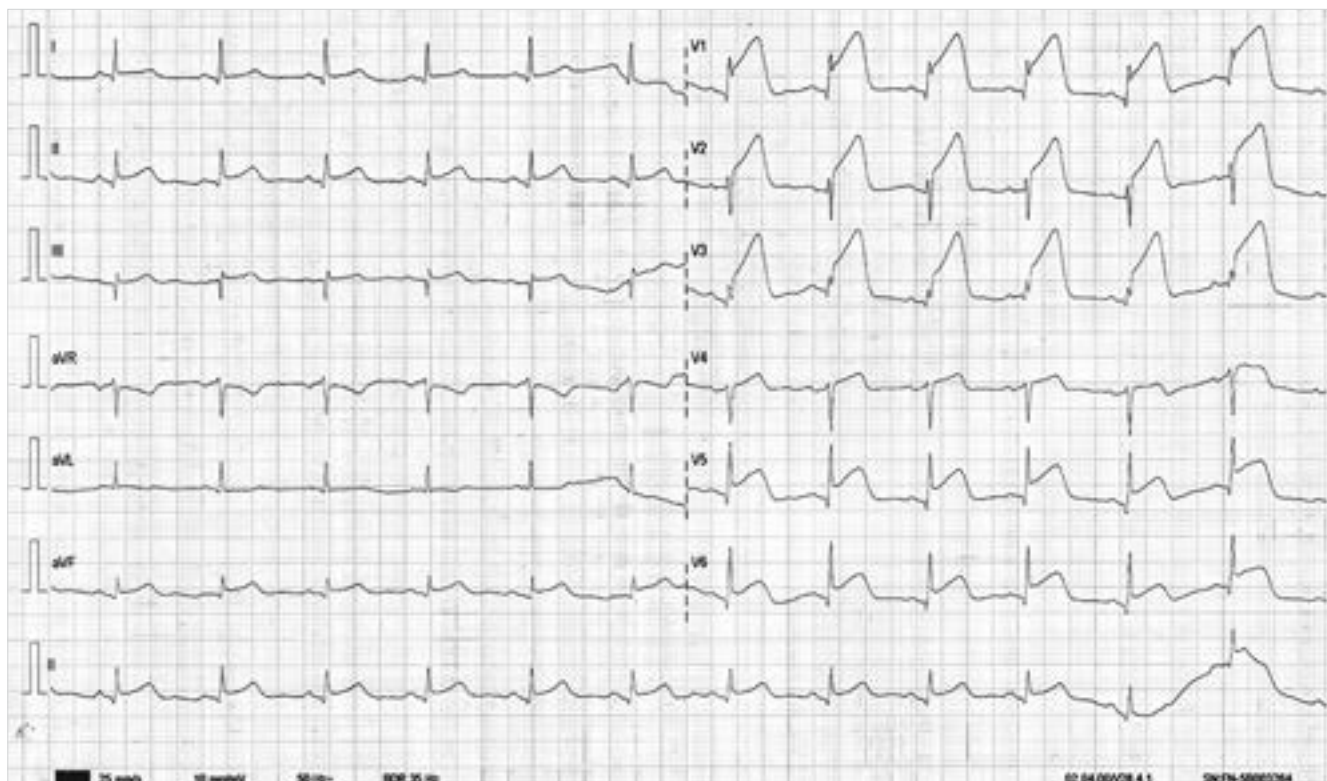
Az egyébként strukturálisan ép szív koszorúér-fejlődési rendellenességének definiálása a számos individuális anatómiai variáció miatt nem egységes. Egy szélesebb körben elfogadott beosztás szerint az tekinthető anomáliának, ami a populáció kevesebb mint 1%-át érinti. A bal Valsalva-tasakból induló ún. single coronary artery (SCA), ahol az aberránsan eredő jobb koszorúér (RCA) a bal elülső leszállóág (LAD) proximális vagy mediális részéből ágazik le, igazi irodalmi raritásnak számít (prevalenciája 0,024–0,066%) (1–3). Habár az SCA-s esetek kisebb részénél az anomália – repozíciós műtétet is igénylő interarteriális lefutás esetén – mellkasi fájdalmat, palpitációt, malignus ritmuszavart és hirtelen szívhalált is eredményezhet, többségük mégis tünetmentes variáns és valamilyen képalkotó vizsgálat során mintegy mellékleletként ismerik fel (2, 3). Ugyanakkor az első észleléskor részben a korrekt felismerés, részben a helyes terápiás lépés meghozatala igazi kihívást jelenthet az invazív kardiológusok számára, különösen az olyan idővesztéssel nem tűrő helyzetekben, mint az ST-elevációs infarktus ellátása (5, 6).

Esetismertetés

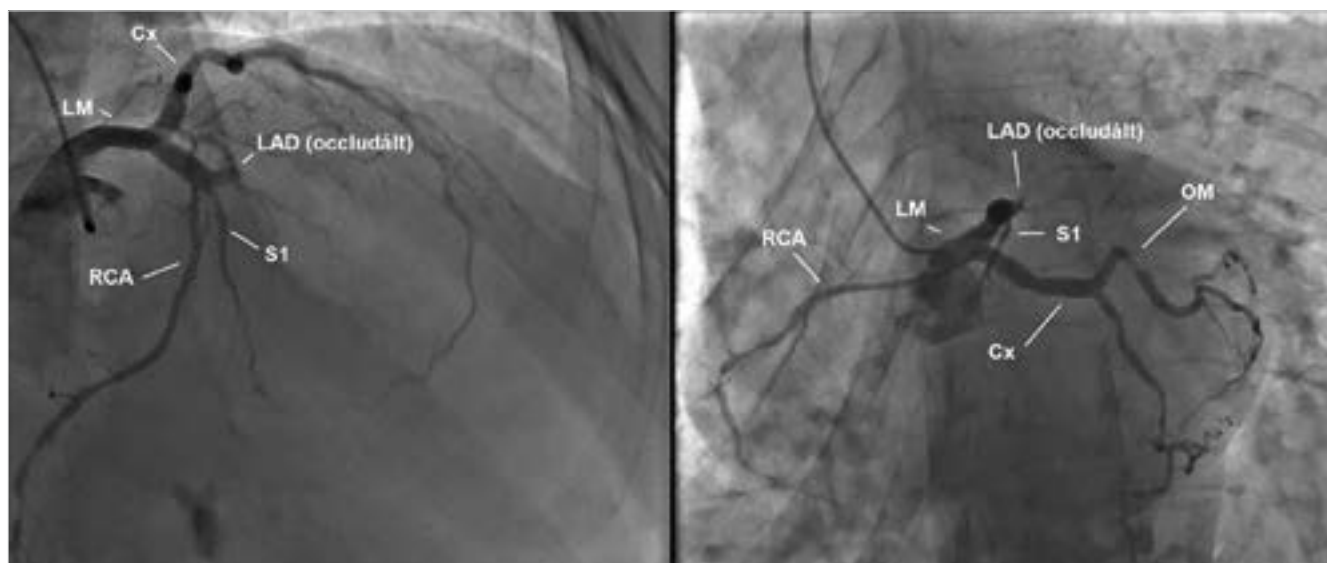
Egy 60 éves, magas vérnyomásos, nem dohányzó, nem diabéteszes beteget szállítottak az éjszakai órákban intenzív osztályunkra 3 órás, típusos mellkasi fáj-

dalom hátterében EKG-val igazolt, kettős lokalizációjú (inferior és anterior) STEMI miatt (1. ábra). Érzékeny mellkasi fájdalom és EKG-eltérései is perzisztáltak, így urgens koronarográfiát inicializáltunk. Jobb transzradialis behatolásból végzett koronarográfián a LAD első szeptális perforátorának (S1) leadása alatti okklúziója látszódott, továbbá az S1 felett aberránsan eredő RCA – mediálisan és disztálisan szignifikáns stenosisokkal –, valamint a disztális körbefutó (Cx) hosszú szignifikáns és marginálisának határérték-szűkülete identifikálódott (2. ábra). A jobb- és nonkoronáriás Valsalva-tasakban koszorúér-eredés nem ábrázolódott.

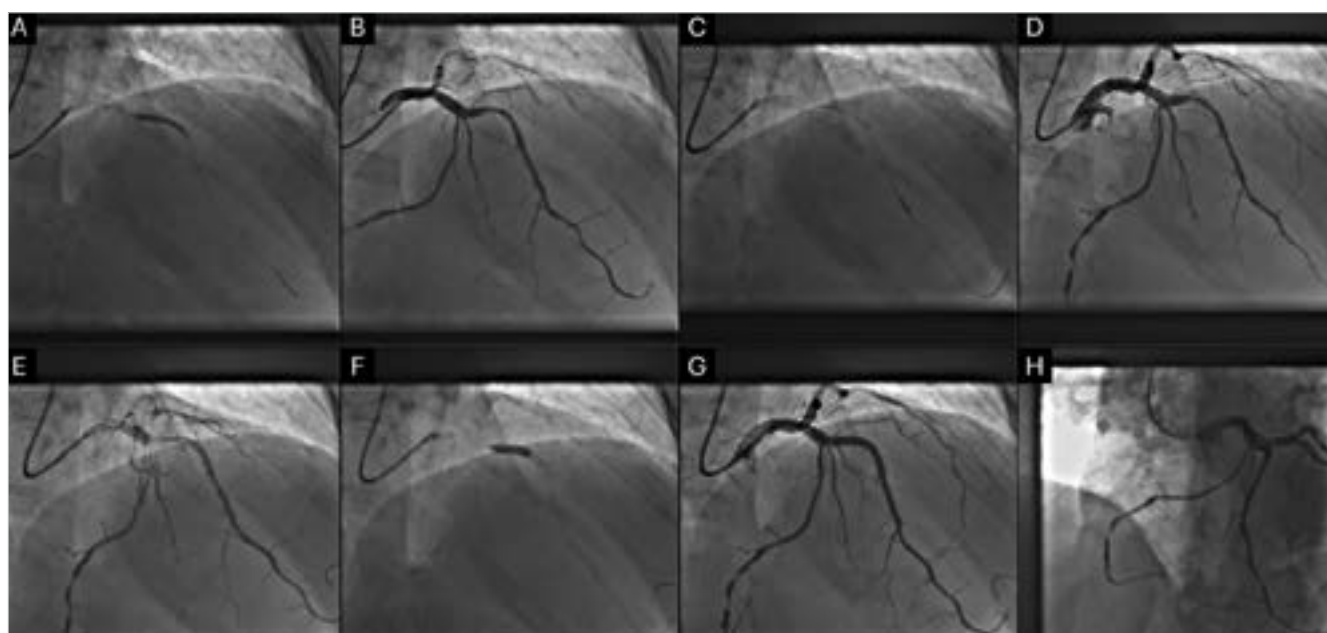
A diagnosztika után 6 French-es, 3,5-es extra-backup vezető katéterrel kanuláltuk a bal koronáriát, hidrofílvonató dróttal passzáltuk a LAD okklúzióját, és egy 2,5×20 mm-es ballonnal tágítást végeztünk. Csúcson áthajló LAD nyílt meg disztálisan újabb szűkülettel és jó szeptális hálózattal. Érdemi diagonális nem telődött. A látottak alapján a kettős lokalizáció hátterében a csúcson áthajló, nagy területet ellátó LAD elzáródása volt azonosítható, ezért első lépésben ennek izolált intervenciója mellett döntöttünk. A disztális stenosisban egy 2,5×22 mm-es DES-t nyitottunk, majd a culprit léziót fedve – az RCA-t és S1-et nem involválva – egy 3,5×26 mm-es, illetve ezzel disztálisan fedésben egy 3,0×18 mm-es DES-t deponáltunk, végül utóbbi stentballonjával és egy 4,0×12 mm-es non-compliant ballon segítségével utótágításokat végeztünk. A LAD-ban jó angiográfiás eredményt kaptunk, ágvesztést nem észleltünk, az RCA és az S1 eredése nem kompromittálódott (3.



1. ÁBRA. Érkezéskor készült EKG



2. ÁBRA. A mediális LAD okkludált (culprit lézió), mellékleletként telődik az első szeptális perforátor felett aberránsan eredő RCA



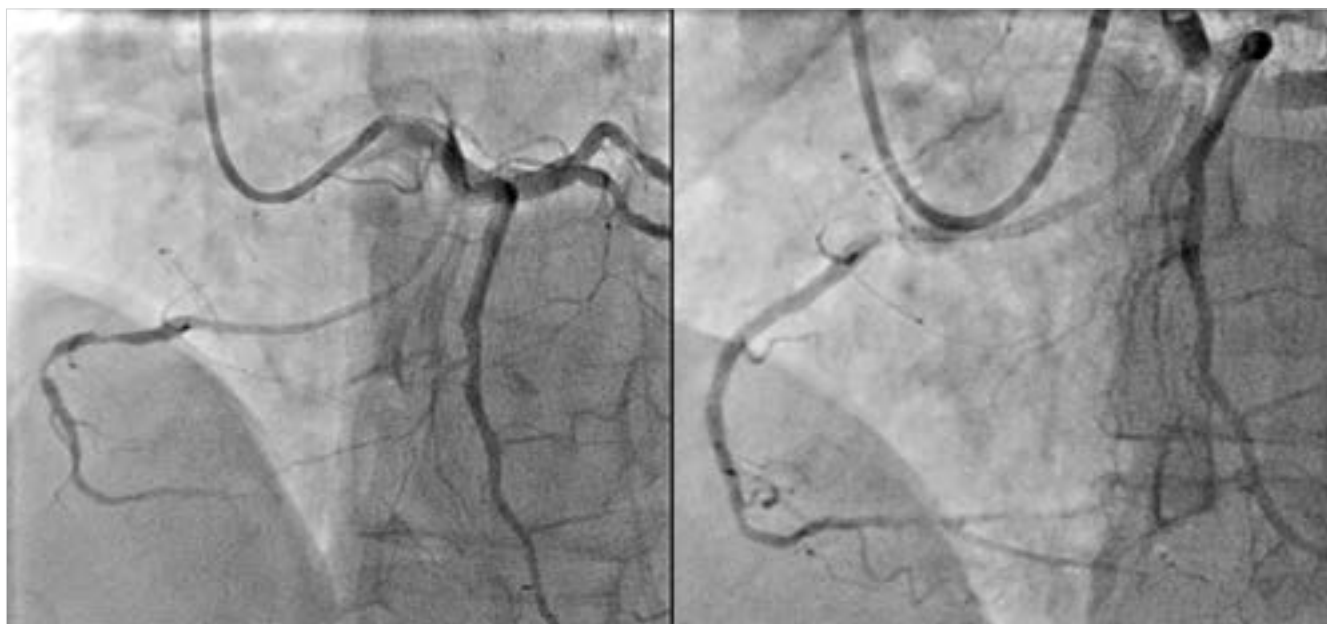
3. ÁBRA. A culprit ér PCI-je. A: Drót levezetése a LAD elzáródásán át, valamint az első tágítás. B: A végig telődő LAD disztális stenosisával. C: A disztális LAD-lézió stentelése. D: Stent pozicionálása a culprit lézió magasságában. E: A mediális stent disztális irányú folytatásában egy újabb DES pozicionálása. F: Utolsó ballonos utótágítás. G-H: A LAD-PCI záróképei

ábra). A beteg panaszai megszűntek, a beavatkozást befejeztük.

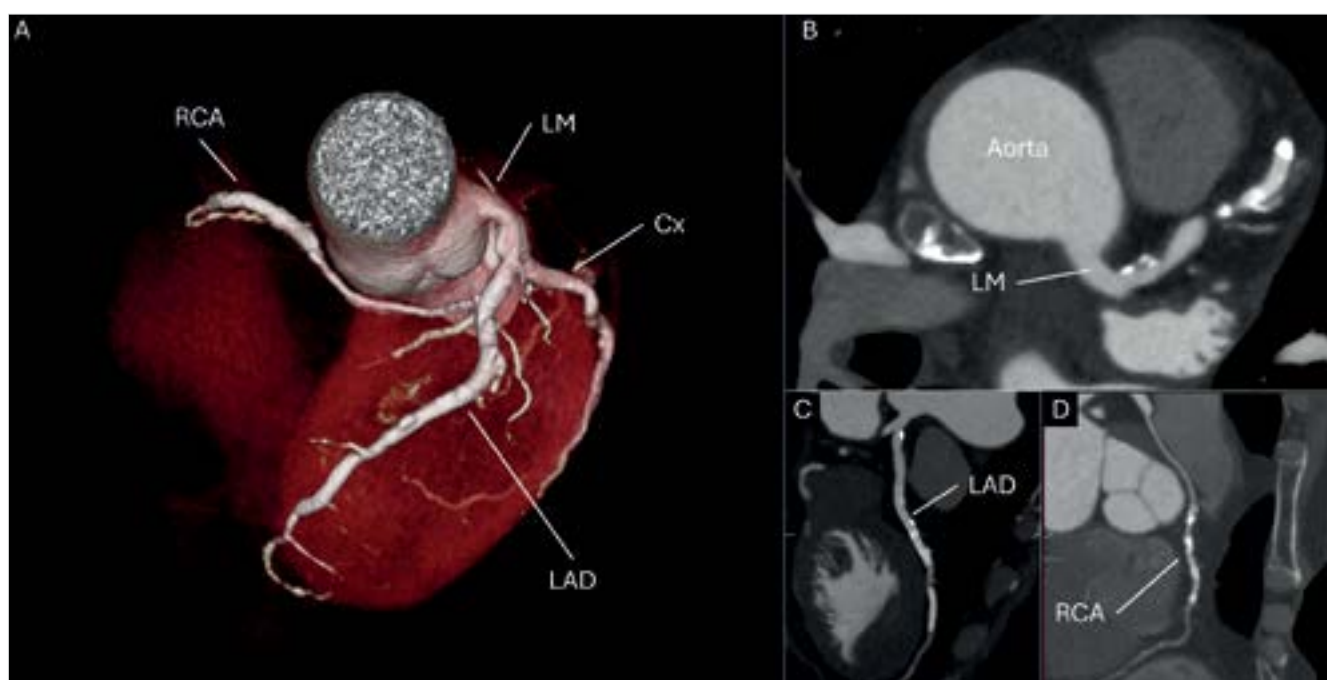
A posztprocedurális hospitalizáció eseménytelenül telt. Echokardiográfiával megtartott jobb és súlyosan csökkent bal kamrai szisztolés funkciót, valamint kiterjedt LAD- és RCA-területi akinesist detektáltunk, releváns vitium nélkül. Bekerülési panaszait jelentős nekroenzim-kiáramlás kíséerte, egyebekben laborokkal novum hyperlipidaemiára derült fény. Thrombocytaaggregometria effektív clopidogrelhatást igazolt. Gyógyszeres terápiáját optimalizáltuk, kettős thrombocytaaggregáció-gátlás mellett ACE-gátlót, béta-blokkolót, statint és mineralokortikoidreceptor-gátlót állítottunk be. Tag-

intézményünkben komplex rehabilitációs programban részesült, ahonnan javult terhelhetőséggel emittáltak.

A reziduális szűkületeket illetően életképesség tisztázására szív-MRI-re ütemeztük, ami a disztális RCA-terület nonviabilitását igazolta, ezért második ülésben csak a mediális RCA csaknem kritikus lézióinak megoldása történt meg 2 DES beültetésével (4. ábra). A Cx rendszer stenosisai a frakcionális áramlási tartalék (fractional flow reserve, FFR) vizsgálata alapján funkcionálisan nem bizonyultak szignifikánsnak. A rendellenes eredés miatt szervezett koronária-CT-angiográfia pedig prepulmonális lefutást igazolt, így további invazív teendő, érrepozíciós műtéti igény nem maradt (5. ábra).



4. ÁBRA. A második ülésben végzett mediális RCA-PCI első és utolsó felvétele



5. ÁBRA. LAD és RCA-PCI után készült koronária-CT-angiográfia. A: 3D rekonstrukciós kép. B: Axiális metszet, LM eredés. C: Kiterített LAD-rekonstrukció (MIP). D: Kiterített RCA-rekonstrukció (MIP).

Rövidítések: MIP: maximum intensity projection; PCI: primer koronáriaintervenció

Diszkusszió

Az ún. single coronary artery egy ritka koronáriaanomália, ahol az összes epikardiális ér egyetlen orificiumból indul. Ennek egyik változata, amikor az SCA főtróns a bal Valsalva-tasakból, az RCA pedig a LAD proximális vagy mediális szakaszából ered. Az esetek többségében benignus, tünetmentes rendellenességről van szó, mivel az aberráns ér leggyakrabban a truncus pul-

monalis előtt közelíti meg a jobb atrioventricularis árkot, de interarteriális lefutás is ismert, amely már tünetképző és emeli a hirtelen szívhalál kockázatát (1–4). Mindemellett az SCA-s esetek komoly kihívást jelenthetnek az intervenció szakembereknek, hiszen egy proximálisabb lézió esetén jelentősen nagyobb szívizomtömeg vérellátása sérül, továbbá a hasonló helyen végzett intervenció is összetettebb vérellátási területet veszélyeztet, a szokatlan anatómia pedig növelheti a

szövődmények előfordulását (5, 6). Interatriális lefutás esetén pedig a szívsebészet bevonása szükséges az érintett érszakasz áthidalásának vagy felszabadításának tervezésére.

A fenti esetismertetés nem az elvégzett koronáriaintervenció különlegessége vagy egyedisége miatt született, hanem egy olyan ritkaságszámba menő koszorúér-anatómia bemutatása volt a cél, amely esetenként azt igényli, hogy az invazív kardiológus kilépjen komfortzónájából és hasonló, vagy komplikáltabb szituációkban könnyebben tudja megválasztani a helyes stratégiát.

Köszönetnyilvánítás

Köszönet a CT-képekért dr. Stefán Ákosnak, Képkötő Diagnosztikai Centrumunk radiológusának!

Nyilatkozat

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

Irodalom

1. Lipton MJ, Barry WH, Obrez I, Silverman JF, Wexler L, et al. Isolated single coronary artery: diagnosis, angiographic classification, and clinical significance. *Radiology* 1979; 130: 39–47. <https://doi.org/10.1148/130.1.39>
2. Villa ADM, Sammut E, Nair A, et al. Coronary artery anomalies overview: The normal and the abnormal. *World Journal of Radiology* 2016; 8(6): 537–555. <https://doi.org/10.4329/wjr.v8.i6.537>
3. Gentile F, Castiglione V, De Caterina R. Coronary Artery Anomalies. *Circulation* 2021; 144: 983–996. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055347>
4. Wilson J, Reda H, Gurley JC. Anomalous right coronary artery originating from the left anterior descending artery: Case report and review of the literature. *International Journal of Cardiology* 2009; 137: 195–198. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.03.140>
5. Vijayvergiya R, Kasinadhuni G, Vemuri KS, et al. Percutaneous coronary revascularization in patients with single coronary artery. *Cardiovascular Revascularization Medicine* 2021; 29: 32–37. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2020.08.015>
6. Khan UA, Sharma D, McGlinchey P, Peace A. Percutaneous coronary intervention to left anterior descending artery/right coronary artery bifurcation: this is not a typo! A case report. *European Heart Journal – Case Reports* 2019; 3: 1–5. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytz137>

KREDITPONTSZERZŐ ONLINE TOVÁBBKÉPZÉS

MÉRHETŐ SIKER

A hipertónia kezelésének mindennapi kihívásai a hazai és nemzetközi gyakorlatban

A továbbképzést a **MERCK** Kft. támogatja



A hipertónia kezelésének mindennapi kihívásai a hazai és nemzetközi gyakorlatban.

Lehet-e újat mondani a hipertóniáról?

Négyrészes, akkreditált továbbképzésünk keretében kaphatunk választ a kérdésre, ahol neves nemzetközi és hazai szakemberek ismertetik a magas vérnyomás diagnosztikájának és kezelésének a mindennapi gyakorlatot érintő változásait a legfrissebb európai hipertóniaajánlás alapján. A továbbképzés során széles körű útmutatást kapunk a különböző terápiás lehetőségek individuális alkalmazására is.

A továbbképzéssel kapcsolatos információk a mellékelt QR-kód segítségével érhetők el.



Heart failure in paediatric Crohn's disease patient – extraintestinal manifestation, concomitant disease or iatrogenic effect?

Snehil Swaraj¹, Erzsébet Szakos^{2,3}, László Ablonczy⁴,
Csaba Vilmányi⁴, Ádám Goschler¹, Áron Cseh¹



Szerzői video-összefoglaló

¹Semmelweis University, Paediatric Centre, Budapest

²B.-A.-Z. County Central University Hospital, Velkey László
Paediatric Health Centre, Miskolc

³University of Miskolc, Miskolc

⁴Gottsegen National Cardiovascular Centre, Children's Heart Centre, Budapest

Corresponder author:

Snehil Swaraj, e-mail: snehilswaraj50@gmail.com

Inflammatory bowel disease encompasses Crohn's disease and ulcerative colitis, gastrointestinal conditions associated with increased risk of cardiovascular issues compared to those without that. These cardiovascular problems may include pericarditis, myocarditis, thromboembolism, arrhythmias, endocarditis, heart failure, Takayasu arteritis, valvulopathies, and atrioventricular block. However, limited literature exists on this topic in paediatric patients. The primary treatment for Crohn's disease, the anti-tumor necrosis factor agent infliximab, has been linked to rare but serious cardiovascular complications. Here, we present a case study of a 7-year-old boy with Crohn's disease whose cardiopulmonary function deteriorated after receiving infliximab therapy.

Keywords: inflammatory disease, Crohn's disease, infliximab, dilated cardiomyopathy, heart failure, proBNP, paediatrics

Szívelégtelenség gyermek-Crohn-betegségben – extraintesztinális megnyilvánulás, kísérőbetegség vagy iatrogén hatás?

A gyulladásoos bélbetegségek közé tartozik a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa, amelyek gasztrointesztinális állapotok, és az érintett betegek esetében nagyobb kardiovaszkuláris kockázatot jelentenek, mint az egészséges populációban. Ezek a szív-ér rendszeri problémák magukban foglalhatják a pericarditist, a myocarditist, a tromboembóliát, az aritmiákat, az endocarditist, a szívelégtelenséget, a Takayasu-arteritist, a billentyűbetegségeket és az atrioventrikuláris blokkot. Azonban a gyermekkorú betegek esetében korlátozott az irodalom ebben a témában. A Crohn-betegség elsődleges kezelése az infliximab, egy tumornekrózisfaktor-gátló, amely ritka, de súlyos kardiovaszkuláris szövödményekkel hozható összefüggésbe. Ebben a tanulmányban egy 7 éves, Crohn-betegségben szenvedő fiú esetét mutatjuk be, akinek a kardiopulmonális funkciója infliximabterápia után romlott.

Kulcsszavak: gyulladásoos bélbetegség, Crohn-betegség, infliximab, dilatatív cardiomyopathia, szívelégtelenség, proBNP, gyermekgyógyászat

Introduction

Inflammatory Bowel Disease (IBD) is an inflammation affecting the gastrointestinal tract (1). Crohn's disease presents with a discontinuous and transmural course,

potentially impacting any part from mouth to anus, while ulcerative colitis primarily targets the colon, initially involving the rectum and persisting throughout. Infliximab, a key treatment for Crohn's disease, is a type of biological therapy composed of a monoclonal

Received 21. 11. 2024; Accepted 27. 11. 2024

antibody that inhibits tumor necrosis factor alpha (2). Despite its effectiveness, infliximab carries various adverse effects, including infusion-related reactions, headaches, nausea, diarrhoea, anaemia, hepatitis B reactivation, malignancies, hepatotoxicity, and cardiovascular events (3). Here, we present a paediatric case of possible infliximab-induced heart failure in a Crohn's disease patient. Such cases are infrequent in paediatric literature and contribute to our understanding of this complication in younger patients.

Case Report

In 2021, at the age of five, a 7-year-old boy was diagnosed with Crohn's disease, with enteral nutrition and salazopyrine was in remission, immunosuppressive treatment was delayed due to his young age and several infections. He was in remission for 2 months before the present case, at which time he developed a perianal abscess, his anaemia required transfusion and endoscopy described pancolitis resulted in infliximab initiation. On the day of admission, after a perianal fistula surgery, he was admitted to the Intensive Care Unit due to bronchospasm and hypotension. The next day, after starting the 3rd infliximab infusion, progressive cardiac failure developed, and dilated cardiomyopathy was revealed. The level of proBNP (Brain Natriuretic Peptide) was extremely high as 15,000 ng/L (normal range <400 ng/L) see *Figure 1*.

He was referred to the Children's Heart Centre, Heart Center to investigate for the need of acute intervention or heart transplantation, which are negated. A radiograph showed cardiomegaly, while echocardiography decreased cardiovascular function with mitral regurgitation, see *Figure 2*. Heart MR described dilated cardiomyopathy (DCMP) with increased trabecularization, while active inflammation was not detectable, but it was diffuse, myocardial damage from earlier episodes. He was admitted to Paediatrics Centre Semmelweis University for further investigations were decided to replace infliximab with ustekinumab. Soon after start of steroid medication the proBNP level dropped down to 1000 ng/L. During his stay, with changes in management strategies the proBNP levels fluctuated between 610 ng/L (lowest) – 1097 ng/L (maximum). During hospitalization, he received milrinone, furosemide, lisinopril, spironolactone, bisoprolol, levosimendan. He was discharged after 2 months with a proBNP level of 1097 ng/L. Discharge medications included angiotensin inhibitors, methotrexate, ustekinumab, valsartan and sacubitril, with no acute need for heart transplantation and just regular follow-ups.

It emerged as an etiological factor in the background of DCMP the underlying disease itself (extraintestinal manifestation of Crohn's disease, although in childhood this is very rare), and the possible cardiotoxic effect of

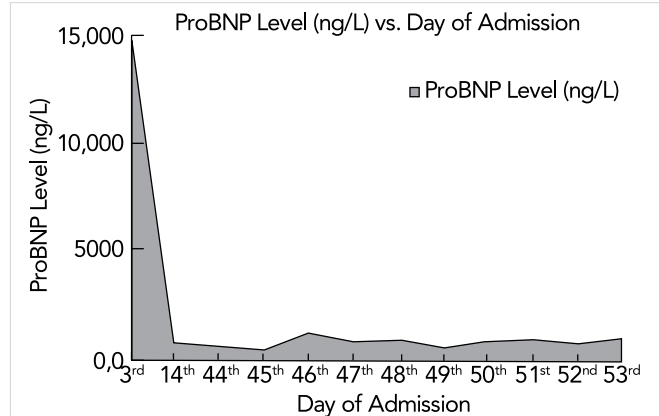


FIGURE 1. Graphical illustration of proBNP (brain natriuretic peptide) levels

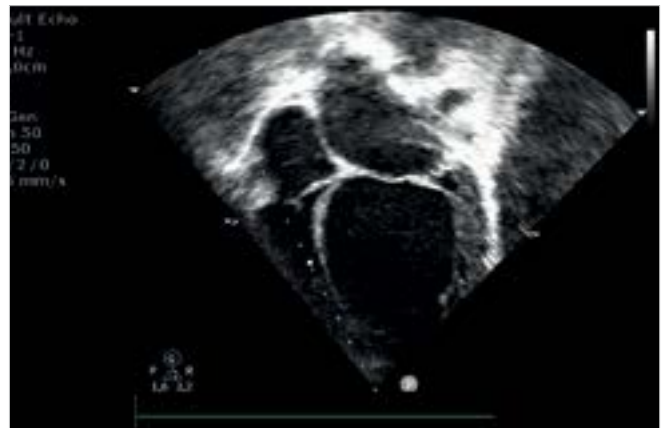


FIGURE 2. Echocardiography illustrating cardiomegaly due to dilate cardiomyopathy

biological therapy. The infliximab trough level was <0.3 mg/l but without antibody (<10 ug/L); therefore these values and also the very soon development of the disease after the beginning of the therapy speak against his role. There is no family history of congenital heart anomalies or respiratory insufficiency, but we asked for genetic consultation. The whole exome sequencing of the children and parents we identified a disease-causing beta-myosin heavy chain (MYH7) variant, which can be causative in DCMP as suggested some case reports (4).

Discussion

Our patient experienced heart failure, tachycardia, and palpitations three weeks after starting infliximab infusions, with no prior history of such cardiovascular events. This suggests a link between infliximab therapy and the development of heart failure. The New York Heart Association (NYHA) guidelines contraindicate the use of anti-tumor necrotic factor agents in patients with class III–IV heart failure. Additionally, our patient

developed iron deficiency anaemia due to recurrent gastrointestinal inflammation and bleeding; this might have aggregation effect.

Infliximab is an FDA-approved biological therapy for moderate to severe cases of Crohn's disease in children as well as adults (3). Infliximab targets tumor necrosis factor- α which further enhances TNF- α production in tissues. The biological effects of TNF- α are mostly concentration dependent. At low levels, it induces local inflammation and IL-1 production, while at higher levels, systemic effects like fever, increased acute phase reactants, hypotension, and cardiovascular collapse can occur. TNF- α contributes to various detrimental effects including increased oxidative stress, nitric oxide synthesis, β -adrenergic receptor uncoupling leading to contractile dysfunction, and elevated levels of IL-6 and IL-1, exacerbating myocardial dysfunction such as heart failure (5). Sustained TNF- α expression in the myocardium can lead to structural changes such as reduced left ventricular function, ventricular dilation, hypertrophy, apoptosis, and cardiac fibrosis. Exact mechanism of infliximab induced heart failure is yet to be elucidated.

In contrast, ustekinumab, which is the rescue biological in this case, targets interleukin-12 and interleukin-23, which are proteins involved in the inflammatory response. By blocking these proteins, ustekinumab helps to reduce inflammation and symptoms associated with Crohn's disease. In case of ustekinumab there are insufficient data regarding the relation with heart failure, but there are some case reports which advise caution (6).

Most of the reports about the connection of heart failure with biologicals are from infliximab, but it is worth noting that this was the first widely used biological therapy in IBD, so there is the most data on it. *Kwon et al.*'s meta-analysis reviewed ten patients under 50 who developed heart failure from anti-TNF use (7). Nine stopped treatment out of which three fully recovered and six improved partially, and one died. In this case, the patient ceased infliximab, started diuretics, and saw symptomatic relief and better echocardiographic results but didn't fully recover cardiac function. There are various other documented cases of adult patients developing new-onset heart failure after infliximab therapy for Crohn's disease; such descriptions are rare in paediatric literature.

In addition, in our patient a possible genetic predisposing factor for heart failure was also demonstrated.

The described mutation of MYH7 can be a pathogenic variant in sarcomere protein genes and therefore a causative factor for DCM. MYH7 encodes for the myosin heavy-chain β (MHC- β) isoform involved in cardiac muscle contractility. There are reports, where mutations in MYH7 were presented as with high risk for cardiomyopathies (4).

In summary, in the background of cardiac failure in paediatric populations with IBD can be many reasons. These including extraintestinal manifestations, concomitant disease or iatrogenic effect from medications and in many cases it is not easy to separate them. That is why a detailed examination for possible heart disease is necessary when setting up IBD treatment, with particular regard to biological therapies, as well as regular monitoring for possible complications.

Declaration of interest

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

References

1. Bunu DM, Timofte CE, Ciocoiu M, Floria M, Tarniceriu CC, Barboi OB, et al. Cardiovascular Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Preventive Strategies. *Gastroenterology Res Pract* 2019; 3012509. <https://doi.org/10.1155/2019/3012509>
2. Akiho H, Yokoyama A, Abe S, Nakazono Y, Murakami M, Otsuka Y, et al. Promising biological therapies for ulcerative colitis: A review of the literature. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2015; 6: 219–27. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v6.i4.219>
3. Papamichael K, Lin S, Moore M, Papaioannou G, Sattler L, Cheifetz AS. Infliximab in inflammatory bowel disease. *Their Adv Chronic Dis* 2019; 10: 2040622319838443. <https://doi.org/10.1177/2040622319838443>
4. Catrina BI, Batar F, Baltat G, Bitea CI, Puia A, Stoia O, et al. A Family with Myh7 Mutation and Different Forms of Cardiomyopathies. *Biomedicines* 2023; 11: 2065. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11072065>
5. Cacciapaglia F, Navarini L, Menna P, Salvatorelli E, Minotti G, Afeltra A. Cardiovascular safety of anti-TNF- α therapies: facts and unsettled issues. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 631–635. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.04.014>
6. Abdelnabi M, ElNawaa S, Benjanuwattra J, Elmassry M, Nair N. Ustekinumab-Induced Fatal Acute Heart Failure in a Young Female: A Case Report. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2022; 18: 54–58. <https://doi.org/10.14797/mdcvj.1076>
7. Kwon HJ, Coté TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003; 138: 807–811. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-10-200305200-00008>

Előrehaladott csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség fiatalokban: meddig várhatunk?

Ráduly Arnold Péter¹, Pólik Zsófia¹, Balogh Ágnes¹,
Balogh László¹, Medvés-Váczai Kriszti¹, Rác Ágnes¹,
Kracsó Bertalan¹, Csanádi Zoltán¹, Borbély Attila^{1,2}



Szerzői video-összefoglaló

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

²Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Kardiológiai Intézet, Klinikai Fiziológiai Tanszék, Debrecen

Levelezési cím:

Dr. Ráduly Arnold Péter, Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Kardiológiai Intézet, Kardiológiai és Szívsebészeti Klinika, 4032 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22. E-mail: radulyarnold27@gmail.com

A csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFrEF) gyógyszeres és eszközös terápiája jelentős fejlődésen ment keresztül az utóbbi években. A betegség progresszív kórlefolyása során az irányelveknek megfelelő optimális terápia ellenére a betegek egy részében előrehaladott szívelégtelenség alakul ki, szívtranszplantáció (HTX) vagy bal kamrai keringéstámogató eszköz beültetése válhat szükségessé. Egy fiatal férfi esetét mutatjuk be, aki a kezdeti diagnózistól számított tíz hónap múlva progresszív szívelégtelenség tüneteit mutatta, emiatt sürgős kivizsgálás és sürgős HTX irányú referálás történt. A diagnózis felállítását követő tizenkettedik hónapban sikeres HTX történt.

Kulcsszavak: előrehaladott szívelégtelenség, szívtranszplantáció, HFrEF

Advanced heart failure with reduced ejection fraction at a young age: how long can we wait?

The pharmacotherapy and device therapy for heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) have advanced considerably. However, there are instances where even with optimal therapy following the guidelines' recommendations, some patients may require heart transplantation (HTX) or left ventricular assist device implantation due to the progressive nature of the disease. Here, we share the case of a young man who showed signs of progressive heart failure ten months after diagnosis, leading to an urgent investigation and eventual successful HTX in the twelfth month post-diagnosis.

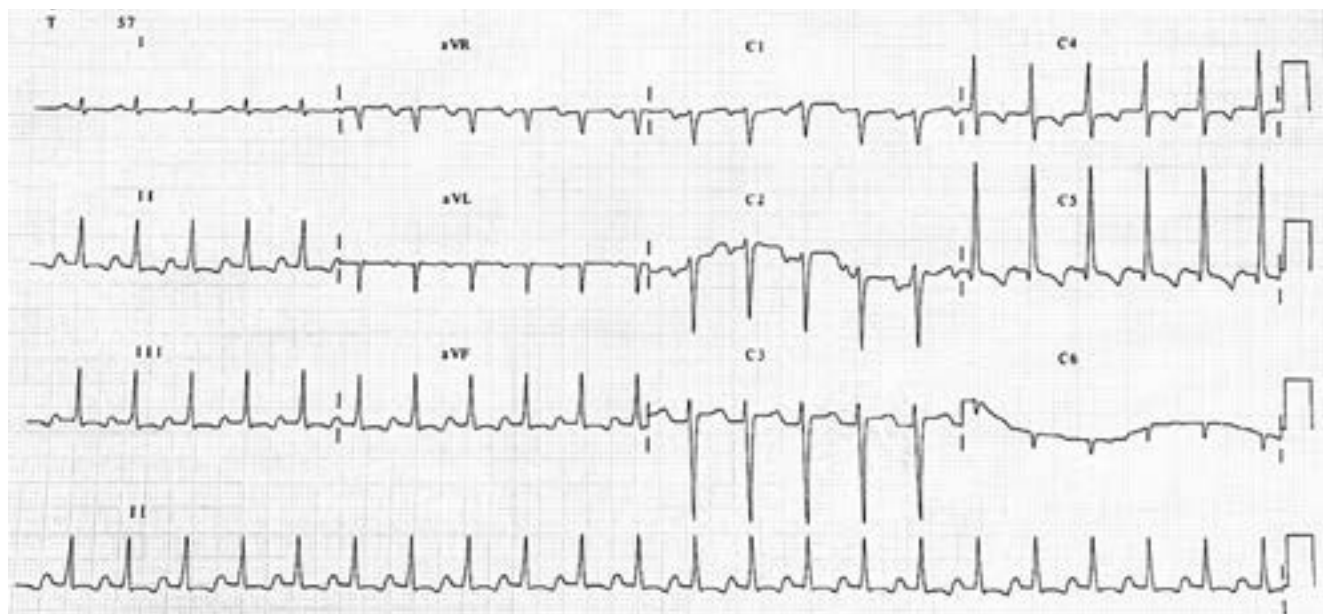
Keywords: advanced heart failure, heart transplantation, HFrEF

Esetbemutató

Sürgősségi ambuláns megjelenések

A 24 éves férfi beteg anamnézisében jelentős megbetegedés nem szerepelt. Rizikótényezők közül alkoholfogyasztás (alkalmanként) és dohányzás (naponta

20 szál) emelhető ki. 2023. január 3-án jelentkezett a Debreceni Egyetem Klinikai Központ (DE KK) Sürgősségi Klinikai Ambulancián (SKA) három napja tartó, diffúz hasi fájdalom és puffadás miatt. Fizikális vizsgálat során az epigasztriális régióban jelzett nyomásérzékenységet, a szívhallgatás során tachycardia



1. ÁBRA. A fiatal, csökkent ejekciós frakciójú férfi beteg EKG-képe

volt észlelhető. Az elvégzett 12 elvezetési elektrokardiográfia (EKG) során sinustachycardia mellett inferolateralis elvezetésekben ST-depresszió, mellkasi elvezetésekben V_{1-4} -ig emelt J pont, horizontális jellegű ST-eleváció volt látható (1. ábra). A mellkas-röntgenvizsgálat során mindkét oldali pleurális folyadékgyülem és megnagyobbodott szívárnyék ábrázolódott. A hasi ultrahang a kissé meteorisztikus beleken kívül érdemi eltérést nem igazolt. Az elvégzett laborvizsgálatok során a vérkép, a vesefunkciós paraméterek (eGFR, urea, kreatinin) és az ionszintek (kálium, nátrium) eltérés nélküliek voltak. Kiemelendő az enyhén emelkedett CRP és a kissé emelkedett májfunkciós paraméterek (GGT: 57 U/l, GPT: 47 U/l). A látott EKG-eltérés miatt a kardiális troponin T (cTnT) és a kreatin-kináz (CK) vizsgálata történt, amelyek normál tartományban voltak, kontroll során növekedést nem mutattak. Sajnálatos módon ekkor a beteg önkényesen, a saját felelősségére távozott.

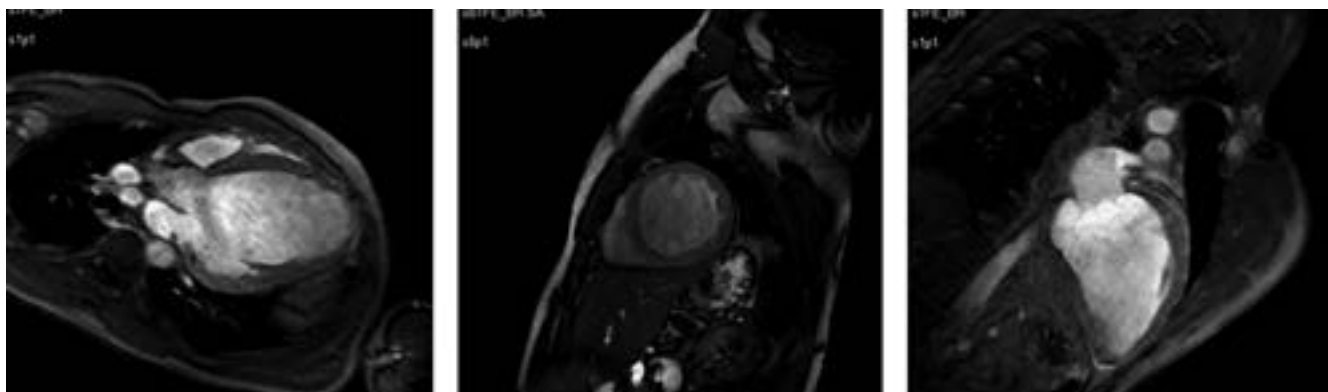
Tíz nappal később ismét jelentkezett a DE KK SKA-n, ekkor már a hasi panaszokhoz effort dyspnoe is társult. Az EKG-n ekkor is sinustachycardia mellett a korábban látott repolarizációs eltérések ábrázolódtak. Artériás vérgázvizsgálat során enyhe fokú hypoxaemia igazolódott (PaO_2 : 69 Hgmm, oxigénszaturáció 94%), és ismételt hasi ultrahang és mellkas-röntgenvizsgálat a korábban leírt elváltozásokat megerősítette. Laborokban emelkedett D-dimer (1,59 FEU/l) és izoláltan emelkedett cTnT ábrázolódott, amely kontroll során további érdemi növekedést nem mutatott (cTnT: 142 ng/l $\rightarrow$ 146,7 ng/l), így mellkas-CTA-vizsgálat történt, amely során kis kiterjedésű, egy szegmentumot érintő, bal oldali tüdőembólia, továbbá cardiomegalia, pangásos tüdőkép és pleurális folyadék igazolódott. A beteget a Kardiológiai Klinikának referálták.

Kardiológiai osztályos kezelés

Az osztályunkon elvégzett echokardiográfia során normál tágasságú pitvarok, normál falvastagság, nagymértékben tágult (végdiasztolés átmérő [EDD]: 82 mm, végszisztolés átmérő [ESD]: 75 mm) és súlyos fokban csökkent szisztolés funkciójú bal kamra (BK) igazolódott (ejekciós frakció [EF]: 18%). Ezek mellett közepesen súlyos mitrális és tricuspidalis regurgitáció ábrázolódott, az N-terminális proBNP (NT-proBNP) közepes fokban volt emelkedett (1478 ng/l). A cardiomyopathia etiológiájának tisztázása céljából elvégzett koronarográfia során jobb domináns, ép koronáriarendszer igazolódott. Tekintettel a tüdőembóliára, a thrombophilia panelvizsgálata történt, amely eltérést nem igazolt, antikoagulálás céljából 2×5 mg apixabanterápiában részesült. Az osztályos kezelés során a szívelégtelenség bázisterápiáját optimalizáltuk, a beteget szív-MR-vizsgálatra előjegyeztük. Hazabocsátáskor (2023. január 20-án) alkalmazott gyógyszeres terápia a következő volt: $2 \times 2,5$ mg ramipril, $2 \times 2,5$ mg bisoprolol, 50 mg spironolakton, 40 mg pantoprazol, másnaponta 40 mg furosemid és 600 mg kálium-klorid, 2×5 mg apixaban.

Gondozás a Szívelégtelenség Ambulancián

A beteget gondozásba vettük a Szívelégtelenség Ambulanciánkon. Az első kontrollvizsgálatra 2023. március 5-én került sor, az ekkor készült echokardiográfia során javuló BK-funkció (EF: 27%) és javuló funkcionális kapacitás volt észlelhető. Az ACE-gátló- és béta-blokkoló kezelést sikeresen tudtuk tovább titrálni (ramipril 2×5 mg, bisoprolol reggel 5 mg, este 2,5 mg). Az MR-vizsgálat jelentős fokban megnövekedett végdiasztolés és végszisztolés balkamra-volumeneket, diffúz hipokinéziát igazolt, azonban kontrasztanyag adása után késői kontrasztthlmozás (LGE) nem volt látható (2. ábra), így



2. ÁBRA. MR-vizsgálat során igazolt DCM tág üregi átmérőkkel, kötőszövetes átépülés jelei nélkül

etiológiaként dilatatív cardiomyopathiát (DCM) véleményeztünk (a genetikai vizsgálat ekkor már folyamatban volt).

2023. július 7-én, ismételt kardiológiai kontrollvizsgálat során a BK-funkció stagnált (EF: 25%), ekkor a beteg funkcionális állapota a New York Heart Association (NYHA) szerinti I–II. osztályú volt, további gyógyszeres optimalizációként a bisoprolol dózisát 2×5 mg-ra növeltük. A beteg a felajánlott SGLT2-gátló-kezelést anyagi okok miatt nem tudta vállalni.

Ezután ismételten sürgősségi megjelenések történtek epigastriális és diffúz hasi fájdalom miatt. A hasi ultrahang során novum kis mennyiségű szabad hasi folyadék jelent meg, a laborokban a májfunkciós értékekben emelkedő tendenciájú, sürgető gasztroenterológiai kivizsgálás történt, amely során gastritist véleményeztek.

Szívtranszplantáció (HTX) irányú kivizsgálás

Az ismételt sürgősségi és gasztroenterológiai megjelenések után a beteget klinikánkra irányították, ahol a funkcionális stádium már NYHA III–IV.-nek mutatkozott, azonnal osztályos felvétel történt. Az echokardiográfia során korábban ismert tág bal kamrai dimenziók voltak láthatóak, azonban a BK-funkció tovább romlott (EF: 10%), a BK-i pulzustérfogató-index (SVi) 9,1 ml/m²-nek adódott. A felvételi laborokban jelentősen emelkedett NT-proBNP (2932 ng/l), emelkedő májenzimek, jelzett hyponatraemia és emelkedő salakanyagszintek emelhetők ki. Tekintettel a látott klinikai képre (forward failure) közepes dózisú dobutamin és intravénás kacsdiuretikum indult, amelyek hatására a beteg panaszai enyhültek, diuresise megindult. Májenzimek napok alatt jelentős regressziót mutattak. A látott klinikai kép alapján sürgető HTX/bal kamrai assziszt device (LVAD) irányú kivizsgálást kezdtünk. Véres köpetürítés miatt és a góckutatás részeként elvégzett mellkas-CT során a szubszegmentális tüdőembóliát a CT-vizsgálat nem tudta kizárni. Tüdőszcintigráfia készült, amely a jobb S3 és a bal alsó lebeny embóliáját igazolta, továbbá sarcoidosis és pneumónia lehetősége is felmerült. Antibiotikum adása után fulladásos panaszai regrediáltak, így a sarcoidosis lehetőségét a tüdőgyógyász elvetet-

te. A felső pánendoszkópia során pangásos gastropathia és krónikus gastritis igazolódott. A beteg kivizsgálásának ideje alatt több alkalommal próbálkoztunk a dobutamininterápia deeszkalációjával, amelyek sorra sikertelenek voltak. A dobutamin mellett végzett jobbszív-fél-katéterezés során kritikusán csökkent perctérfogató és szívindex, közepes mértékben emelkedett pulmonális vaszkuláris rezisztencia és emelkedett pulmonális kapilláris éknyomás igazolódott, amely paraméterek kimerítették a nemzetközi sürgősségi (high-urgent) szívtranszplantációs listára való helyezés kritériumait (1. táblázat). További góckutatása során pityriasis versicolor miatt bőrgyógyászati terápiában részesült, a fogászati góctalanítás sikeresen megtörtént. Az elvégzett vizsgálatok alapján a HTX/LVAD abszolút kontraindikációját képező eltérést nem találtunk.

Sikeres szívtranszplantáció

A sikeres kivizsgálás után a beteget a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika Kardiológiai Intenzív Osztályára, a Szívtranszplantációs Részlegre helyeztük át (2023. november 12.). A

1. TÁBLÁZAT. Jobbszívfél-katéterezés során nyert invazív hemodinamikai paraméterek

Szívfrekvencia	143/perc
Pulzustérfogató	15,6 ml
Perctérfogató	2,23 l/perc
Szívindex	1,27 ml/perc/m ²
Szisztémás vaszkuláris rezisztencia	24,2 Wood
Szisztolés nagyvérköri artériás nyomás	85 Hgmm
Diasztolés nagyvérköri artériás nyomás	60 Hgmm
Nagyvérköri artériás középnyomás	68 Hgmm
Szisztolés pulmonális artériás nyomás	42 Hgmm
Diasztolés pulmonális artériás nyomás	30 Hgmm
Pulmonális artériás középnyomás	35 Hgmm
Pulmonális kapilláris éknyomás	26 Hgmm
Pulmonális vaszkuláris rezisztencia	4 Wood
A pulmonális artéria oxigénszaturációja	51%

HTX-, majd a nemzetközi sürgősségi HTX-listára való helyezését elfogadták, és 2023. december 23-án sikeres HTX történt. A HTX utáni átmeneti jobbkamra-diszfunkció miatt levosimendankezelésben részesült, valamint sildenafilterápia indult. Állapota ezután stabilizálódott, majd a Transzplantációs Részlegen történő kezelése után stabil állapotban otthonába bocsátották. A kontrollvizsgálaton a beteg rendszeresen megjelent.

Előrehaladott szívelégtelenség

Az egyre hatékonyabb gyógyszeres és eszközös terápia eredményeként az utóbbi években jelentősen javult a szívelégtelen betegek túlélése (1), azonban ez azt is jelenti, hogy a szív pumpafunkciójának progresszív hanyatlása miatt egyre többen kerülnek előrehaladott stádiumba. Magyarországon a szívelégtelenség prevalenciája 1-2%, így kb. 150-200 ezerre tehető a szívelégtelenek száma, amelyből becslések szerint 5-15% szenved előrehaladott szívelégtelenségben (10-30 ezer beteg) (2, 3). Fontos kiemelni, hogy az enyhe tüneteket mutató szívelégtelen beteg nem stabil, az állapota progrediál még optimális gyógyszeres terápia mellett is: 6 betegből 1 esetében a kezdeti diagnózis után progresszív szívelégtelenség alakul ki a kezdeti diagnózistól számított 18 hónapon belül (4). Ezen betegpopuláció a vulnerabilitása miatt szoros utánpótlást igényel.

Igen fontos az előrehaladott és a végstádiumú szívelégtelenség elkülönítése. Alapvető különbséget kell tenni a betegség ezen két stádiuma között: végstádiumra a progresszív és nem reverzibilis vese- és májfunkcióromlás vagy éppen rekurrens infekciók esetén palliatív kezelést tudunk alkalmazni, míg fiatal és irreverzibilisen többszervi elégtelenség klinikai képét még nem mutató betegek esetében terápiás továbblépési lehetőségünk van. Erre a stádiumra az jellemző, hogy a maximálisan tolerálható gyógyszeres terápia ellenére súlyosak a tünetek, gyakoriak a dekompenzációs események, és rossz a prognózis (5).

Az ESC szívelégtelenséggel foglalkozó munkacsoportja által kiadott kritériumrendszer alapján akkor beszélünk előrehaladott stádiumú szívelégtelenségről, ha bizonyos kritériumok teljesülnek optimális gyógyszeres kezelés ellenére (6–8), így a 2018-as állásfoglalás alapján a következő formában definiálják az előrehaladott stádiumot (7):

1. Súlyos, perzisztáló tünetek (NYHA IIIb, NYHA IV.).
2. Súlyos kardiális diszfunkció: BKEF $\leq 30\%$ vagy izolált jobb kamrai elégtelenség vagy nem operálható, súlyos billentyűbetegség vagy nem operálható, súlyos kongenitális szívbetegség vagy magas vagy emelkedő NT-proBNP-szint és súlyos diasztolés diszfunkció vagy strukturális BK-eltérés.
3. Ismétlődő, terápiarefrakter folyadékretenció vagy keringéstámogatást igénylő alacsony perctérfogat szindróma vagy malignus ritmuszavar miatti

több mint egy nem tervezett szívelégtelenség miatti ambuláns megjelenés/hospitalizáció az elmúlt egy évben.

4. A fizikai aktivitás súlyos korlátozottsága: teljesen inaktív vagy a 6 perces sétatávolság < 300 m vagy a $VO_{2max} < 12-14$ ml/kg/perc vagy a VO_{2max} a várt értéknek kevesebb mint a fele.

Összefoglalás és konklúzió

A súlyosbodó szívelégtelenség-események felismerése, és ennek megfelelően a terápiás modalitások időben történő eszkalációja kiemelt jelentőségű minden frissen felismert szívelégtelenségben szenvedő beteg esetében, különösen fiatal életkorban. Előrehaladott szívelégtelenség esetén továbblépési lehetőség a szívtranszplantáció mint definitív terápia, illetve a mechanikus keringéstámogatás, amely legfőképp áthidaló kezelésként (pl. transzplantáció előtt), vagy végleges terápiaként is alkalmazható. Egy megfelelően szelektált betegpopulációban ezek a modalitások jelentősen javítják az életminőséget és a túlélést.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az esetismertetés 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. Sapna F, Raveena F, Chandio M, et al. Advancements in Heart Failure Management: A Comprehensive Narrative Review of Emerging Therapies. *Cureus*. 2023 Oct; 15(10): e46486. <https://doi.org/10.7759/cureus.46486>
2. Tomcsányi J, Tóth E. Összefoglaló közlemény. Szívelégtelenség epidemiológiája és terápiája Magyarországon a XXI. század elején. *Cardiologia Hungarica* 2012; 42: 42–49.
3. Nyolczas N, Heltai K, Borbély A, et al. Hungarian heart failure registry 2015–2016: Preliminary results. *Orvosi Hetilap* 2017; 158(3): 94–100. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30671>
4. Butler J, Yang M, Manzi MA, et al. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 2019 Mar; 73(8): 935–44. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.049>
5. Severino P, Mather PJ, Pucci M, et al. Advanced Heart Failure and End-Stage Heart Failure: Does a Difference Exist. *Diagnostics* (Basel, Switzerland) 2019 Nov; 9(4): 170. <https://doi.org/10.3390/diagnostics9040170>
6. Metra M, Tomasoni D, Adamo M, et al. Worsening of chronic heart failure: definition, epidemiology, management and prevention. A clinical consensus statement by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure* 2023 Jun; 25(6): 776–91. <https://doi.org/10.1002/ehf.2874>
7. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure* 2018 Nov; 20(11): 1505–35. <https://doi.org/10.1002/ehf.123>
8. Metra M, Dinatolo E, Dasseni N. The New Heart Failure Association Definition of Advanced Heart Failure. *Cardiac Failure Review* 2019 Feb; 5(1): 5–8. <https://doi.org/10.15420/cfr.2018.43.1>

Nemi különbségek és hasonlóságok a bal kamra fokozott nyomásterhelésének megszüntetését követő molekuláris, strukturális és funkcionális változásokban aortaszűkített patkányokban

Bálint Tímea¹, Ruppert Mihály¹, Barta Bálint András^{1, 3, 4}, Korkmaz-Icöz Sevil⁵, Loganathan Sivakkanan⁵, Oláh Attila¹, Sayour Alex Ali¹, Benke Kálmán^{2, 6}, Nagy Dávid¹, Karck Matthias⁵, Schilling Oliver³, Merkely Béla², Szabó Gábor^{5, 6}, Radovits Tamás¹



Szerzői video-összefoglaló

¹Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Kísérletes Kardiológiai és Sebészeti Műtéttani Tanszék, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

³Albert Ludwig Egyetem, Sebészeti Patológiai Intézet, Freiburg, Németország

⁴Albert Ludwig Egyetem, Biológiai Kar, Freiburg, Németország

⁵Ruprecht–Karl Egyetem, Szívsebészeti Klinika, Heidelberg, Németország

⁶Department of Cardiac Surgery, University Hospital Halle (Saale), Szívsebészeti Klinika Halle, Németország

Levelezési cím:

Dr. Bálint Tímea, 1122 Budapest, Városmajor utca 68. E-mail: balint.timea09@gmail.com

Bevezetés: Számos klinikai megfigyelés igazolja a nem befolyásoló szerepét a fokozott nyomásterhelés megszüntetését követő kardiális reverz remodelláció folyamatában, azonban ezeket a vizsgálatokat különböző tényezők korlátozzák. Ezért célul tűztük ki, hogy standard laboratóriumi körülmények között vizsgáljuk meg a nemi különbségeket és hasonlóságokat egy releváns kisállatmodellben.

Módszerek: Hím és nőstény patkányokban a bal kamra fokozott nyomásterhelését az abdominalis aorta műtéti beszűkítésével (abdominal aortic banding, AB) idéztük elő 6 és 12 hét időtartamra. Korban illesztett, áloperált állatok szolgáltak kontrollként. A 6. héten a szűkület eltávolításával (debanding) szüntettük meg a nyomásterhelést. A miokardiális remodelláció különböző aspektusait echokardiográfiával, nyomás-térfogat analízissel, hisztológiával, qRT-PCR-rel, valamint proteomikai vizsgálattal jellemeztük.

Eredmények: Az AB-csoportokat mindkét nemben kifejezett szívizom-hipertrofia, emelkedett főtális génexpresszió és fokozott fibrózis jellemezte a 6. héten. A szerkezetbeli átépülés mellett, bár a szisztolés funkció megtartott volt, az aktív relaxáció jelentősen károsodott. Azonban a szisztolés funkció dekompenzációja és a diasztolés funkció további romlása csak a hím AB-állatoknál következett be a 12. héten. Az AB mindkét nem esetén hasonló proteomikai változásokhoz vezetett a 6. hétre, míg a 12. hétre jellegzetes nemi különbségek alakultak ki. A nyomásterhelés megszüntetése után, a szívizom-hipertrofia visszaalakulása és a diasztolés funkció normalizációja mindkét nemben hasonló mértékben ment végbe. Azonban a nőstényekben a fibrózis, a főtális génexpresszió és a proteomikai változások nagyobb mértékű visszaalakulást mutattak a hím állatokhoz képest. A nyomásterhelés megszüntetése a hímeknél funkcionális szinten

Készült Ruppert et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2022; 323(1): H204–H222. közleményének felhasználásával a The American Physiological Society Kiadó engedélye alapján.

A kézirat 2024. 06. 04-én érkezett a szerkesztőségbe, 2024. 10. 25-én került elfogadásra.

okozott nagyobb antiremodellációs hatást, mivel a nyomásterhelés megszüntetése erőteljesen gátolta a progresszív funkcionális hanyatlást a hímeknél.

Következtetések: A nyomásterhelés megszüntetése jelentős reverz remodelációhoz vezetett mindkét nemben. A nőstényekben a fibrózis, a főtális génexpresszió és a proteomikai változások nagyobb mértékű visszaalakulást mutattak. A hímeknél funkcionális szinten alakult ki nagyobb reverz remodelációs hatás.

Kulcsszavak: miokardiális hipertrófia, nemi különbségek, proteomika

Sex similarities and differences in the reverse and anti-remodeling effect of pressure unloading therapy in a rat model of aortic banding and debanding

Background: Investigating the effect of sex on pressure unloading therapy in a clinical scenario is limited by several non-standardized factors. Hence, we sought to study sex-related similarities and differences under laboratory conditions.

Methods: Pressure overload was induced in male and female rats by aortic banding (AB) for 6 and 12 weeks. Age-matched sham operated animals served as controls. Pressure unloading was performed by aortic debanding at week 6. Different aspects of myocardial remodeling were characterized by echocardiography, pressure-volume analysis, histology, qRT-PCR and explorative proteomics.

Results: Hypertrophy, increased fetal gene expression, interstitial fibrosis, and prolonged active relaxation were noted in the AB groups at week 6 in both sexes. However, decompensation of systolic function and further deterioration of diastolic function only occurred in male AB rats at week 12. AB induced similar proteomic alterations in both sexes at week 6, while characteristic differences were found at week 12. After debanding, regression of hypertrophy and recovery of diastolic function took place to a similar extent in both sexes. Nevertheless, fibrosis, transcription of β -to- α myosin-heavy chain ratio, and myocardial proteomic alterations were reduced to a greater degree in females compared to males. Pressure unloading exposes a more pronounced anti-remodeling effect on the functional level in males, which is attributed to the more progressive functional deterioration in AB animals.

Conclusions: Pressure unloading exposes reverse and anti-remodeling properties in both sexes. Female sex is associated with greater reversibility of fibrosis, fetal gene expression, and proteomic alterations. Nevertheless, pressure unloading exposes a more pronounced anti-remodeling effect on the functional level in males.

Keywords: myocardial hypertrophy, sex differences, proteomics

Bevezetés

A férfi és a női nemnek meghatározó szerepe van a kardiovaszkuláris betegségekben, többek között a fokozott nyomásterhelés által kiváltott bal kamrai (BK) szívizom-hipertrófiában (BKH) is. Klinikai megfigyelések szerint az aortastenosis (AS) élő nőkre kisebb BK-i méretek, a BK koncentrikusabb geometriája és nagyobb mértékben megtartott szisztolés funkció jellemző a férfi betegekhez képest (1–4). Továbbá AS-es betegekből származó biopsziával nyert szívizomminták kisebb mértékű fibrózist mutattak nők esetében (5).

A nyomásterhelést csökkentő beavatkozások hatására a myocardiumban visszafejlődhetnek a fokozott hemodinamikai terhelés által indukált elváltozások, amit reverz remodelációnak nevezünk. Jelenleg kevés adat áll rendelkezésre arról, hogy a nyomástúlterhelésre adott válaszhoz hasonlóan a reverz remodeláció során is tapasztalható-e jelentősebb eltérés a nemek között. Ezzel kapcsolatos, az AS-ben szenvedő, sebészi vagy transzkatóteres aortabílytű-cserén (SAVR vagy TAVI) átesett betegek körében végzett vizsgálatok ellentmondásos eredményeket mutat-

nak. Egyes vizsgálatok szerint SAVR műtét után a nők rövid és hosszú távú mortalitása nagyobb, míg TAVI-t követően a halálozási arányuk hasonló vagy alacsonyabb a férfiakéhoz képest (6–9). Néhány közleményben leírták, hogy a nyomáscsökkentő terápiák hatására a BKH a nők esetében nagyobb mértékben csökkent, azonban más vizsgálatok nem találtak a nemek között jelentős különbséget (10, 11). Egy korábbi tanulmányban, SAVR/TAVI-t követő szív-mágnesesrezonanciás eljárással a miokardiális fibrózis visszafejlődésében a női nem előnyét figyelték meg (11). Azonban továbbra is vitatott, hogy a SAVR/TAVI beavatkozásokból a férfi vagy női betegek profitálnak-e jobban (12, 13).

Az eltérő klinikai megfigyeléseket számos nemhez köthető tényező magyarázhatja. Feltételezhető, hogy SAVR esetén a kisebb anatómiai méretek megnehezítik a műtéti eljárást, ami hozzájárulhat a nőknél megfigyelt kedvezőtlenebb kimenetelhez, míg a katóteres beavatkozásokat nem befolyásolják a nemek közötti méretkülönbségek (7). A férfi dominanciájú koszorúér-betegség önmagában jelentősen hátráltathatja a myocardium re-

verz remodelációját (14). Emellett az AS-sel diagnosztizált nőkre jellemző, férfiakéhoz képest magasabb életkor és magasabb aortabillentyű-grádiens szintén befolyásolhatja a klinikai vizsgálatok eredményét (11, 15). A reverz remodeláció mellett a nyomásterhelés megszüntetése antiremodellációs hatást is kifejezhet. Egy jól időzített SAVR/TAVI megakadályozhatja a betegség további szerkezeti és funkcionális romlással járó progresszióját, ám ennek klinikai vizsgálata etikai megfontolások miatt korlátozott.

A részletezett befolyásoló faktorok és etikai okok miatt további experimentális vizsgálatok szükségesek a nemi szerepek részletesebb feltérképezésére. Kisállatokon korábban már beállítottuk a hasi aorta műtéti beszűkítésének (abdominal aortic banding, AB) és a szűkítés felengedésének (debanding) a modelljét, a fokozott nyomásterhelés okozta remodeláció és a nyomásterhelés megszüntetésével járó reverz remodeláció vizsgálatára (16, 17).

A fentiek alapján, jelen tanulmányunkban célul tűztük ki a nyomásterhelés csökkentése által kiváltott reverz és antiremodelláció esetleges nemi különbségeinek vizsgálatát hasi AB és debanding kisállatmodelljein.

Módszerek

Állatok

Kísérletünket a nemzetközi állatok tartásáról és felhasználásáról szóló irányelvek (210/63/EU EU-irányelv; Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, US National Institutes of Health 1996; 85-23) szerint végeztük. Hím (n=49; 5 hetes korú; 150-160 g súlyú) és premenopauzában lévő nőstény (n=45; 5 hetes korú; 140-150 g súlyú) Sprague–Dawley patkányokat használtunk, amelyeket standard laboratóriumi körülmények között tartottunk.

A hasi aorta műtéti beszűkítése

A fokozott nyomásterhelést a hasi aorta műtéti beszűkítésével (AB) hoztuk létre. A hasi aorta szuprarenális szakaszát minden AB-állat esetében egy 22 G-s tű segítségével standard méretűre szűkítettük be. A kontrollként szolgáló, áloperált állatok (sham) a szűkítést leszámítva azonos beavatkozáson estek át (18).

A hasi aortaszűkület eltávolítása

Az AB műtétet követő 6. héten mind a hím, mind a nőstény patkányok egy részénél eltávolítottuk a hasi aortán szűkületet kiváltó fonalat (debanding). Az AB és debanding műtéteket, valamint az áloperációkat is izoflurán anesztéziában végeztük. A posztoperatív fájdalomcsillapítás céljából sc. buprenorfininjekciót (0,05 mg/kg) alkalmaztunk.

Kísérleti csoportok

Vizsgálatunkban 10 csoportba osztottuk a patkányokat. Az áloperált állatok egy részét 6 hétig (Sham-6hét: hím

n=9; nőstény n=8), másik részét 12 hétig (Sham-12hét: hím n=9; nőstény n=9) követtük. Az aortaszűkítésen átesett állatokat hasonlóan 6 (AB-6hét: hím n=10; nőstény n=8), illetve 12 (AB-12hét: hím n=10; nőstény n=8) hétig követtük. További két csoport állatainál először AB műtétet végeztünk, majd a posztoperatív 6. héten eltávolítottuk az aortaszűkületet kiváltó fonalat, és a 12. hét végéig követtük az állatokat (Debanded: hím n=11; nőstény n=12).

Echokardiográfia

A beavatkozások előtt, majd a 3., 6., 9. és 12. héten szívlultrahangos méréseket végeztünk izofluránanesthézia mellett (19). Kétdimenziós parasternalis hossz- és rövid tengelyi (a papilláris izmok középső harmadának magasságában), valamint M-módú felevételeket készítettünk 21 MHz-es lineáris transzducer és Vevo 2100 ultrahang készülék (FujiFilm VisualSonics, Inc., Toronto, ON, Canada) segítségével. Minden paraméter esetén három, egymást követő szív ciklus adatait vettük figyelembe, és ezeket átlagoltuk. Meghatároztuk a BK-i végdiasztolés (left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD) és végszisztolés (left ventricular end-systolic diameter, LVESD) belső átmérőket, valamint a BK elülső (anterior wall thickness, AWT), illetve hátulsó falvastagságát (posterior wall thickness, PWT) mind diasztolében (d), mind szisztolében (s). A BK-i szívizomtömeget (left ventricular mass, LV_{mass}) a Devereux-képlet alapján számítottuk ki (20).

Bal kamrai hemodinamikai vizsgálat

Invazív nyomás-térfogat (P-V) analízist végeztünk a kísérleti időszak lejártakor (a 6. vagy a 12. héten) (19). Az állatokat izoflurán gázzal altattuk el, majd endotrachealis intubáció után mesterségesen lélegeztettük. A 2-Fr átmérőjű nyomás-konduktancia mikrokatótét (SPR-838, Millar Instruments, Houston, Tx, USA) a jobb oldali arteria carotis communis felől irányítottuk az állatok bal kamrájába a nyomás folyamatos monitorozása mellett. Az alábbi paramétereket határoztuk meg: szisztolés (systolic arterial blood pressure, SBP) és diasztolés artériás nyomás (diastolic arterial blood pressure, DBP), artériás középnyomás (mean arterial pressure, MAP), BK-i végszisztolés (left ventricular end-systolic pressure, LVESP) és végdiasztolés (left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP) nyomás, szívfrekvencia (heart rate, HR), BK-i végszisztolés (left ventricular end-systolic volume, LVESV) és végdiasztolés (left ventricular end-diastolic volume, LVEDV) térfogat, verőtérfogat (stroke volume, SV), perctérfogat (cardiac output, CO), ejekciós frakció (ejection fraction, EF), artériás elasztancia (arterial elastance, E_a , $E_a = LVESP/SV$ képlet alapján), valamint a BK aktív relaxációs időkonstansa (Tau, a Glantz-módszer alapján).

A vena cava inferior kompressziójával megkaptuk az elő- és utóterheléstől független kontraktilitási paramétereket, mint a végszisztolés P-V összefüggés egye-

nesének meredekségét (end-systolic P-V relationship, ESPVR), valamint a verőmunka-végdiasztolés térfo-gat összefüggés egyenesének meredekségét (preload recruitable stroke work, PRSW). A miokardiális falme-revség jellemzésére a végdiasztolés P-V összefüggés egyenesének meredekségét (end-diastolic P-V re-lationship, EDPVR) használtuk. A BK hatékonyságát a ventrikuloarteriális kapcsolás (ventricular-arterial coup-ling, VAC, $VAC = E_a/EPVR$) kiszámításával becsültük meg.

A P-V mérések végeztével az állatokat kivézetéssel eutanizáltuk, majd szívtömeget és tibiahosszt mértünk, amelyekből meghatároztuk a szív-tömeg tibiahosszra normalizált indexét (heart weight-to-tibial length, HW/TL).

Szövettan

A szövettani feldolgozás során a hematoxilín-eozinnal festett BK-i mintákon a cardiomyocytátmérők (cardio-myocyte diameter, CD) mérésével vizsgáltuk a miokar-diális hipertrófia kialakulását (17). A fibrózis meghatá-rozásához picosirius-vörös festést végeztünk, majd ImageJ (NIH, Bethesda, MD) szoftver segítségével számszerűsítettük a fibrotikus területeket (17).

Génexpressziós vizsgálatok

BK-izommintákon

A BK-i mRNS-vizsgálatokhoz a miokardiális mintá-kat homogenizáltuk, majd RNS-t izoláltunk, és reverz transzkripció után a cDNS-mintákból kvantitatív valós idejű polimeráz-láncreakciót (qRT-PCR) végeztünk (21). A pitvari natriuretikus peptid (ANP), valamint az α - és a β -miozin nehézlánc (α -MHC, β -MHC) gének exp-resszióját vizsgáltuk. A célmolekulák mRNS-expresszi-óját a gliceraldehid-3-foszfát-dehidrogenáz (GAPDH) referenciagénre normalizáltuk.

Exploratív proteomika

A mélyfagyasztott BK-izommintákat lizáló folyadékban homogenizáltuk. A mintafeldolgozást a korábban leír-taknak megfelelően az SP3 protokoll előírásai szerint végeztük (22, 23). 16-plex TMT (Thermo Scientific) jelölő reagenssel ellátott mintáinkat Agilent 1100 hplc rendszeren prefrakcionáltuk, majd a frakciókat Q-Exac-tive plus (Thermo Scientific) tömegspektrométerrel analizáltuk. A tömegspektrumokat a MaxQuant 1.6.17.0 verziójával elemeztük (24). A számszerűsített peptidin-tenzitások bemutatásához az MSstatsTMT, R program-csomagot alkalmaztuk (25). A proteinintenzitások szá-mításához csak proteotipikus peptideket használtunk. Analízisünkben csak azokat a fehérjéket vizsgáltuk, amelyeket a mérések kétharmadában sikeresen azo-nosítottunk.

Statisztika

Az adatainkat átlagérték $\pm$ SEM formájában adtuk meg. Kétmintás t-próbát, illetve Mann–Whitney-féle U-tesz-

tet végeztünk két független csoport összehasonlítására az adatok normál eloszlásának függvényében. A „nem” és az „idő” faktorok alkalmazásával kétutas variancia-analízist (ANOVA) alkalmaztunk a négy kontroll- és a négy AB-csoport összevetésére, majd Tukey-féle post hoc teszttel ítéltük meg a csoportok közötti különbsé-geket. A kontrollállatokra normalizált nem szerinti AB-6hét-, AB-12hét- és debanded csoportokat egyutas ANOVA-teszttel hasonlítottuk össze. A reverz és anti-remodelláció megítéléséhez a debanded állatokban az AB-6hét- és AB-12hét-csoportokhoz képest látott válto-zásokat százalékosan ($\Delta\Delta$) szemléltettük.

A kísérleti csoportok proteomikai profiljainak megkülön-böztetésére dimenzióredukciós módszert alkalmaztunk (sPLS-DA, MixOmics R csomag) (26). Az eredményes szeparációhoz leginkább hozzájáruló 15-13 proteint ki-nyertük a modellből. A különböző csoportokban szignifi-káns eltérést mutató proteineket Limma R csomaggal (27) azonosítottuk, számukat a nemek között χ^2 -próbá-val hasonlítottuk össze. A génontológiai analízist clus-terProfiler R csomag segítségével végeztük (28). A statisztikai szignifikancia kritériumaként $p < 0,05$ érté-ket használtunk.

Eredmények

Nemi különbségek és hasonlóságok normál és nyomástúlterhelt állapot esetén

A Sham-6hét- és Sham-12hét-csoport hím és nős-tény állatait összehasonlítva jellegzetes nemi eltérések mutatkoztak. A hím patkányok testtömege jelentősen meghaladta a hasonló korú nőstény csoportokét. En-nek megfelelően a szívizomtömeg, a diasztolében mért falvastagság, a BK-i üregátmérők, a cardiomyocytá-átmérő és a szív-tömeg/tibiahossz arány szintén na-gyobb volt a hím állatokban a nőstényekéhez képest (1. táblázat). Továbbá emelkedett BK-i β/α -MHC gén-expressziós arány jellemezte a hím kontrollcsoportot a nőstényekkel összehasonlítva (1. táblázat). A funkciót tekintve azonban az áloperált nőstények esetén ész-leltünk nagyobb LVESP-t, E_a -t, valamint rövidebb aktív relaxációs időt a hím csoportokhoz képest (1. táblázat). Az aortaszűkített csoportokban a kontrollállatokhoz hasonló nemi különbségeket találtunk. Az AB-6hét- és az AB-12hét-hímek jelentősen nagyobb testtömeggel, szívizomtömeggel, kamrai üregátmérőkkel és β/α -MHC génexpressziós aránnyal rendelkeztek, mint a korban megfelelő aortaszűkített nőstények (2. táblázat). A nyo-másterhelés hatására a 6. hétről a 12. hétre a BK-i kontraktilitás (PRSW) a hím patkányokban jelentősen csökkent, míg a nőstényeknél ez nem volt megfigyel-hető. Ez a változás a hímeknél a VAC romlásához és az EF csökkenéséhez vezetett (2. táblázat). Továbbá a hím AB-csoportokban nagyobb mértékben nőtt az aktív relaxációs idő és a BK-i végdiasztolés nyomás, amely súlyosabb diasztolés diszfunkció kialakulására utalt a nőstény társaikhoz képest (2. táblázat).

1. TÁBLÁZAT. Hím és nőstény áloperált kontrollállatok összehasonlítása a 6. és a 12. héten

	Sham-6hét		Sham-12hét		Kétutas ANOVA		
	Hím	Nőstény	Hím	Nőstény	p (nem)	p (kor)	p (interakció)
Testtömeg, g	486±11	288±9*	595±9 [#]	320±6*	<0,001	<0,001	<0,001
HW/TL, g/cm	0,33±0,01	0,24±0,01*	0,36±0,01 [#]	0,25±0,01*	<0,001	0,003	0,467
HR, ütés/min	357±7	357±10	356±5	364±12	0,631	0,754	0,705
MAP, Hgmm	123±4	125±3	118±4	118±4	0,779	0,133	0,743
SBP, Hgmm	144±5	146±4	137±5	138±4	0,675	0,111	0,901
DBP, Hgmm	112±	115±3	109±3	108±5	0,833	0,172	0,656
E _a , Hgmm/μl	0,79±0,05	1,04±0,10	0,70±0,05	0,90±0,05	0,002	0,088	0,704
LVEDP, Hgmm	3,6±0,4	3,6±0,2	3,7±0,4	3,4±0,3	0,660	0,939	0,624
LVEBP, Hgmm	139±3	140±4	128±3	136±3	0,033	0,109	0,896
LVEDV, μl	316±17	269±26	334±20	298±10	0,035	0,229	0,782
LVESV, μl	138±13	130±16	144±13	139±6	0,570	0,558	0,886
SV, μl	178±16	140±11	190±11	159±9	0,008	0,200	0,777
CO, ml/min	64±6	49±3	68±5	57±3	0,010	0,173	0,670
EF, %	56±3	55±2	58±2	53±2	0,253	0,898	0,509
Tau, ms	14,1±0,4	12,5±0,6	13,1±0,4	12,1±0,4	0,007	0,143	0,503
ESPVR, Hgmm/μl	1,73±0,21	2,03±0,26	1,48±0,21	2,08±0,15	0,036	0,639	0,468
PRSW, Hgmm	79±4	91±7	75±6	85±7	0,083	0,466	0,836
EDPVR, Hgmm/μl	0,037±0,005	0,043±0,006	0,028±0,004	0,032±0,003	0,326	0,041	0,816
VAC	0,52±0,07	0,55±0,07	0,53±0,06	0,45±0,04	0,731	0,519	0,367
LV _{mass} , mg	1057±52	694±37*	1199±40	748±27*	<0,001	0,021	0,277
AWTd, mm	1,97±0,04	1,74±0,05*	1,93±0,07	1,70±0,06*	<0,001	0,560	0,994
AWTs, mm	3,08±0,09	2,95±0,14	3,25±0,08	2,95±0,10	0,044	0,402	0,398
PWTd, mm	1,83±0,09	1,69±0,09	2,05±0,10	1,86±0,07	0,066	0,024	0,879
PWTs, mm	2,93±0,13	2,82±0,07	3,28±0,08 [#]	2,98±0,05	0,031	0,004	0,299
LVEDD, mm	8,68±0,21	7,17±0,16*	8,86±0,18	7,27±0,20*	<0,001	0,461	0,849
LVEDS, mm	5,41±0,18	3,97±0,23*	5,09±0,13	4,01±0,19*	<0,001	0,438	0,330
CD, μm	14,5±0,5	13,3±0,3	15,3±0,4	13,5±0,4*	0,001	0,209	0,406
Fibrózis, %	3,6±0,1	3,7±0,1	4,0±0,18	3,9±0,2	0,936	0,049	0,546
ANP	1,04±0,30	1,19±0,23	1,64±0,33	1,13±0,25	0,943	0,457	0,300
β/α-MHC	2,01±0,35	1,36±0,29	3,24±0,33 [#]	1,93±0,14*	0,002	0,005	0,297

Rövidítések: α-MHC: α-miozin nehézlánc; ANP: pitvari natriuretikus peptid; AWTd: elülső falvastagság diasztolében; AWTs: elülső falvastagság szisztolében; β-MHC: β-miozin nehézlánc; CD: cardiomyocytáátmérő; CO: perctérfog; DBP: diasztolés artériás nyomás; E_a: artériás elasztancia; EF: ejekciós frakció; EDPVR: végdiasztolés nyomás-térfog összefüggés egyenesének meredeksége; ESPVR: végszisztolés nyomás-térfog összefüggés egyenesének meredeksége; HR: szívfrekvencia; HW/TL: szívtömeg/tibiahossz; LVEDD: bal kamrai végdiasztolés átmérő; LVEDP: bal kamrai végdiasztolés nyomás; LVEDV: bal kamrai végdiasztolés volumen; LVESD: bal kamrai végszisztolés átmérő; LVESP: bal kamrai végszisztolés nyomás; LVESV: bal kamrai végszisztolés volumen; MAP: artériás közepnyomás; PWTd: hátulsó falvastagság diasztolében; PWTs: hátulsó falvastagság szisztolében; PRSW: verőmunka-végdiasztolés térfog összefüggés egyenesének meredeksége; SBP: szisztolés artériás nyomás; SV: verőtérfog; Tau: aktív relaxációs időkonstans; VAC: ventrikuloartériás kapcsolat

*p<0,05 Sham-6hét-hím vs. Sham-6hét-nőstény és Sham-12hét-hím vs. Sham-12hét-nőstény. [#]p<0,05 Sham-6hét-hím vs. Sham-12hét-hím és Sham-6hét-nőstény vs. Sham-12hét-nőstény. Minden adatot átlagérték ± SEM formájában adtuk meg. A félkövéren kiemelt értékek szignifikáns változást jelölnek.

A nemek hatása a szerkezetbeli, a molekuláris és a funkcionális paraméterekre nyomásterhelés megszüntetése által indukált reverz és antiremodellációban

A debanded hím és nőstény állatok összehasonlítása a testtömeg, a BK-i izomtömeg, az elülső és hátulsó falvastagság, az üregátmérők, a CD és β/α-MHC génexpressziós arány szintén nagyobb értékeket mutattak

a hím csoportban (3. táblázat). Ezenfelül az interstitialis fibrózis is súlyosabbnak bizonyult a hím debanded állatokban a nőstény társaikéhoz képest (3. táblázat).

A kor mint befolyásoló faktor kizárására a debanded, az AB-6hét- és az AB-12hét-csoportokat a megfelelő kontrollcsoportokra normalizáltuk, ezután végeztünk összehasonlítást a reverz és antiremodelláció kimutatására (2. és 4. ábra; 4. és 5. táblázat).

2. TÁBLÁZAT. Hím és nőstény aortaszűkített állatok összehasonlítása a 6. és a 12. héten

	AB-6hét		AB-12hét		Kétutas ANOVA		
	Hím	Nőstény	Hím	Nőstény	p (nem)	p (kor)	p (interakció)
Testtömeg, g	479±7	314±12*	599±11 [#]	336±11*	<0,001	<0,001	<0,001
HW/TL, g/cm	0,44±0,01	0,32±0,02*	0,47±0,01	0,31±0,02*	<0,001	0,008	0,240
HR, ütés/min	371±11	365±12	369±6	384±7	0,656	0,364	0,256
MAP, Hgmm	173±3	186±8	172±5	180±8	0,081	0,573	0,637
SBP, Hgmm	217±5	232±11	213±6	224±10	0,107	0,446	0,835
DBP, Hgmm	150±3	163±7	152±5	158±7	0,109	0,337	0,555
E _a , Hgmm/μl	1,19±0,09	1,23±0,15	1,41±0,12	1,50±0,12	0,620	0,034	0,716
LVEDP, Hgmm	5,2±0,8	5,3±0,8	7,7±1,3	3,0±0,4*	0,020	0,907	0,018
LVESP, Hgmm	199±5	202±9	201±5	210±7	0,358	0,450	0,605
LVEDV, μl	341±17	301±21	357±18	293±7	0,005	0,788	0,481
LVESV, μl	164±9	127±15	201±10	148±7*	<0,001	0,010	0,463
SV, μl	176±12	174±11	157±14	145±8	0,560	0,055	0,712
CO, ml/min	65±4	64±5	58±5	56±3	0,753	0,112	0,906
EF, %	52±2	59±3	43±2 [#]	50±2	0,006	<0,001	0,838
Tau, ms	18,1±1,0	15,2±1,0	19,6±0,7	15,2±1,3*	<0,001	0,453	0,418
ESPVR, Hgmm/μl	3,23±0,36	4,22±0,89	1,87±0,15	3,92±0,46*	0,004	0,106	0,292
PRSW, Hgmm	134±12	165±15	85±12 [#]	136±13*	0,002	0,003	0,140
EDPVR, Hgmm/μl	0,040±0,008	0,054±0,010	0,047±0,007	0,047±0,007	0,342	0,802	0,581
VAC	0,42±0,07	0,34±0,04	0,80±0,10 [#]	0,41±0,05*	0,003	0,003	0,040
LV _{mass} , mg	1424±40	1022±53*	1748±74 [#]	1075±86*	<0,001	0,007	0,046
AWTd, mm	2,59±0,09	2,23±0,10	2,38±0,07	2,29±0,12	0,019	0,464	0,195
AWTs, mm	3,87±0,14	3,45±0,16	3,40±0,12	3,58±0,10	0,417	0,238	0,027
PWTd, mm	2,26±0,07	2,25±0,14	2,38±0,10	2,21±0,17	0,454	0,754	0,530
PWTs, mm	3,66±0,11	3,67±0,19	3,50±0,11	3,43±0,13	0,823	0,137	0,743
LVEDD, mm	8,26±0,22	7,19±0,24*	9,58±0,19 [#]	7,35±0,23*	<0,001	0,002	0,014
LVESD, mm	4,96±0,27	4,10±0,27	6,60±0,25 [#]	4,21±0,31*	<0,001	0,004	0,009
CD, μm	18,0±0,3	16,1±0,6*	19,6±0,5	18,1±0,3 [#]	<0,001	<0,001	0,621
Fibrózis, %	5,3±0,6	5,5±0,5	8,8±0,7 [#]	6,7±0,6	0,151	<0,001	0,065
ANP	8,49±1,83	8,5±2,9	13,9±2,3	7,3±1,7	0,151	0,359	0,140
β/α-MHC	5,42±0,75	4,61±1,29	7,87±1,06	3,47±0,61*	0,010	0,066	0,489

Rövidítések: α-MHC: α-miozin nehézlánc; ANP: pitvari natriuretikus peptid; AB: aortic banding; AWTd: elülső falvastagság diasztolében; AWTs: elülső falvastagság szisztolében; β-MHC: β-miozin nehézlánc; CD: cardiomyocytátmérő; CO: perctérfog; DBP: diasztolés artériás nyomás; E_a: artériás elasztancia; EF: ejekciós frakció; EDPVR: végdiasztolés nyomás-térfog összefüggés egyenesének meredeksége; ESPVR: végszisztolés nyomás-térfog összefüggés egyenesének meredeksége; HR: szívfrekvencia; HW/TL: szív-törzshossz; LVEDD: bal kamrai végdiasztolés átmérő; LVEDP: bal kamrai végdiasztolés nyomás; LVEDV: bal kamrai végdiasztolés volumen; LVESD: bal kamrai végszisztolés átmérő; LVESP: bal kamrai végszisztolés nyomás; LVESV: bal kamrai végszisztolés volumen; MAP: artériás közepnyomás; PWTd: hátulsó falvastagság diasztolében; PWTs: hátulsó falvastagság szisztolében; PRSW: verőmunka-végdiasztolés térfog összefüggés egyenesének meredeksége; SBP: szisztolés artériás nyomás; SV: verőtérfog; Tau: aktív relaxációs időkonstans; VAC: ventrikuloartériás kapcsolás. *p<0,05 AB-6hét-hím vs. AB-6hét-nőstény és AB-6hét-hím vs. Sham-6hét-hím. #p<0,05 AB-6hét-hím vs. AB-12hét-hím és AB-6hét-nőstény vs. AB-12hét-nőstény. Minden adatot átlagérték ± SEM formájában adtunk meg. A félkövéren kiemelt értékek szignifikáns változást jelölnek

Reverz remodeláció

A reverz remodeláció mértékét úgy határoztuk meg, hogy összehasonlítottuk a normalizált debanded csoportban a normalizált AB-6hét-csoportéhoz képest bekövetkezett változásokat. Mindkét nem esetében a nyomásterhelés megszüntetése jelentősen csökkentette a nyomásértékeket (MAP, SBP, DBP), továbbá a bal kamrai izomtömeget, a HW/TL arányt, valamint az ANP és a β/α-MHC génexpressziós arányt is (1–3. ábra; 4. táblázat). Ezzel szemben csak a nőstény debanded állatok-

nál figyeltünk meg csökkenő tendenciát az interstitialis fibrózis tekintetében (2D ábra). A nyomásterhelés kompenzálásaként a kezdeti fokozott kontraktilitás (PRSW) mindkét nemből egyaránt mérséklődött a szűkület eltávolítása után (4C és 4D ábra). A diasztolés aktív relaxáció időtartama is lerövidült, azonban markáns javulást csak a hím debanded állatoknál észleltünk (3D ábra). A hím és nőstény debanded csoportok közvetlen összehasonlításával megállapítottuk, hogy a szűkület felengedése során a nőstényekben nagyobb változások

3. TÁBLÁZAT. Hím és nőstény debanded állatok összehasonlítása

	Debanded		p (hím vs. nőstény)
	Hím	Nőstény	
Testtömeg, g	557±16	332±8	<0,001
HW/TL, g/cm	0,38±0,01	0,28±0,01	<0,001
HR, ütés/min	365±6	372±9	0,514
MAP, Hgmm	134±4	132±5	0,766
SBP, Hgmm	161±4	159±6	0,619
DBP, Hgmm	121±4	119±5	0,855
E _a , Hgmm/μl	0,96±0,08	1,02±0,08	0,570
LVEDP, Hgmm	4,5±0,7	3,5±0,37	0,165
LVEBP, Hgmm	157±4	151±5	0,491
LVEDV, μl	326±19	292±15	0,280
LVESV, μl	154±11	136±11	0,283
SV, μl	173±12	156±10	0,267
CO, ml/min	63±4	58±3	0,306
EF, %	53±2	54±2	0,832
Tau, ms	13,9±0,6	12,4±0,5	0,082
ESPVR, Hgmm/μl	1,82±0,12	2,62±0,25	0,014
PRSW, Hgmm	85±9	102±8	0,166
EDPVR, Hgmm/μl	0,035±0,004	0,040±0,003	0,268
VAC	0,54±0,04	0,43±0,05	0,097
LV _{mass} , mg	1285±44	793±37	<0,001
AWTd, mm	2,09±0,05	1,88±0,07	0,042
AWTs, mm	3,29±0,13	3,11±0,12	0,313
PWTd, mm	2,14±0,08	1,90±0,07	0,035
PWTs, mm	3,36±0,13	3,10±0,10	0,121
LVEDD, mm	8,78±0,15	7,14±0,18	<0,001
LVEDS, mm	5,41±0,23	4,05±0,19	<0,001
CD, μm	16,1±0,5	14,8±0,4	0,048
Fibrózis, %	6,0±0,4	4,6±0,3	0,015
ANP	3,27±0,86	1,76±0,40	0,129
β/α-MHC	5,11±0,61	2,03±0,23	<0,001

Rövidítések: α-MHC: α-miozin nehézlánc; ANP: pitvari natriuretikus peptid; AWTd: elülső falvastagság diasztolában; AWTs: elülső falvastagság szisztolában; β-MHC: β-miozin nehézlánc; CD: cardiomyocytáátmérő; CO: perctérfog; DBP: diasztolés artériás nyomás; E_a: artériás elastancia; EF: ejekciós frakció; EDPVR: végdiasztolés nyomás-terfog összefüggés egyenesének meredeksége; ESPVR: végszisztolés nyomás-terfog összefüggés egyenesének meredeksége; HR: szívfrekvencia; HW/TL: szívtömeg/tibiahossz; LVEDD: bal kamrai végdiasztolés átmérő; LVEDP: bal kamrai végdiasztolés nyomás; LVEDV: bal kamrai végdiasztolés volumen; LVEBP: bal kamrai végszisztolés átmérő; LVEBP: bal kamrai végszisztolés nyomás; LVESV: bal kamrai végszisztolés volumen; MAP: artériás közepnyomás; PWTd: hátulsó falvastagság diasztolában; PWTs: hátulsó falvastagság szisztolában; PRSW: verőmunka-végdiasztolés terfog összefüggés egyenesének meredeksége; SBP: szisztolés artériás nyomás; SV: verőterfog; Tau: aktív relaxációs időkonstans; VAC: ventrikuloartériás kapcsolás. Minden adatot átlagérték ± SEM formájában adtunk meg. A félkövérrel kiemelt értékek szignifikáns változást jelölnek.

következtek be a BK-i β/α-MHC génexpressziós arányban, az LVEDS-ben és a fibrózisban, mint a hímeknél (5. táblázat). Ugyanakkor a szisztolés elülső falvastagság nagyobb mértékű csökkenését a hím debanded patkányok esetében figyeltük meg (5. táblázat). A többi paraméter mindkét nemből hasonló mértékű változást mutatott (5. táblázat).

Antiremodelláció

A nyomásterhelés megszüntetésével járó antiremodellációs hatás vizsgálatához összehasonlítottuk a normalizált debanded csoportokat a normalizált AB-12hét-csoportokkal. A hím és a nőstény debanded patkányoknál jelentős csökkenést észleltünk a MAP-, az SBP- és a DBP-értékekben. Emellett alacsonyabb volt az LV_{mass}, a HW/TL arány, a CD és az ANP-génexpressziós szint az AB-12hét-csoportokhoz képest (4. táblázat). Mindkét nem debanded csoportját rövidült aktív relaxációs idő jellemezte, azonban csak a debanded hímeknél figyeltünk meg nagyobb EF-értékeket az AB-12hét-csoportokhoz képest (4. táblázat).

A hím és nőstény debanded állatok közvetlen összehasonlítása szerint a hímeknél nagyobb antiremodellációs hatás alakult ki az LVEDP, az EF, a Tau, a VAC és az LVEDS paraméterek esetében (5. táblázat). A nőstényeknél viszont a kontraktilitás (ESPVR, PRSW), valamint a HW/TL arány mutattak markánsabb változásokat.

A nemek hatása a bal kamrai proteomra kóros hipertrófia, illetve nyomásterhelés megszüntetése által indukált reverz és antiremodelláció esetén

A proteomikai vizsgálat összesen 2348 fehérjét azonosított. A dimenzióredukciós módszerrel mérsékelt különbség mutatkozott a kontroll, az AB-6hét-, az AB-12hét- és a debanded csoportok proteomjai között, amely szeparációhoz a leginkább hozzájáruló 15-13 fehérjét kiemeltük (5A és 5B ábra).

A fehérjék pontosabb összehasonlítása érdekében differenciálexpresszió-elemzést végeztünk (6A és 6B ábra). A fokozott nyomásterhelés által indukált miokardiális remodeláció mindkét nem AB-6hét- és AB-12hét-csoportjában hasonló mértékű változásokkal járt a fehérjék szintjén a kontrollállatokhoz képest (6A és 6B ábra). A GO:BP analízis alapján a nyomástúlterhelés a 6. hétre mindkét nem esetén a zsírsavanyagcsere és a lipid katabolikus folyamatainak mérséklődéséhez vezetett (7A és 7B ábra).

A reverz remodeláció nemi különbségeit a fehérjék szintjén a debanded és a kontrollállatok összehasonlításával vizsgáltuk. Hat héttel a szűkület eltávolítása után a nőstényekben az előzetes nyomásterhelés által indukált proteomikai eltérések szinte teljesen visszaalakultak, míg a hímek esetén nem mutattak változást (6A és 6B ábra). A nyomásterhelés megszüntetése után a GO:BP analízis alapján a lipidanyagcsere kizárólag a nőstényekben állt helyre az AB-6hét-csoportokhoz

4. TÁBLÁZAT. Echokardiográfiás és hemodinamikai paraméterek változásai fokozott nyomásterhelés által kiváltott remodeláció, valamint a nyomásterhelés megszüntetése által indukált reverz és antiremodelláció során hím és nőtény patkányokban

	Hím			Nőtény		
	AB-6hét	AB-12hét	Debanded	AB-6hét	AB-12hét	Debanded
Δ Testtömeg, %	99 $\pm$ 1	101 $\pm$ 2	94 $\pm$ 3	109 $\pm$ 4	105 $\pm$ 4	104 $\pm$ 2
Δ HR, %	104 $\pm$ 3	104 $\pm$ 2	102 $\pm$ 2	102 $\pm$ 3	106 $\pm$ 2	102 $\pm$ 2
Δ SBP, %	151 $\pm$ 4	155 $\pm$ 4	118 $\pm$ 3 ^{**}	159 $\pm$ 7	162 $\pm$ 8	115 $\pm$ 4 ^{**}
Δ DBP, %	134 $\pm$ 2	140 $\pm$ 5	111 $\pm$ 4 ^{**}	142 $\pm$ 7	143 $\pm$ 6	107 $\pm$ 4 ^{**}
ΔE_a , %	151 $\pm$ 12	201 $\pm$ 17	137 $\pm$ 12 [#]	118 $\pm$ 14	167 $\pm$ 14 [*]	114 $\pm$ 9 [#]
Δ LVEDP, %	147 $\pm$ 23	209 $\pm$ 36	122 $\pm$ 19	147 $\pm$ 22	91 $\pm$ 10 [*]	101 $\pm$ 10
Δ LVEsP, %	149 $\pm$ 4	157 $\pm$ 4	123 $\pm$ 3 ^{**}	144 $\pm$ 6	155 $\pm$ 6	111 $\pm$ 4 ^{**}
Δ LVEDV, %	108 $\pm$ 6	107 $\pm$ 5	98 $\pm$ 6	112 $\pm$ 8	98 $\pm$ 3	98 $\pm$ 5
Δ LVEsV, %	119 $\pm$ 7	139 $\pm$ 7	107 $\pm$ 7 [#]	98 $\pm$ 12	106 $\pm$ 5	98 $\pm$ 8
Δ SV, %	99 $\pm$ 7	83 $\pm$ 7	91 $\pm$ 6	124 $\pm$ 8	92 $\pm$ 5	98 $\pm$ 6
Δ CO, %	102 $\pm$ 6	85 $\pm$ 8	92 $\pm$ 5	129 $\pm$ 11	97 $\pm$ 6	100 $\pm$ 6
Δ VAC, %	81 $\pm$ 13	176 $\pm$ 21 [*]	119 $\pm$ 8	62 $\pm$ 7	91 $\pm$ 11	95 $\pm$ 11
Δ AWTd, %	133 $\pm$ 4	123 $\pm$ 4	108 $\pm$ 3 ^{**}	129 $\pm$ 6	135 $\pm$ 7	110 $\pm$ 4 [#]
Δ AWTs, %	128 $\pm$ 5	104 $\pm$ 4 [*]	101 $\pm$ 4 [*]	117 $\pm$ 5	122 $\pm$ 4	106 $\pm$ 4 [#]
Δ PWTD, %	125 $\pm$ 4	116 $\pm$ 5	104 $\pm$ 4 [*]	133 $\pm$ 8	119 $\pm$ 9	102 $\pm$ 4 [*]
Δ PWTs, %	124 $\pm$ 4	107 $\pm$ 3 [*]	102 $\pm$ 4 [*]	130 $\pm$ 7	115 $\pm$ 4	104 $\pm$ 3 [*]
Δ LVEDD, %	96 $\pm$ 3	108 $\pm$ 2 [*]	99 $\pm$ 2 [*]	100 $\pm$ 3	101 $\pm$ 3	98 $\pm$ 3
Δ LVEDS, %	92 $\pm$ 5	130 $\pm$ 5 [*]	106 $\pm$ 5 [*]	103 $\pm$ 7	105 $\pm$ 8	101 $\pm$ 5

Rövidítések: AWTd: elülső falvastagság diasztolában; AWTs: elülső falvastagság szisztolában; CO: perctérfog; DBP: diasztolés artériás nyomás; E_a : artériás elasztancia; EDPVR: végdiasztolés nyomás-térfog összefüggés egyenesének meredeksége; HR: szívfrekvencia; LVEDD: bal kamrai végdiasztolés átmérő; LVEDP: bal kamrai végdiasztolés nyomás; LVEDV: bal kamrai végdiasztolés volumen; LVEDS: bal kamrai végszisztolés átmérő; LVEsP: bal kamrai végszisztolés nyomás; LVEsV: bal kamrai végszisztolés volumen; PWTD: hátulsó falvastagság diasztolában; PWTs: hátulsó falvastagság szisztolában; SBP: szisztolés artériás nyomás; SV: verőtérfog; VAC: ventrikuloartériás kapcsolás

Az aortaszűkített (AB-6hét és AB-12hét) és debanded csoportokkal kapcsolatos változások a megfelelő áloperált csoportokra való normalizálás után kerültek felsorolásra mint Δ érték.

* $p < 0,05$ vs. AB-6hét-hím. # $p < 0,05$ vs. AB-12hét-hím.

Minden adatot átlagérték $\pm$ SEM formájában adtunk meg. A félkövéren kiemelt értékek szignifikáns változást jelölnek.

képest, részben a monokarbonsav és a lipid katabolikus folyamatainak felfelé szabályozásával (7A és 7B ábra).

A fehérjék szintjén a nyomásterhelés megszüntetésével járó antiremodellációs hatást a debanded és az AB-12hét-csoportok összehasonlításával vizsgáltuk. A hím és a nőtény debanded csoportokban a lipidanyagcsere aktivitása egyaránt csökkentnek bizonyult, azonban a GO:BP analízis talált más, nem specifikus eltéréseket is. A nőtényeknél a gyulladásos válaszhoz kapcsolódó fehérjék mutattak növekedett expressziót (7C ábra). A hím állatokat a cytoskeleton intenzív átalakulása jellemezte a sejtadhézióban szerepet játszó fehérjék emelkedett expressziójával. Továbbá a peptidek bioszintézisében és transzlációjában részt vevő fehérjék a hím debanded csoportban mutattak csökkent expressziót (7C ábra).

Megbeszélés

Jelen tanulmányunk az első, amely standard, experimentális körülmények mellett vizsgálta a nemek közöt-

ti hasonlóságokat és különbségeket a nyomásterhelés megszüntetését követő kardiális reverz és antiremodelláció tekintetében.

Számos tanulmány már korábban is igazolta a nemek befolyásoló szerepét a szívizom-hipertrófia kialakulásában. Ugyanakkor kevésbé ismert, hogy a nyomásterhelés megszüntetését követő reverz remodelációban is megfigyelhetőek-e nem specifikus különbségek. Jelenleg kizárólag klinikai vizsgálatokra támaszkodhatunk, amelyek eredményei ellentmondásosak, és erejüket több tényező is korlátozhatja (11, 13, 29, 30). Az egyik fő limitáció, hogy az ösztrogén kardioprotektív hatásának következtében több tényező, amely a reverz remodelációra is hat, nemekre specifikus eloszlást mutat (11, 13, 29). Az életkor egy másik korlátozó faktor, hiszen a SAVR/TAVR kezelésben részesülő betegek gyakran idősebbek a férfiaknál (29, 31, 32). Mindemellett az AS-ben szenvedő nőknél megfigyelt nagyobb aortabillentyű-grádiens tovább torzíthatja az eredményeket (15). Ezek együttesen jelentősen megnehezítik a nemek szerepének klinikai vizsgálatát. Továbbá a nyomásterhelés megszüntetésével járó antiremodellációs hatás klinikai körülmények között kevésbé vizsgál-

5. TÁBLÁZAT. A reverz és az antiremodelláció összehasonlítása hím és nőstény patkányokban a nyomásterhelés megszüntetése után

	Reverz remodeláció (Debanded vs. AB-6hét)			Antiremodelláció (Debanded vs. AB-12hét)		
	Hím	Nőstény	p (reverz remodeláció)	Hím	Nőstény	p (antiremodelláció)
$\Delta\Delta$ Testtömeg, %	-5,0 $\pm$ 2,8	-4,6 $\pm$ 2,2	0,931	-7,1 $\pm$ 2,7	-1,0 $\pm$ 2,3	0,100
$\Delta\Delta$ HW/TL, %	-21,6 $\pm$ 1,6	-20,0 $\pm$ 2,1	0,561	-18,8 $\pm$ 1,6	-24,5 $\pm$ 2,0	0,041
$\Delta\Delta$ HR, %	-1,3 $\pm$ 1,7	0,2 $\pm$ 2,4	0,548	-1,3 $\pm$ 1,7	-3,1 $\pm$ 2,3	0,536
$\Delta\Delta$ MAP, %	-19,3 $\pm$ 2,2	-24,5 $\pm$ 2,9	0,180	-22,2 $\pm$ 2,1	-26,5 $\pm$ 2,8	0,242
$\Delta\Delta$ SBP, %	-22,0 $\pm$ 2,1	-27,7 $\pm$ 2,8	0,130	-24,3 $\pm$ 2,1	-29,2 $\pm$ 2,7	0,173
$\Delta\Delta$ DBP, %	-17,2 $\pm$ 2,7	-24,2 $\pm$ 3,1	0,226	-20,7 $\pm$ 2,6	-25,1 $\pm$ 3,0	0,377
$\Delta\Delta E_a$, %	-9,5 $\pm$ 7,8	-3,8 $\pm$ 7,4	0,659	-32,0 $\pm$ 6,0	-31,8 $\pm$ 5,2	0,902
$\Delta\Delta$ LVEDP, %	-17,1 $\pm$ 12,6	-31,7 $\pm$ 7,0	0,301	-41,6 $\pm$ 8,9	10,5 $\pm$ 11,3	0,002
$\Delta\Delta$ LVESV, %	-17,7 $\pm$ 2,0	-22,5 $\pm$ 2,5	0,252	-21,8 $\pm$ 6,1	-28,1 $\pm$ 2,3	0,069
$\Delta\Delta$ LVEDV, %	-9,3 $\pm$ 5,2	-12,2 $\pm$ 4,4	0,809	-8,7 $\pm$ 5,2	-0,4 $\pm$ 5,0	0,308
$\Delta\Delta$ LVEF, %	-10,0 $\pm$ 6,2	0,4 $\pm$ 8,4	0,345	-23,4 $\pm$ 5,2	-7,6 $\pm$ 7,7	0,122
$\Delta\Delta$ SV, %	-8,4 $\pm$ 6,2	-21,4 $\pm$ 4,9	0,113	10,1 $\pm$ 7,5	7,0 $\pm$ 6,6	0,760
$\Delta\Delta$ CO, %	-9,4 $\pm$ 5,3	-22,6 $\pm$ 4,3	0,061	8,2 $\pm$ 6,3	3,0 $\pm$ 5,6	0,545
$\Delta\Delta$ EF, %	0,6 $\pm$ 3,7	-4,9 $\pm$ 4,3	0,361	22,7 $\pm$ 4,6	8,3 $\pm$ 4,9	0,049
$\Delta\Delta$ Tau, %	-17,4 $\pm$ 3,6	-16,2 $\pm$ 3,7	0,816	-29,3 $\pm$ 3,1	-18,4 $\pm$ 3,6	0,035
$\Delta\Delta$ ESPVR, %	-34,3 $\pm$ 4,4	-39,6 $\pm$ 5,8	0,490	-3,1 $\pm$ 6,5	-33,3 $\pm$ 6,4	0,004
$\Delta\Delta$ PRSW, %	-33,7 $\pm$ 6,7	-34,3 $\pm$ 5,0	0,948	0,5 $\pm$ 10,1	-25,4 $\pm$ 5,6	0,030
$\Delta\Delta$ EDPVR, %	12,7 $\pm$ 12,5	-1,1 $\pm$ 6,3	0,314	-25,7 $\pm$ 8,3	-15,6 $\pm$ 5,4	0,301
$\Delta\Delta$ VAC, %	47,0 $\pm$ 10	54,4 $\pm$ 17,1	0,725	-32,7 $\pm$ 4,6	3,9 $\pm$ 11,5	0,013
$\Delta\Delta$ LV _{mass} , %	-20,5 $\pm$ 2,7	-27,9 $\pm$ 3,4	0,104	-26,5 $\pm$ 2,5	-26,2 $\pm$ 3,4	0,947
$\Delta\Delta$ AWTd, %	-18,9 $\pm$ 1,9	-14,3 $\pm$ 3,2	0,371	-12,5 $\pm$ 2,0	-18,0 $\pm$ 3,1	0,371
$\Delta\Delta$ AWTs, %	-20,9 $\pm$ 3,0	-9,8 $\pm$ 3,4	0,025	-3,1 $\pm$ 3,7	-13,1 $\pm$ 3,3	0,056
$\Delta\Delta$ PWTd, %	-16,5 $\pm$ 3,2	-23,3 $\pm$ 2,7	0,117	-10,2 $\pm$ 3,4	-14,0 $\pm$ 3,0	0,408
$\Delta\Delta$ PWTs, %	-17,5 $\pm$ 3,2	-20,2 $\pm$ 2,4	0,497	-4,1 $\pm$ 3,8	-9,5 $\pm$ 2,7	0,250
$\Delta\Delta$ LVEDD, %	3,2 $\pm$ 1,8	-2,0 $\pm$ 2,5	0,106	-8,3 $\pm$ 1,6	-2,9 $\pm$ 2,5	0,083
$\Delta\Delta$ LVEDS, %	15,7 $\pm$ 5,0	-2,3 $\pm$ 4,6	0,015	-18,0 $\pm$ 3,5	-4,0 $\pm$ 4,5	0,025
$\Delta\Delta$ CD, %	-15,7 $\pm$ 2,6	-9,5 $\pm$ 2,4	0,094	-17,5 $\pm$ 2,6	-18,1 $\pm$ 2,2	0,848
$\Delta\Delta$ Fibrózis, %	0,7 $\pm$ 7,4	-23,9 $\pm$ 5,3	0,012	-32,4 $\pm$ 5,0	-32,3 $\pm$ 4,7	0,989
$\Delta\Delta$ ANP, %	-75,6 $\pm$ 6,4	-78,4 $\pm$ 4,9	0,739	-76,5 $\pm$ 6,2	-75,9 $\pm$ 5,4	0,942
$\Delta\Delta\beta/\alpha$ -MHC, %	-40,2 $\pm$ 7,1	-69,0 $\pm$ 3,5	0,002	-35,1 $\pm$ 7,8	-41,5 $\pm$ 6,5	0,537

Rövidítések: α -MHC: α -miozin nehézlánc; ANP: pitvari natriuretikus peptid; AWTd: elülső falvastagság diasztolében; AWTs: elülső falvastagság szisztolében; β -MHC: β -miozin nehézlánc; CD: cardiomyocitaátmérő; CO: percértfog; DBP: diasztolés artériás nyomás; E_a : artériás elasztancia; EF: ejekciós frakció; EDPVR: végdiasztolés nyomás-térfogat összefüggés egyenesének meredeksége; ESPVR: végszisztolés nyomás-térfogat összefüggés egyenesének meredeksége; HR: szívfrekvencia; HW/TL: szív-tömeg/tibiahossz; LVEDD: bal kamrai végdiasztolés átmérő; LVEDP: bal kamrai végdiasztolés nyomás; LVEDV: bal kamrai végdiasztolés volumen; LVEDS: bal kamrai végszisztolés átmérő; LVESV: bal kamrai végszisztolés volumen; MAP: artériás középnyomás; PWTd: hátulsó falvastagság diasztolében; PWTs: hátulsó falvastagság szisztolében; PRSW: verőmunka-végdiasztolés térfogat összefüggés egyenesének meredeksége; SBP: szisztolés artériás nyomás; SV: verőértfog; Tau: aktív relaxációs időkonstans; VAC: ventrikuloartériás kapcsolás. Minden adatot átlagérték $\pm$ SEM formájában adtunk meg. A félkövérrel kiemelt értékek szignifikáns változást jelölnek.

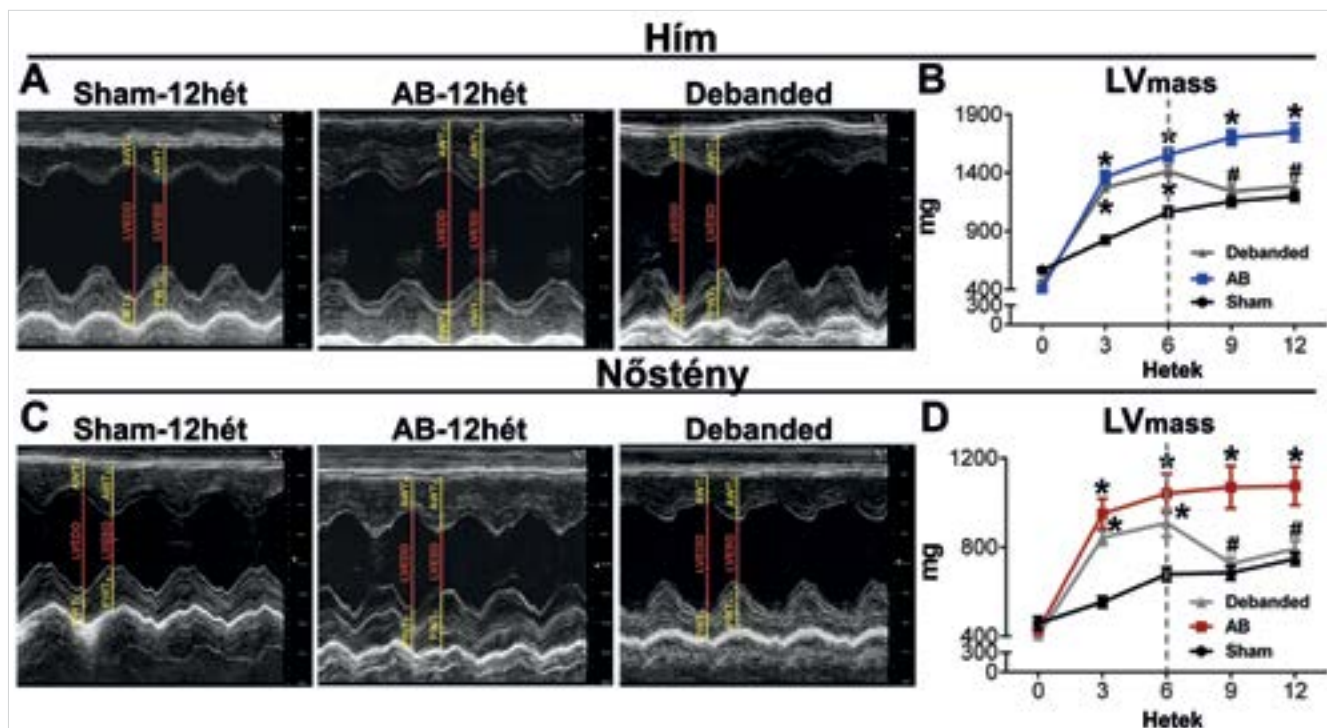
ható az etikai okokból adódó hiányzó kontrollcsoport miatt. Megoldást jelenthetnek a kísérletes kutatások, ugyanis a fent említett befolyásoló faktorok kizárásával, standard körülmények között, homogén csoportokon figyelheto meg a nemek közti esetleges eltérés.

Munkacsoportunk korábban már sikeresen modellezte a kisállatokon végzett hasi aorta beszűkítésével (AB), majd a szűkület felengedésével (debanded), a fokozott nyomásterhelést és a nyomásterhelés megszüntetésé-

vel járó reverz remodelációt (16, 18, 33). Így a jelenlegi tanulmányunkban a reverz és antiremodelláció lehetséges nemi különbségeinek vizsgálatát tűztük ki célul ezen modell felhasználásával, az említett korlátozó faktorok kizárásával.

Miokardiális hipertrófia

A nyomásterhelés megszüntetése a BKH jelentős, közel teljes regresszióját eredményezte mindkét nem



1. ÁBRA. A nem hatása a bal kamrai szívizomtömeg változására a fokozott nyomásterhelés és a nyomásterhelés megszüntetésének következtében. **A** és **C**: A hím és a nőstény áloperált (Sham), aortaszűkített (AB), valamint a debanded csoportok 12. heti reprezentatív M-módú echokardiográfiás felvételei láthatók (a papilláris izom középső harmadának magasságában). **B** és **D**: A BK-i szívizomtömeg (LV_{mass}) mindkét nem esetén emelkedett az AB és debanded csoportokban. A szűkület 6. hetén történő eltávolítása azonban az LV_{mass} csökkenéséhez vezetett a hímekben és a nőstényekben egyaránt. * $p < 0,05$ vs. sham; # $p < 0,05$ vs. AB.

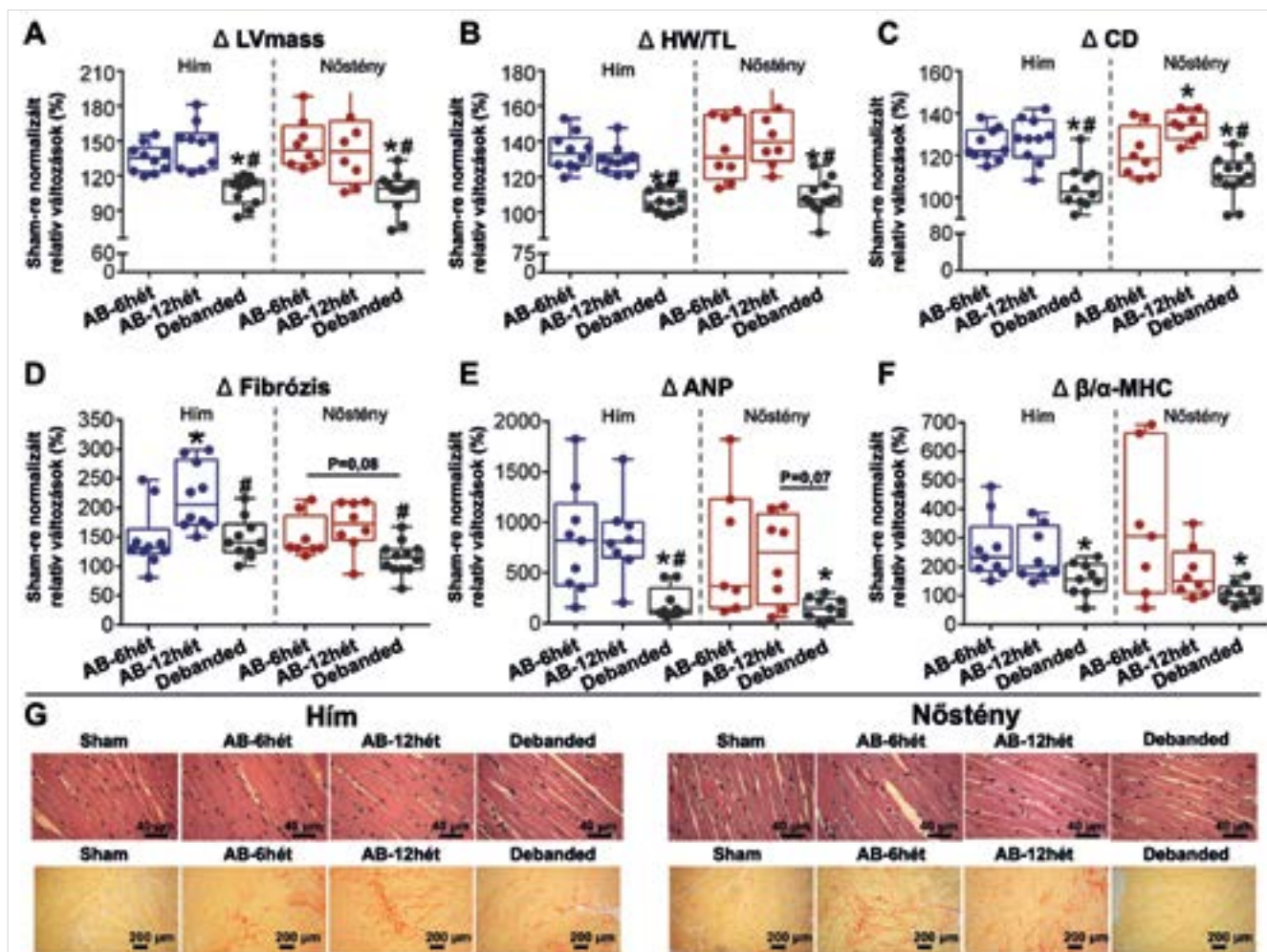
esetén. A BK-i izomtömeg jellemzően a posztoperatív első három hét során csökkent, amely megegyezett a korábbi tapasztalatainkkal (1. táblázat) (18, 34). A BKH gyors ütemű visszafejlődését klinikai vizsgálatok is igazolták, ugyanis már a korai posztoperatív napokban jelentős javulást mutattak ki (13, 35). Az aortabílytű sebészi cseréje után már a harmadik napon a nőknél kisebb LVEDD-t és BK-i tömeget figyeltek meg echokardiográfiás mérések alapján, azonban a falvastagságot tekintve nem észleltek változást (29). Feltehetően ez a BK-i izomtömegben talált csökkenés csupán az üregátmérők akut redukciójának a következménye. Viszont egy másik vizsgálatban a BKH mindkét nem esetén hasonló mértékű regressziót mutatott a TAVI-t követő 3. hónapban (13). Fél évvel egy SAVR/TAVI után végzett vizsgálat a férfi betegeknél nagyobb mértékűnek találta a BKH visszaalakulását, azonban a kiindulási izomtömeg százalékos csökkenéseként kifejezve ez a nemi különbség már nem állt fenn (11). Jelen vizsgálatunk során nem figyeltünk meg a nemek között jelentős különbséget a szívizom-hipertrófia visszaalakulásában, amely megfigyelésünket az egybehangzó echokardiográfiás, postmortem és szövettani vizsgálatokra alapoztuk (2A–C ábra; 4. és 5. táblázat). Azonban a debanded és az AB-12hét-csoportok összehasonlításából kiderült, hogy a nőstényeknél nagyobb mértékű antiremodellációs hatás alakult ki a HW/TL arány tekin-

tetésében (5. táblázat). Utóbbi háttérben az AB-modell esetén megfigyelt jelenség állhat, miszerint a nyomástúlterhelés előrehaladott szakaszában a hímekhez képest nagyobb hipertrófiás válasz alakul ki a nőstényeknél (19).

Fötális génprogram

A patológiás szívizom-hipertrófia a fötális génprogram reaktivációjával jár. Kísérletünkben a fokozott nyomásterhelés hatására az irodalommal egybehangzóan, emelkedett az ANP expressziója és a β/α -MHC génexpressziós arány, amelyek a debanding után mérséklődtek (2. ábra) (34, 36). Korábbi tanulmányok a nőstényeknél magasabb α -MHC- és β -MHC-szintet találtak a hímekhez képest, azonban a nemek közötti különbség az α -MHC esetében jóval nagyobb volt, ami a β/α -MHC arány relatív csökkenéséhez vezetett (37). Kísérletünkben a kontroll- és az AB-nőstényeknél szintén csökkent β/α -MHC génexpressziós arányt tapasztaltunk (1. és 2. táblázat). Az ANP génexpressziós szintjét tekintve azonban sem a jelenlegi, sem más korábbi vizsgálatok nem találtak nemek közötti különbségeket (1. és 2. táblázat) (38).

A debanded hím és nőstény patkányokat összehasonlítva is megfigyeltünk nemi eltérést a β/α -MHC génexpressziós arányban (3. táblázat). Továbbá, a reverz remodelláció során szintén a nőstényeknél csökkent



2. ÁBRA. Hipertrófiás, fibrotikus és génexpressziós változások a fokozott nyomásterhelés megszüntetése által indukált reverz és antiremodelláció részeként. **A–C** és **E**: A BK-i szívizomtömeg (LV_{mass}), a szívtömeg-tibiahossz arány (HW/TL), a cardiomyocytátmérő (CD) és a pitvari natriuretikus peptid (ANP) génexpressziós szintje csökkent a hím és nőstény állatokban az aortaszűkület eltávolítása (debanded) után a 6 és 12 hetes aortaszűkített csoportokhoz képest (AB-6hét, AB-12hét). **D**: Az interstitialis fibrózis szintén csökkenést mutatott mindkét nem debanded csoportjában az AB-12hét-csoportokhoz képest, azonban a 6 hetes aortaszűkített állatokhoz képest csak a nőstényeknél volt jelentős a csökkenés. **F**: A béta/alfa-miozin nehézlánc génexpressziós aránya (β/α -MHC) szintén csökkent mindkét nemben az AB-6hét-állatokhoz képest. **G**: Reprezentatív hematoxilín-eozinnal festett szövettani metszetek a cardiomyocytákat (nagyítás: 200-szoros; skála: 40 μ m), míg a picrosirius-vörössel festett (nagyítás: 50-szeres; skála: 200 μ m) metszetek a fibrotikus átalakulást mutatják. Az AB-csoportokban jelentős hipertrófia és fokozott fibrózis, míg a debanded csoportokban ezen folyamatok visszaalakulása figyelhető meg mindkét nem esetén. * $p < 0,05$.

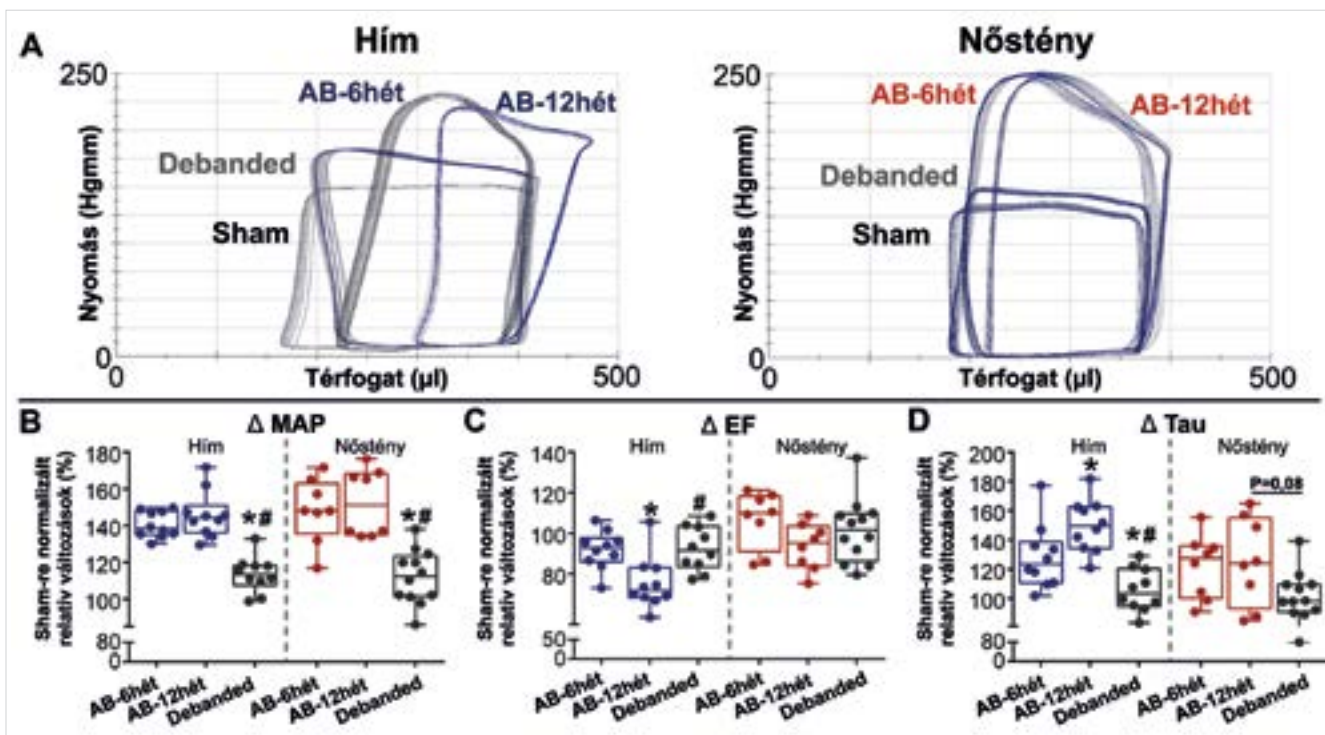
markánsabban a β/α -MHC génexpressziós arány. Azonban az antiremodelláció nem mutatott a génexpresszióban nemekre specifikus eltérést (5. táblázat).

Miokardiális fibrózis

Dobson és munkatársai SAVR/TAVI beavatkozáson átesett nők esetében a gadolínium kontrasztanyag halmozásának késői csökkenéséről számoltak be, míg a férfiak esetén nem, ami arra utal, hogy az elhalt szívizomsejteket helyettesítő, úgynevezett replacement fibrózis csak a nőknél csökkent (11). Tanulmányunk az első, amely leírta, hogy a nyomásterhelés megszüntetése a nőstényekben az interstitialis fibrózis nagyobb mértékű regressziójához vezetett a hímekhez képest

(5. táblázat). Azonban az antiremodellációt vizsgálva nem adódott különbség a nemek között (5. táblázat). Utóbbit magyarázhatja az, hogy a 6. héttől a 12. hétig csak a hím AB-állatoknál progrediált a fibrózis mértéke (2. táblázat).

Habár a korábban kialakult fibrózis nőknél plasztikusabbnak bizonyult, szűkület eltávolítása mindkét nem esetében hasonló mértékben védett a további fibrotikus átalakulással szemben. Jelenleg még ismeretlenek azok a molekuláris mechanizmusok, amelyek a nemekre specifikus különbségeket okoznak a fibrotikus remodellációban és reverz remodellációban. Nemrég találtak nemi különbséget a miokardiális fibroblastok aktiválódásában, illetve azok myofibroblastokká váló



3. ÁBRA. A nem hatása a nyugalmi hemodinamikai paraméterekre. **A:** Reprezentatív nyomás-térfogat hurkok. **B:** Az aortaszűkület eltávolítása az artériás középnyomás (MAP) normalizálódását eredményezte a debanded hímekben és nőstényekben egyaránt az AB-6hét- és AB-12hét-csoportokhoz képest. **C:** Az ejekciós frakció (EF) romlást mutatott az AB-12hét hím állatainál a 6 hetes csoporthoz képest. A nyomásterhelés megszüntetése az EF javulásához vezetett a debanded hímekben. **D:** A diasztolés funkciót jellemző aktív relaxációs időkonstans (Tau) megnyúlt az AB-12hét-hímekben az AB-6hét-csoporthoz képest. A nyomásterhelés megszüntetésének hatására normalizálódott a Tau a hím debanded csoportban. A nőstény debanded állatoknál erős csökkenő tendenciát tapasztaltunk az AB-12hét-nőstényekhez képest.

* $p < 0,05$.

átalakulásában, krónikus béta-adrenerg-aktiváció hatására (39). Azonban további kísérletek szükségesek annak vizsgálatára, hogy valóban fellelhetők-e nemi különbségek a fibroblastok aktivitásában a fokozott nyomásterhelés és a terhelés megszüntetése során.

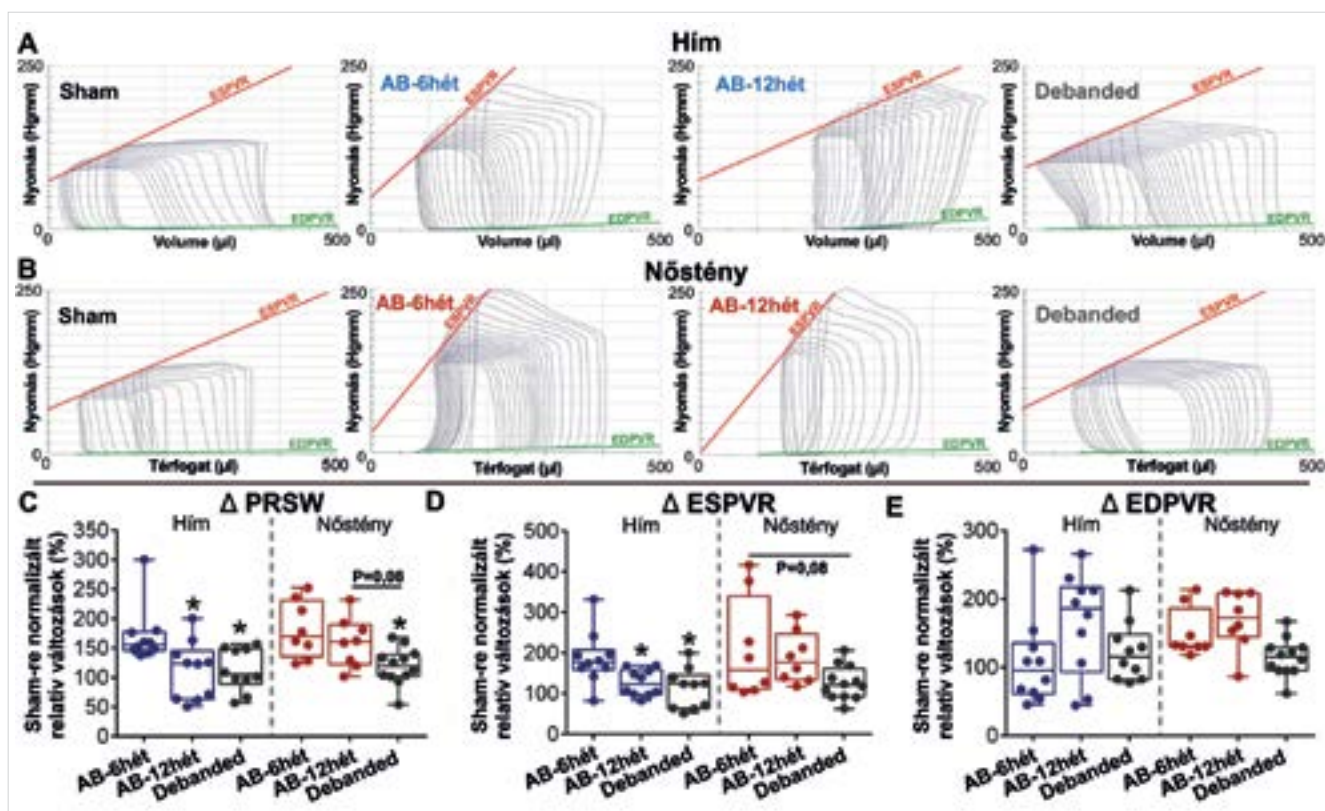
Bal kamrai funkció

Korábbi klinikai adatokkal összhangban jellegzetes, nemekre specifikus különbségeket találtunk az áloperált kontrollállatokban, úgy mint az emelkedett LVESP, az E_a és az ESPVR a nőstényeknél (1. táblázat) (40). Az AB hatására a BK-i funkció korábbi kísérleteinkhez hasonlóan alakult az időbeli lefutását és a nemi különbségeket tekintve (19). A nyomásterhelés korai stádiumában (6. hét) fokozott kontraktilitás, megtartott VAC és megnyúlt aktív relaxáció alakult ki a hím és a nőstény állatokban egyaránt. A folyamat előrehaladtával (12. hét) csak a hím AB-csoportban romlott jelentősen a kontraktilitás, amely a VAC károsodásához, így csökkent szisztolés funkcióhoz vezetett (2. táblázat). Ezenkívül a diasztolés diszfunkció további romlást mutatott a hím csoportban. A reverz remodeláció során nem volt különbség a szisztolés és a diasztolés funkció javulásának mértékében a hím és a nőstény debanded csoportok között (3–5. táblázat).

Az eltérő nemi csoportokban az EF hasonló mértékű emelkedése összhangban áll a klinikai vizsgálatok tapasztalataival (11, 29). Kísérletünkben a hímek esetén nagyobbban bizonyult az antiremodellációs hatás a nőstényekhez képest funkcionális szinten. Azonban ez feltehetőleg nem a nyomásterhelésre adott kedvezőbb terápiás válaszból ered, hanem a hím AB-állatokban megfigyelhető progresszívebb kórlefozástól (5. táblázat).

Proteomika

A kísérleti csoportok proteomszintű szeparációjához a leginkább hozzájáruló fehérjék között szerepelnek olyanok, amelyek közvetlenül kapcsolatosak a miokardiális hipertrófiával, mint az LMCD1 (41), az AHSA1 (42), az FLNC (43), a CSRP3 (44), a GPX4 (45), a DUSP3 (46) és a DYSF (47). A DDX3X (48) és az EIF2S3 (49) fehérjék nemikromoszóma-függő különbségeket mutatnak, míg az ENTPD2 (50), a SUCLG2 (51) és a DPGD1L (52) az anyagcserében játszanak kulcsszerepet. Az FLCN gén mutációi számos cardiomyopathiában megfigyelhetőek. A DYSF és a CSRP3 fehérjék fontos szerepet töltenek be a mechanikai stresszre adott válaszban (53). Az LMCD1-ről ismert, hogy a miokardiális hipertrófiát a kalcineurin útvonalon



4. ÁBRA. A nem hatása a kontraktilitást és a falmerevséget mutató paraméterekre. **A** és **B**: Reprezentatív nyomás-térfogat (P-V) hurkok láthatók csökkenő előterhelés mellett. **C** és **D**: A 6. hétre fokozódott kontraktilitás (végszisztolés P-V összefüggés egyenesének meredeksége, ESPVR; verőmunka-végdiasztolés térfogat összefüggés egyenesének meredeksége, PRSW) a nyomásterhelés megszüntetésére (debanded) mindkét nem esetén normalizálódott. Az ESPVR és PRSW csökkenést mutatott a hím AB-12hét-csoportban a 6 hetes aortaszűkítettséghez képest, azonban a nőstényeknél nem volt szignifikáns változás az AB-6hét- és AB-12hét-csoportok között. **E**: A falmerevséget jelző végdiasztolés P-V összefüggés egyenesének (EDPVR) meredeksége nem mutatott statisztikai különbséget.

* $p < 0,05$.

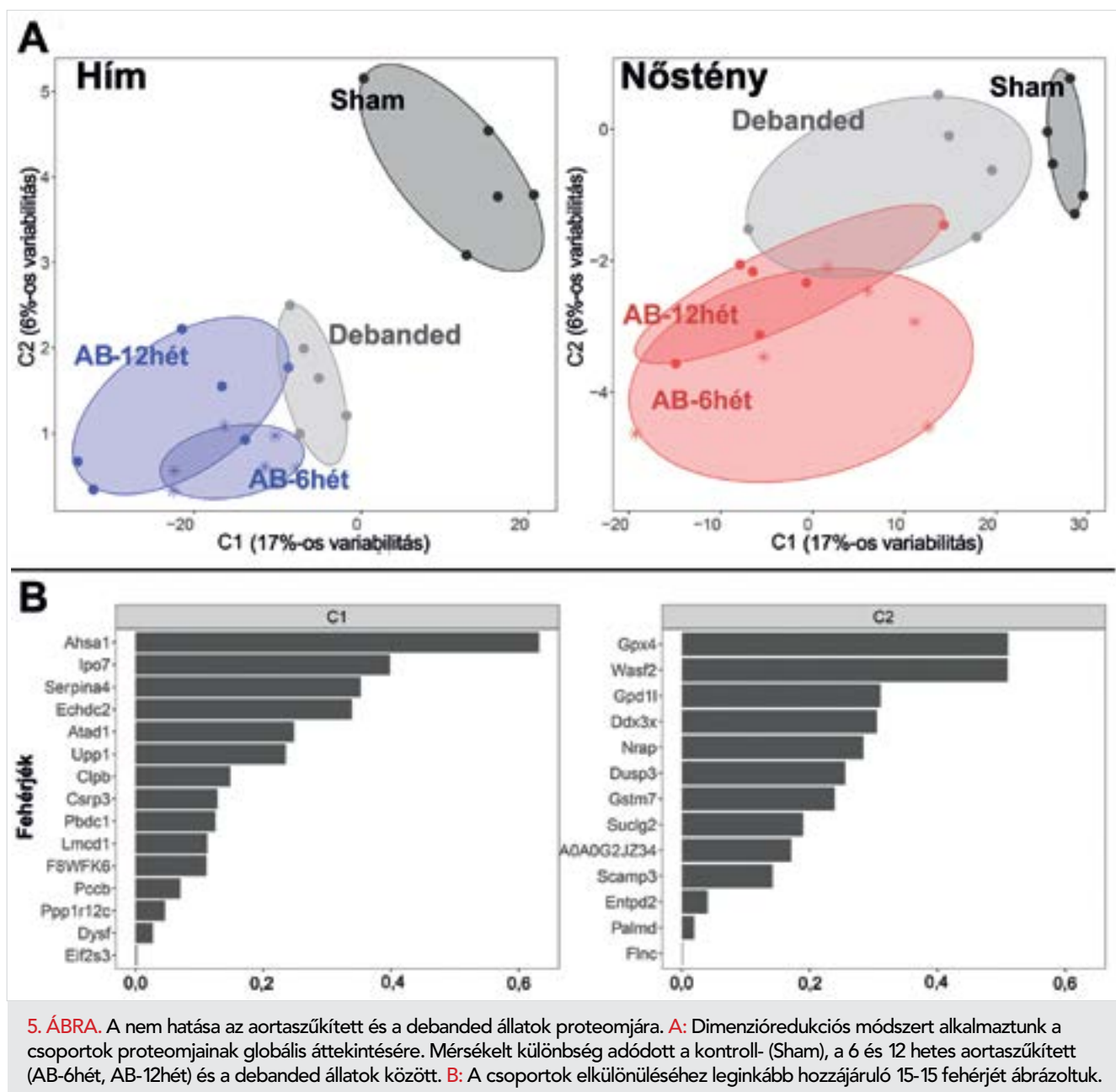
keresztül befolyásolja (41). A GXP4 fehérje az oxidatív stresszre adott válasz része (45), a DUSP3 fehérje pedig védelmet nyújt a fokozott MAPK jelátvitellel szemben (54).

A nyomásterhelés hatására a 6. és a 12. héten is hasonló mértékű változást figyeltünk meg a proteom szintjén a hím és a nőstény állatokban (6. ábra). A lipidanyagcserével kapcsolatos proteinek fokozott expressziója volt a legkorábbi, nemtől független válasz a nyomástúlterhelésre (7. ábra). Ismert, hogy a nyomásterhelés által kiváltott patológiás BKH a lipideket metabolizáló és oxidáló enzimek csökkent expressziójával jár, amely a myocardium energetikai károsodásához vezet (55). Továbbá korábban azt is kimutatták, hogy BKH-ban a csökkent lipidfelhasználás fokozott glikolízissel jár (56). Jelen tanulmányunkban azonban az AB 6. és 12. hetén inkább a lipidanyagcserét érintő változások domináltak, és nem a glükóz lebontása.

Az AB 12. hetén azonban már nemekre specifikus változásokat is észleltünk (7C ábra). A hím állatokat a cytoskeletonhoz kapcsolódó fehérjék növekedett expressziója, valamint a peptidok bioszintézisének csökkenése, míg a nőstény állatokat a gyulladásos folya-

matok fokozódása jellemezte. Korai posztisztkémiai remodellációt vizsgálva kutatócsoportunk korábban nagyobb mértékű gyulladást talált nőstény állatokban (57). A gyulladás kulcsfontosságú lehet a nemtől függő extracelluláris és funkcionális remodellációban, mivel a gyulladás gátlása rontja a hemodinamikai javulás esélyét hosszú távon (58). A túlzottan sűrű mikrotubulus-hálózat a csökkent kontraktilitással függ össze, tehát a hím AB-állatokban a cytoskeletonhoz kapcsolódó fehérjék fokozott expressziója a szisztolés funkció romlását jelezhetik, már szubcelluláris szinten (59).

A nyomásterhelés megszüntetése által kiváltott reverz remodelláció a BK-i proteom jelentős változásával járt mindkét nem esetén. A nőstény csoportban nagyobb mértékben javult a megváltozott fehérjeexpressziós mintázat (6A és 6B ábra). A lipidanyagcserét érintő fehérjék expressziója szintén a nőstény állatokban állt nagyobb mértékben helyre (7A és 7B ábra). Eredményeinkkel összhangban egy korábbi tanulmány kimutatta, hogy az előrehaladott nyomástúlterheléssel járó metabolikus remodelláció nemfüggő (60). További kutatásokra van szükség annak vizsgálatára, hogy a BK-i



5. ÁBRA. A nem hatása az aortaszűkített és a debanded állatok proteómjára. **A:** Dimenzioredukciós módszert alkalmaztunk a csoportok proteómjainak globális áttekintésére. Mérésékeltség adódott a kontroll- (Sham), a 6 és 12 hetes aortaszűkített (AB-6hét, AB-12hét) és a debanded állatok között. **B:** A csoportok elkülönüléséhez leginkább hozzájáruló 15-15 fehérjét ábrázoltuk.

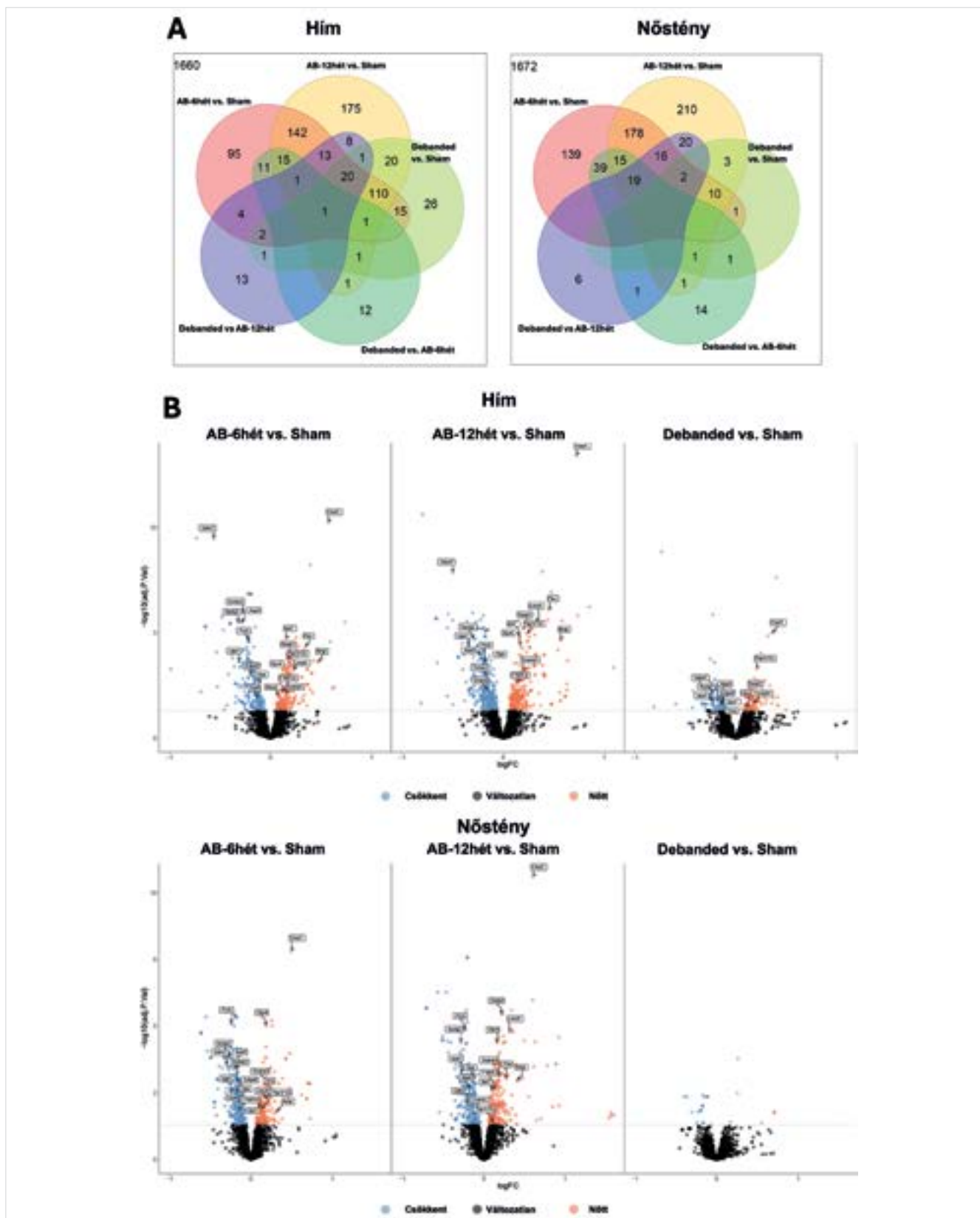
proteomika szintjén megfigyelt nagyobb reverz remodeláció klinikai jelentőséggel bír-e.

Következtetés

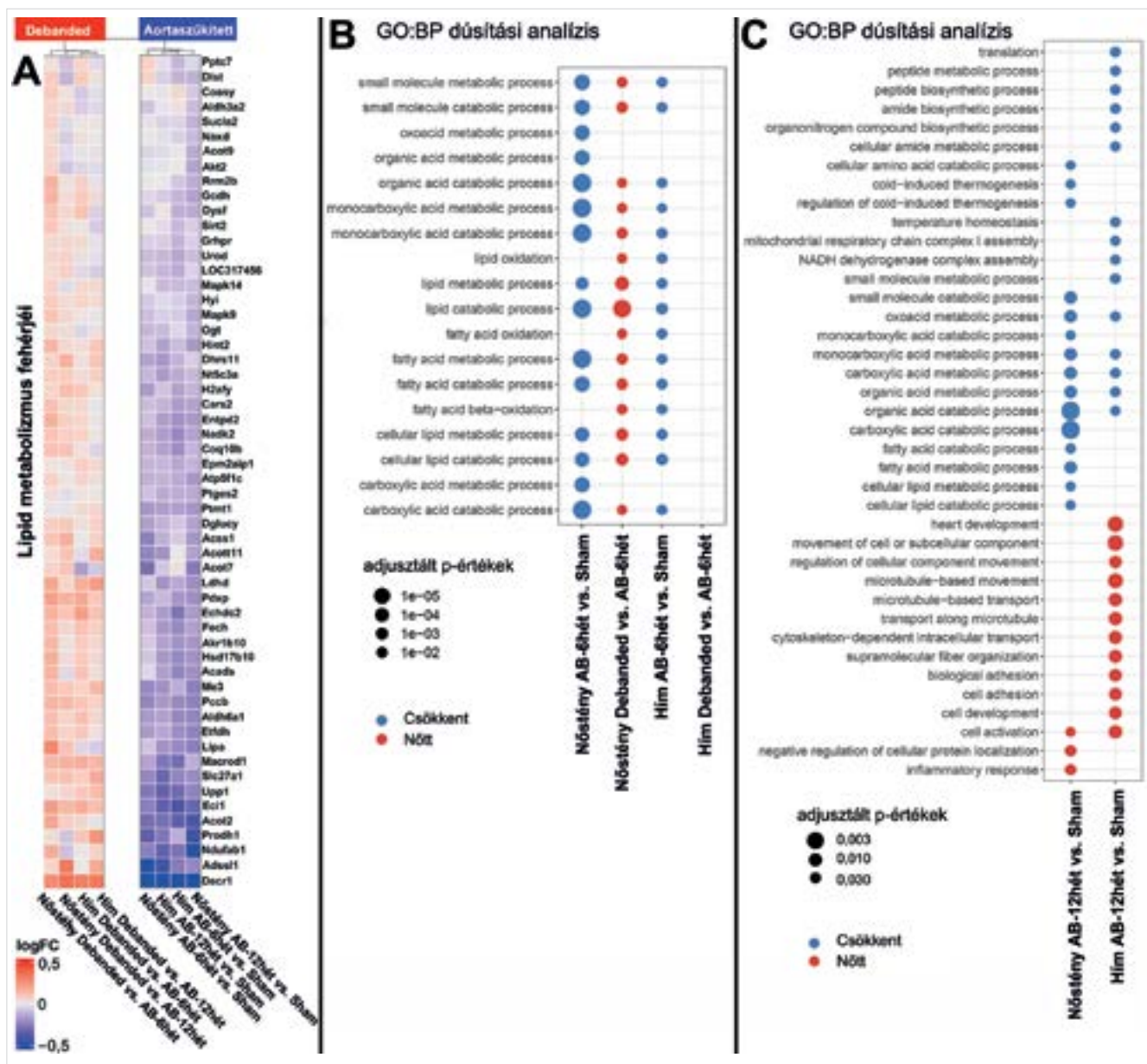
Jelen tanulmányunkban elsőként vizsgáltuk a fokozott nyomásterhelés megszüntetésével járó reverz és anti-remodellációs folyamatok nemek közötti különbségeit. A nőstény patkányoknál az interstitialis fibrózis, a főtális génexpresszió és a BK-i proteom nagyobb regressziót mutattak a hímekhez képest. Ugyanakkor a hímeknél a nyomásterhelés megszüntetése funkcionális szinten nagyobb antiremodellációs hatást váltott ki, amely az aortaszűkített hím állatok szisztolés és diasztolés funkcióinak progresszívebb romlásával magyarázható.

Limitációk

Korábbi tanulmányokhoz hasonlóan a nyomásterhelés kiváltásához mindkét nem esetén azonos méretű tüt alkalmaztunk (38, 61, 62). A hímeknél tapasztalt nagyobb súlynövekedés felveti annak a lehetőségét, hogy azonos tüméret mellett a hímeknél súlyosabb aortaszűkület is kialakulhatott volna. Azonban nem találtunk különbséget a nemek között a hemodinamikai paraméterek (Δ SBP, Δ DBP, Δ MAP, Δ E_a) és a falfeszülés (Δ ANP) változásának mértékében, azaz feltehetőleg egyenértékű nyomásterhelés jött létre a 6. hétre. Továbbá az aorta veseartériák feletti beszűkítése csökkent vesekeringést eredményezhet, ami fokozhatja a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) aktivitását (63). Mivel a nemi hormonok ismertén be-



6. ÁBRA. A differenciálexpresszió elemzése Venn-diagrammon és volcano plot ábrán. **A:** A Venn-diagrammon az összes kísérleti csoport összehasonlítva látható a megváltozott relatív expressziójú fehérjék számával. **B:** A volcano plot ábra a differenciálexpressziós elemzés eredményét mutatja be. A hím és a nőstény aortaszűkített csoportok (AB-6hét, AB-12hét) hasonló mértékű fehérjeexpressziós változást mutattak a megfelelő kontroll- (Sham) csoportokhoz képest. A nyomásterhelés megszűntetése után a nőstény debanded állatoknál nem, de a hímeknél jelentős különbség mutatkozott a fehérjeexpresszióban, a nem szerinti kontrollcsoportokhoz képest.



7. ÁBRA. Génontológiával meghatározott biológiai folyamatok. **A:** A hőtérképábrán a génontológiával (GO:BP) meghatározott, a lipidanyagcserével kapcsolatos fehérjék láthatók. **B:** A dúsított GO:BP kategóriák alapján a miokardiális reverz remodelláció nemi függőséget mutatott. A lipidanyagcserét érintő fehérjék fokozott expressziója csak a nőstény debanded állatokban volt megfigyelhető. **C:** Az előrehaladott nyomástűlterhelés (AB-12hét) nemre specifikus különbségeket mutatott. A hím AB-12hét-csoportban növekedett a cytoskeletonhoz kapcsolódó fehérjék expressziója, és csökkent a peptidek bioszintézise. A nőstény AB-12hét csoportban a gyulladásos folyamatok fokozódása volt jelentős.

folyásolják a RAAS szabályozását, ez a nemek közötti különbség is hozzájárulhatott a kísérletben megfigyelt eltérő remodellációhoz és reverz remodellációhoz. Meg kell említeni, hogy a debanded csoportnak megfelelő kontrollcsoport állatai csak egy, míg a debanded állatok két beavatkozáson estek át. A reverz remodelláció vizsgálatára 6 hetes utánkövetési időszakot választottunk. Ugyanakkor hosszabb követési időszakokra is szükség lenne annak érdekében, hogy a hím és nőstény debanded patkányok mortalitásában esetlegesen fennálló különbségeket is tanulmányozhassuk.

Figyelembe véve, hogy a nemi különbségek idővel jelentősebbek, további kísérletekre van szükség annak vizsgálatára, hogy a reverz remodelláció hasonló mértékben megy-e végbe, ha a nyomáscsökkentést a BKH későbbi szakaszaiban (pl. 12 hetes PO után) végezzük el. Végül érdemes megemlíteni, hogy jelen vizsgálatunkat fiatal, hormonálisan aktív felnőtt nőstény patkányokon végeztük, míg az SAVR/TAVR eljárásokon áteső nők jellemzően posztmenopauzális korúak. Ezért további kutatások szükségesek gonadectomi-

án átesett állatokkal, hogy feltárjuk a nemi hormonok esetleges kóroki szerepét a reverz remodellációban.

Támogatás

Jelen munkánkat a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal – NKFIH (NVKP-16-1-2016-0017, „Nemzeti Szívprogram”) és NKFIH K134939 (R.T.); az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-21-4-II-SE-5 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programja (R.M.) és a Ruprecht–Karl Egyetem Orvostudományi Kara (S.K.-I.); támogatta. A TKP2021-EGA-23 számú projekt az Innovációs és Technológiai Minisztérium Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, a TKP2021-EGA pályázati program finanszírozásában valósult meg. Az RRF-2.3.1-21-2022-00003 számú projekt az Európai Unió támogatásával valósult meg.

Irodalom

1. Aurigemma GP, Silver KH, McLaughlin M, Mauser J, Gaasch WH. Impact of chamber geometry and gender on left ventricular systolic function in patients >60 years of age with aortic stenosis. *The American Journal of Cardiology* 1994; 74(8): 794–8. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(94\)90437-5](https://doi.org/10.1016/0002-9149(94)90437-5)
2. Carroll JD, Carroll EP, Feldman T, Ward DM, Lang RM, McGaughey D, et al. Sex-associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly. *Circulation* 1992; 86(4): 1099–107. <https://doi.org/10.1161/01.cir.86.4.1099>
3. Villari B, Campbell SE, Schneider J, Vassalli G, Chiariello M, Hess OM. Sex-dependent differences in left ventricular function and structure in chronic pressure overload. *European Heart Journal* 1995; 16(10): 1410–9. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060749>
4. Douglas PS, Otto CM, Mickel MC, Labovitz A, Reid CL, Davis KB. Gender differences in left ventricle geometry and function in patients undergoing balloon dilatation of the aortic valve for isolated aortic stenosis. *NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry. Heart* 1995; 73(6): 548–54. <https://doi.org/10.1136/hrt.73.6.548>
5. Kararigas G, Dworatzek E, Petrov G, Summer H, Schulze TM, Baczkó I, et al. Sex-dependent regulation of fibrosis and inflammation in human left ventricular remodeling under pressure overload: Sex-specific LV gene regulation in pressure overload. *European Journal of Heart Failure* 2014; 16(11): 1160–7. <https://doi.org/10.1002/ehf.171>
6. Elhmidi Y, Piazza N, Mazzitelli D, Wottke M, Lange R, Bleiziffer S. Sex-Related Differences in 2197 Patients Undergoing Isolated Surgical Aortic Valve Replacement. *Journal of Cardiac Surgery* 2014; 29(6): 772–8. <https://doi.org/10.1111/jocs.12442>
7. Caponcello MG, Banderas LM, Ferrero C, Bramlage C, Thoenes M, Bramlage P. Gender differences in aortic valve replacement: is surgical aortic valve replacement riskier and transcatheter aortic valve replacement safer in women than in men? *J Thorac Dis* 2020; 12(7): 3737–46. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-700>
8. O'Connor SA, Morice M-C, Gilard M, Leon MB, Webb JG, Dvir D, et al. Revisiting Sex Equality With Transcatheter Aortic Valve Replacement Outcomes. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; 66(3): 221–8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.024>
9. Sannino A, Szerlip M, Harrington K, Schiattarella GG, Grayburn PA. Comparison of Baseline Characteristics and Outcomes in Men Versus Women With Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology* 2018; 121(7): 844–9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.12.020>
10. Chen SC, Leu HB, Chang HH, Chen IM, Chen PL, Lin SM, et al. Women had favourable reverse left ventricle remodelling after TAVR. *Eur J Clin Invest* 2020; 50(1): e13183. <https://doi.org/10.1111/eci.13183>
11. Dobson LE, Fairbairn TA, Musa TA, Uddin A, Mundie CA, Swoboda PP, et al. Sex-related differences in left ventricular remodeling in severe

- aortic stenosis and reverse remodeling after aortic valve replacement: A cardiovascular magnetic resonance study. *American Heart Journal* 2016; 175: 101–11. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.02.010>
12. Bochenek T, Kusz B, Mizia M, Lelek M, Turski M, Wita K, et al. Echocardiographic evaluation of myocardial strain in patients after transcatheter aortic valve implantation. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej* 2015; 2: 95–9. <https://doi.org/10.5114/pwki.2015.52281>
13. Stangl V, Baldenhofer G, Knebel F, Zhang K, Sanad W, Spethmann S, et al. Impact of Gender on Three-Month Outcome and Left Ventricular Remodeling After Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology* 2012; 110(6): 884–90. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.04.063>
14. Vicente JA, Blasco IL, Perez PP, Sanchez BS, Nadal MR, Arroyo JR, et al. Impact of moderate coronary atherosclerosis on long-term left ventricular remodeling after aortic valve replacement. *Cardiol J* 2011; 18(3): 277–81.
15. Fuchs C, Mascherbauer J, Rosenhek R, Pernicka E, Klaar U, Scholten C, et al. Gender differences in clinical presentation and surgical outcome of aortic stenosis. *Heart* 2010; 96(7): 539–45. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.186650>
16. Gao X-M, Kiriazis H, Moore X-L, Feng X-H, Sheppard K, Dart A, et al. Regression of pressure overload-induced left ventricular hypertrophy in mice. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2005; 288(6): H2702–H7. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00836.2004>
17. Ruppert M, Korkmaz-Icoz S, Loganathan S, Jiang W, Olah A, Sayour AA, et al. Incomplete structural reverse remodeling from late-stage left ventricular hypertrophy impedes the recovery of diastolic but not systolic dysfunction in rats. *J Hypertens* 2019; 37(6): 1200–12. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002042>
18. Ruppert M, Korkmaz-Icoz S, Li S, Nemeth BT, Hegedus P, Brlecic P, et al. Myocardial reverse remodeling after pressure unloading is associated with maintained cardiac mechanoenergetics in a rat model of left ventricular hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 311(3): H592–603. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00085.2016>
19. Ruppert M, Korkmaz-Icoz S, Loganathan S, Jiang W, Lehmann L, Olah A, et al. Pressure-volume analysis reveals characteristic sex-related differences in cardiac function in a rat model of aortic banding-induced myocardial hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018; 315(3): H502–H11. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00202.2018>
20. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57(6): 450–8. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(86\)90771-x](https://doi.org/10.1016/0002-9149(86)90771-x)
21. Matyas C, Kovacs A, Nemeth BT, Olah A, Braun S, Tokodi M, et al. Comparison of speckle-tracking echocardiography with invasive hemodynamics for the detection of characteristic cardiac dysfunction in type-1 and type-2 diabetic rat models. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17(1): 13. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0645-0>
22. Hughes CS, Moggridge S, Müller T, Sorensen PH, Morin GB, Krijgsvelde J. Single-pot, solid-phase-enhanced sample preparation for proteomics experiments. *Nature Protocols* 2019; 14(1): 68–85. <https://doi.org/10.1038/s41596-018-0082-x>
23. Baumert HM, Metzger E, Fahrner M, George J, Thomas RK, Schilling O, et al. Depletion of histone methyltransferase KMT9 inhibits lung cancer cell proliferation by inducing non-apoptotic cell death. *Cancer Cell Int* 2020; 20(1): 52. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-1141-2>
24. Cox J, Mann M. MaxQuant enables high peptide identification rates, individualized p.p.b.-range mass accuracies and proteome-wide protein quantification. *Nat Biotechnol* 2008; 26(12): 1367–72. <https://doi.org/10.1038/nbt.1511>
25. Huang T, Choi M, Tzouros M, Golling S, Pandya NJ, Banfai B, et al. MSstatsTMT: Statistical Detection of Differentially Abundant Proteins in Experiments with Isobaric Labeling and Multiple Mixtures. *Molecular & Cellular Proteomics* 2020; 19(10): 1706–23. <https://doi.org/10.1074/mcp.RA120.002105>
26. Rohart F, Gautier B, Singh A, Lê Cao K-A. mixOmics: An R package for 'omics feature selection and multiple data integration. *PLoS Comput Biol* 2017; 13(11): e1005752. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005752>
27. Phipson B, Lee S, Majewski JJ, Alexander WS, Smyth GK. Robust hyperparameter estimation protects against hypervariable genes and improves power to detect differential expression. *Ann Appl Stat* 2016; 10(2): 946–963. <https://doi.org/10.1214/16-AOAS920>

28. Yu G, Wang L-G, Han Y, He Q-Y. clusterProfiler: an R Package for Comparing Biological Themes Among Gene Clusters. *OMICS: A Journal of Integrative Biology* 2012; 16(5): 284–7. <https://doi.org/10.1089/omi.2011.0118>
29. Petrov G, Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Krabatsch T, Dunkel A, Dandel M, et al. Regression of myocardial hypertrophy after aortic valve replacement: faster in women? *Circulation* 2010; 122(11 Suppl): S23–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.927764>
30. Petrov G, Dworatzek E, Schulze TM, Dandel M, Kararigas G, Mahmoodzadeh S, et al. Maladaptive Remodeling Is Associated With Impaired Survival in Women But Not in Men After Aortic Valve Replacement. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2014; 7(11): 1073–80. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.06.017>
31. Yousif N, Obeid S, Binder R, Denegri A, Shahin M, Templin C, et al. Impact of gender on outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *J Geriatr Cardiol* 2018; 15(6): 394–400. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2018.06.0>
32. Forrest JK, Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Women Versus Men (from the US CoreValve Trials). *The American Journal of Cardiology* 2016; 118(3): 396–402. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.05.013>
33. Chen J, Chemaly ER, Liang LF, LaRocca TJ, Yaniz-Galende E, Hajjar RJ. A new model of congestive heart failure in rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2011; 301(3): H994–H1003. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00245.2011>
34. Ruppert M, Korkmaz-Icöz S, Li S, Merkely B, Karck M, Radovits T, et al. Reverse electrical remodeling following pressure unloading in a rat model of hypertension-induced left ventricular myocardial hypertrophy. *Hypertension Research* 2017; 40(7): 637–45. <https://doi.org/10.1038/hr.2017.1>
35. Christakis GT, Joyner CD, Morgan CD, Fremes SE, Buth KJ, Sever JY, et al. Left ventricular mass regression early after aortic valve replacement. *The Annals of Thoracic Surgery* 1996; 62(4): 1084–9. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(96\)00533-4](https://doi.org/10.1016/0003-4975(96)00533-4)
36. Andersen NM, Stansfield WE, Tang R-h, Rojas M, Patterson C, Selzman CH. Recovery from decompensated heart failure is associated with a distinct, phase-dependent gene expression profile. *Journal of Surgical Research* 2012; 178(1): 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.12.017>
37. Rosenkranz-Weiss P, Tomek RJ, Mathew J, Eghbali M. Gender-specific Differences in Expression mRNAs for Functional and Structural Proteins in Rat Ventricular Myocardium. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 1994; 26(2): 261–70. <https://doi.org/10.1006/jmcc.1994.1029>
38. Weinberg EO, Thienelt CD, Katz SE, Bartunek J, Tajima M, Rohrbach S, et al. Gender differences in molecular remodeling in pressure overload hypertrophy. *Journal of the American College of Cardiology* 1999; 34(1): 264–73. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00165-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00165-5)
39. Peter AK, Walker CJ, Ceccato T, Trexler CL, Ozeroff CD, Lugo KR, et al. Cardiac Fibroblasts Mediate a Sexually Dimorphic Fibrotic Response to β -Adrenergic Stimulation. *JAHA* 2021; 10(11): e018876. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018876>
40. Hayward C. Gender-related differences in left ventricular chamber function. *Cardiovascular Research* 2001; 49(2): 340–50. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(00\)00280-7](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(00)00280-7)
41. Frank D, Frauen R, Hanselmann C, Kuhn C, Will R, Gantenberg J, et al. Lmcd1/Dyxin, a novel Z-disc associated LIM protein, mediates cardiac hypertrophy in vitro and in vivo. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2010; 49(4): 673–82. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2010.06.009>
42. Cui H, Schlesinger J, Schoenhals S, Tönjes M, Dunkel I, Meierhofer D, et al. Phosphorylation of the chromatin remodeling factor DPF3a induces cardiac hypertrophy through releasing HEY repressors from DNA. *Nucleic Acids Res* 2016; 44(6): 2538–53. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1244>
43. Cui H, Wang J, Zhang C, Wu G, Zhu C, Tang B, et al. Mutation profile of FLNC gene and its prognostic relevance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mol Genet Genomic Med* 2018; 6(6): 1104–13. <https://doi.org/10.1002/mgg3.488>
44. Geier C, Gehmlich K, Ehler E, Hassfeld S, Perrot A, Hayess K, et al. Beyond the sarcomere: CSRP3 mutations cause hypertrophic cardiomyopathy. *Human Molecular Genetics* 2008; 17(18): 2753–65. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn160>
45. Hoffmann FW, Hashimoto AS, Lee BC, Rose AH, Shohet RV, Hoffmann PR. Specific antioxidant selenoproteins are induced in the heart during hypertrophy. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2011; 512(1): 38–44. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2011.05.007>
46. Mutlak M, Kehat I. Dual specific phosphatases (DUSPs) in cardiac hypertrophy and failure. *Cellular Signalling* 2021; 84: 110033. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2021.110033>
47. Wenzel K, Geier C, Qadri F, Hubner N, Schulz H, Erdmann B, et al. Dysfunction of dysferlin-deficient hearts. *J Mol Med* 2007; 85(11): 1203–14. <https://doi.org/10.1007/s00109-007-0253-7>
48. Shi W, Sheng X, Dorr KM, Hutton JE, Emerson JI, Davies HA, et al. Cardiac proteomics reveals sex chromosome-dependent differences between males and females that arise prior to gonad formation. *Developmental Cell* 2021; 56(21): 3019–34. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2021.09.022>
49. Regitz-Zagrosek V, Kararigas G. Mechanistic Pathways of Sex Differences in Cardiovascular Disease. *Physiological Reviews* 2017; 97(1): 1–37. <https://doi.org/10.1152/physrev.00021.2015>
50. Toczek M, Zielonka D, Zukowska P, Marcinkowski JT, Slominska E, Isalan M, et al. An impaired metabolism of nucleotides underpins a novel mechanism of cardiac remodeling leading to Huntington's disease related cardiomyopathy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease* 2016; 1862(11): 2147–57. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.08.019>
51. Haas J, Frese KS, Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Tappu R, Nietsch R, et al. Energy Metabolites as Biomarkers in Ischemic and Dilated Cardiomyopathy. *IJMS* 2021; 22(4): 1999. <https://doi.org/10.3390/ijms22041999>
52. Shen E, Diao X, Wang X, Chen R, Hu B. MicroRNAs Involved in the Mitogen-Activated Protein Kinase Cascades Pathway During Glucose-Induced Cardiomyocyte Hypertrophy. *The American Journal of Pathology* 2011; 179(2): 639–50. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.04.034>
53. Bansal D, Miyake K, Vogel SS, Groh S, Chen C-C, Williamson R, et al. Defective membrane repair in dysferlin-deficient muscular dystrophy. *Nature* 2003; 423(6936): 168–72. <https://doi.org/10.1038/nature01573>
54. Todd JL, Tanner KG, Denu JM. Extracellular Regulated Kinases (ERK) 1 and ERK2 Are Authentic Substrates for the Dual-specificity Protein-tyrosine Phosphatase VHR. *Journal of Biological Chemistry* 1999; 274(19): 13271–80. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.19.13271>
55. Gallego-Delgado J, Lazaro A, Osende JI, Barderas MG, Duran MC, Vivanco F, et al. Comparison of the Protein Profile of Established and Regressed Hypertension-Induced Left Ventricular Hypertrophy. *J Proteome Res* 2006; 5(2): 404–13. <https://doi.org/10.1021/pr0503275>
56. Tran DH, Wang ZV. Glucose Metabolism in Cardiac Hypertrophy and Heart Failure. *JAHA* 2019; 8(12): e012673. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012673>
57. Barta BA, Ruppert M, Fröhlich KE, Cosenza-Contreras M, Oláh A, Sayour AA, et al. Sex-related differences of early cardiac functional and proteomic alterations in a rat model of myocardial ischemia. *J Transl Med* 2021; 19(1): 507. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03164-y>
58. Maleki Dizaji N, Garjani A, Mousavi S, Mohammadi M, Vaez H. Time-dependent influence of infliximab on hemodynamic responses and cardiac injuries of isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *European Journal of Pharmacology* 2021; 903: 174122. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174122>
59. Cooper G. Cytoskeletal networks and the regulation of cardiac contractility: microtubules, hypertrophy, and cardiac dysfunction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2006; 291(3): H1003–H14. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00132.2006>
60. Ritterhoff J, McMillen TS, Villet O, Young S, Kolwicz SC, Senn T, et al. Increasing fatty acid oxidation elicits a sex-dependent response in failing mouse hearts. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2021; 158: 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2021.05.004>
61. Douglas PS, Katz SE, Weinberg EO, Chen MH, Bishop SP, Lorell BH. Hypertrophic remodeling: gender differences in the early response to left ventricular pressure overload. *Journal of the American College of Cardiology* 1998; 32(4): 1118–25. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(98\)00347-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00347-7)
62. Fliegner D, Schubert C, Penkalla A, Witt H, Kararigas G, Dworatzek E, et al. Female sex and estrogen receptor- β attenuate cardiac remodeling and apoptosis in pressure overload. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2010; 298(6): R1597–R606. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00825.2009>
63. Massart P-E, Donckier J, Kyselovic J, Godfraind T, Heyndrickx GR, Wibo M. Carvedilol and Lacidipine Prevent Cardiac Hypertrophy and Endothelin-1 Gene Overexpression After Aortic Banding. *Hypertension* 1999; 34(6): 1197–201. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.34.6.1197>

A phenylketonuria kardiális manifesztációja felnőttkorban

Homródi Péter, Tóth-Zsámboki Emese, Kiss Róbert Gábor,
Lovász Orsolya, Duray Gábor Zoltán



Szerzői video-összefoglaló

Észak-pesti Centrumkórház – Honvédkórház, Kardiológiai Osztály, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Homródi Péter, e-mail: homrodi.peter@gmail.com

Bevezetés: A csecsemőkori kötelező, egy csepp vérből történő, 26-féle örökletes anyagcsere-betegségekre kiterjedő szűrés bevezetése óta számos ritka kórképet – köztük a phenylketonuriát (PKU) – ismerjük fel időben. Ennek eredményeként az érintett populáció egyre idősebb, és a magasabb túlélési ráta miatt a betegséggel járó rizikófaktorok, azok kardiovaszkuláris betegségekkel való összefüggése szélesebb körben vizsgálhatóak.

Esetleírás: Esetünk a PKU kardiovaszkuláris manifesztációit illusztrálja felnőttkorban. Igazolt PKU miatt tartós szupplementációban részesülő, 55 éves férfi betegünknel kardiológiai kontrollvizsgálat alkalmával csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenséget (HFrEF) állapítottunk meg, az ezután végzett koronarográfia során ép koronária-rendszert írtak le. 2023-ban kardiális dekompenzáció miatt vettük fel az osztályunkra. Kardiovaszkuláris rizikófaktorokként hipertóniát, emelkedett LDL-koleszterin-szintet, a férfi nemet, obesitást és PKU-t azonosítottunk. A HFrEF stratégiai gyógyszeres terápiájának bevezetése következett, az alkalmazott szekvenciális nefronblokádnak (furosemid, hidroklorotiazid, eplerenon) mellett kardiális státusza kompenzálódott, effort dyspnoéja, mellkasi diszkomfortja mérséklődtek. Szív-MR- (mágneses rezonanciás) vizsgálat során dilatatív cardiomyopathia képe igazolódott. Az optimális gyógyszeres terápia bevezetése, a maximális tolerálható dózisra emelése után 3 hónappal végzett kontrollechokardiográfia során az ejekciós frakció mértéke nem haladta meg a 35%-ot, így a beteg primer profilaktikus VVI-ICD-implantációban részesült. Kardiológiai kontrollvizsgálata során a beteg ejekciós frakciója az első hospitalizáció idején mérthez képest emelkedett, panaszai mérséklődtek, ismételt kardiális dekompenzáció miatti hospitalizációra nem került sor.

Következtetés: A PKU egy szerteágazó, több szervrendszert érintő szövődményekkel járó, ritka, öröklött aminosav-anyagcsere-betegség. Számos kardiovaszkuláris rizikótényezővel összefüggésbe hozható (hyperlipidaemia, hipertónia, fokozott oxidatív stressz), a kardiovaszkuláris szövődményrátája magas. Emellett irodalmi adatok leírják cardiomyopathiával társuló formáit is. Ezért ezen betegek szoros kardiológiai kontrollvizsgálata, ennek részeként echokardiográfias utánkövetése elengedhetetlen a szövődmények időben történő felismerésében, azok későbbi mérséklésében.

Kulcsszavak: phenylketonuria, dilatatív cardiomyopathia, HFrEF (csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség)

Cardiac manifestation of phenylketonuria in adulthood

Introduction: Since the introduction of mandatory infant screening for 26 hereditary metabolic diseases from a drop of blood, many rare diseases – including phenylketonuria (PKU) – have been recognized in time. As a result, the affected population is getting older and due to the higher survival rate, the risk factors associated with the disease and their correlation with cardiovascular diseases can be investigated more widely.

Case report: Our case illustrates the cardiovascular manifestations of PKU in adulthood. Our 55-year-old male patient receiving long-term supplementation due to confirmed PKU was diagnosed with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) during a cardiological control examination, and an intact coronary system was described during the subsequent coronary angiography. In 2023, he was admitted to our department due to cardiac decompensation. Hypertension, elevated LDL-cholesterol level, male gender, obesity and PKU were identified as cardiovascular risk factors. Strategic drug therapy for HFrEF was introduced, with sequential nephron blockade (furosemide, hydrochlorothiazide, eplerenone), his cardiac status was compensated, and his effort dyspnoea and chest discomfort were reduced. During a cardiac MR (magnetic resonance) examination, dilated cardiomyopathy was confirmed. During the control echocardiography performed 3 months after the introduction of the optimal drug therapy and its increase to the maximum tolerable dose, the ejection fraction did not exceed 35%, so the patient received primary prophylactic VVI-ICD implantation. During his cardiological control examinations, the patient's ejection fraction increased compared to the time of the first hospitalization, his complaints decreased, and there was no hospitalization due to repeated cardiac decompensation.

Conclusion: PKU is a rare inherited amino acid metabolic disease with widespread complications affecting multiple organ systems. It is associated with several cardiovascular risk factors (hyperlipidemia, hypertension, increased oxidative stress), and has a high rate of cardiovascular complications. In addition, literature data also describe its forms associated with cardiomyopathy. Therefore, close cardiological control examination of these patients, as part of this, echocardiographic follow-up, is essential for timely recognition of complications and their subsequent mitigation.

Keywords: phenylketonuria, dilated cardiomyopathy, HFrEF (heart failure with reduced ejection fraction)

Bevezetés

A phenylketonuria (PKU) ritka, öröklődő aminosav-anyagcsere-zavarral járó betegség, amely az excesszíven felszaporodó fenilalanin (Phe), illetve kóros anyagcseretermékek miatt számos szervre kihat (1). A fenilalanin-hidroxiláz (PAH) enzim különböző mértékben csökkent funkcióját autoszomális, recesszíven öröklődő mutációk okozhatják, amelyek következtében sérülést szenved a fenilalanin (Phe)-tirozin (Thyr) átalakulás. A leggyakoribb veleszületett aminosavanyagcsere-betegség, a kaukázusi népcsoportban az incidenciája 1:10 000 (2). A PKU esetében a PAH gén mutációjának típusától függően jelentkeznek a szövődmények, mivel a PAH enzim károsodásának mértéke egyenes arányban van a Phe-szinttel, így a károsodás mértékével. A kezelés alapját a fehérjeszegény étrend mellett a Phe-mentes aminosavpótló készítmény jelenti (pl. a szapropterin-dihidroklorid, amely a tetrahidrobioppterin [BH4] szintetikus formája) (2). A PKU szervezetet érintő hatásairól – a kötelező csecsemőkori szűrés hazánkban csupán néhány évtizede történt bevezetése miatt – eddig döntően fiatalokban született kutatások, hiszen az időben fel nem ismert betegség egyik legkorábban jelentkező szövődményeként mentális retardá-

ció alakul ki, a magas korai mortalitás pedig limitálta a hosszú távú szövődmények vizsgálatát.

A kórkép elsősorban neurológiai szövődményei (irreverzibilis idegrendszeri károsodás: mentális retardáció, ataxiás rohamok, motoros deficit) mellett magasabb a hipertónia, a hypercholesterinaemia és az obesitas előfordulása. A kialakuló proinflammatorikus folyamatok mellett fokozott az oxidatív stressz, amely faktorok összességükben emelkedett kardiovaszkuláris rizikót jelentenek (1). A dilatatív cardiomyopathia (DCM) egy koronáriabetegséggel vagy abnormális telődési viszonyokkal nem magyarázható globális vagy regionális, bal kamrai szisztolés funkciózavarral, illetve a bal kamra dilatációjával járó kórkép (7). A PKU és a DCM között egyértelmű kapcsolat az alacsony esetszám miatt nehezen bizonyítható. A ma már az elérhető korai, sikeres kezelés mellett a várható élettartam növekszik, hozzásegítve az összefüggés tisztázásához.

Esetbemutató

Jelen esetbemutató egy 55 éves, PKU-val élő férfi beteg kardiovaszkuláris szövődményeit vizsgálja. A beteg anamnézisében hipertónia, térdízületi gyulladás, pit-

varfibrilláció, valamint a phenylketonuria szerepelnek. A beteget 5 éves korában diagnosztizálták PKU-val. Az akkori limitált, mindössze néhány génre vonatkozó, perifériás mintából végzett genetikai szűrésből a Magyarországon leggyakoribb R408W homozigóta variánst azonosították. Diéta és aminosav-szupplementáció mellett (PKU Cooler 4×20 mg) a kognitív funkciója nem romlott tovább, idegrendszeri tünetei nem alakultak ki. 2023-ban végzett kardiológiai szűrővizsgálat során a beteg echokardiográfiás leletén novum dilatatív cardiomyopathia, valamint csökkent ejekciós frakciójú szív-elégtelenség (HFrEF) képét látták. A szív-elégtelenség hátterében felmerülő iszkémiás etiológia tisztázása céljából végzett koronarográfia során ép koronáriákat írtak le. A beteg 2023-ban kardiális dekompenzáció miatt jelentkezett az Észak-pesti Centrumkórház – Honvédkórház Sürgősségi Betegellátó Osztályán, ahonnan HFrEF iránydiagnózissal vették fel a Kardiológiai Osztályra. Felvételkor három hete tartó szédülést, effort dyspnoés panaszt, terheléskor tapasztalt mellkasi diszkomfortot jelzett. Felvételi státuszából a tüdőbázisok felett hallható, pangásos szörtyzörejek, kétoldali alsó végtagi praetibialis ödéma volt kiemelhető. Testsúlya (119 kg) és testmagassága (187 cm) alapján számított BMI-értéke (testtömegindex) 34 kg/m² volt, amely alapján a jelentősen túlsúlyos csoportba sorolandó. Felvételi EKG-regisztrátumán tachyarrhythmia absoluta volt észlelhető 102/perces átlagos kamrafrekvenciával; közepes tengelyállás és normális mellkasi átmenet mellett, a végtagi (I, aVL) elvezetésekben minor eltérések (negatív T-hullámok) ábrázolódtak (1. ábra).

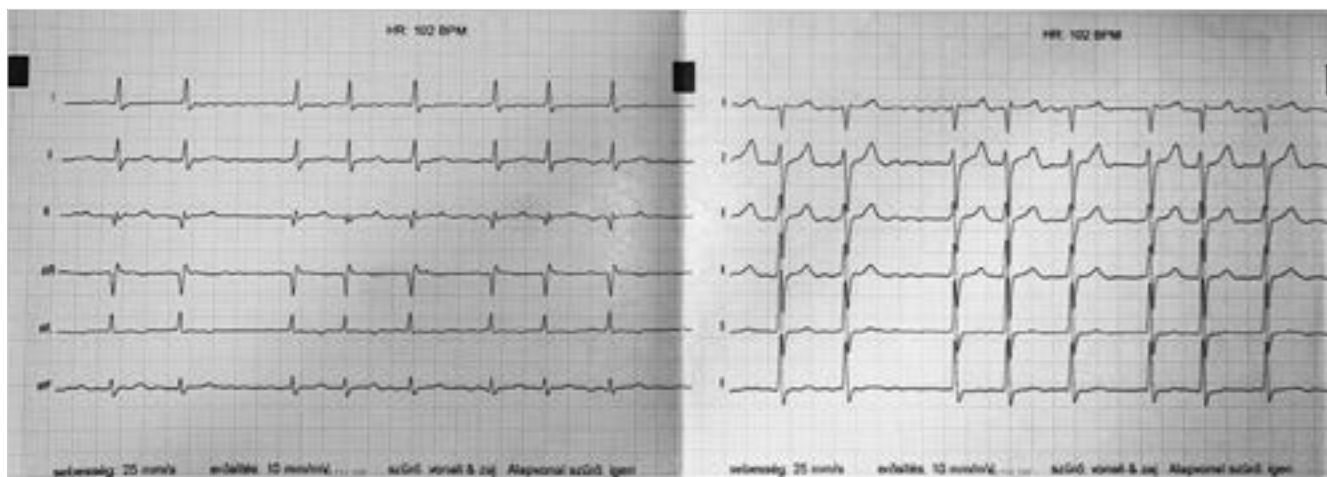
Kardiális szempontból releváns laborparaméterei közül az N-terminális proBNP szintje jelentősen emelkedett értéket mutatott (9922 pg/ml), a kreatinin-kináz (CK) 124 U/l, az MB típusú kreatinin-kináz (CKMB) 5,1 ng/ml, a hs troponin-T 27,4 ng/l volt. A kardiovaszkuláris rizikó felmérése céljából lipidpanel-vizsgálat is történt, amelyből a totál koleszterinszint 4,7 mmol/l, az LDL-C 3,35 mmol/l, a HDL-C 1,04 mmol/l, a trigliceridszint 1,2 mmol/l volt.

1. TÁBLÁZAT. Transthoracalis echokardiográfia

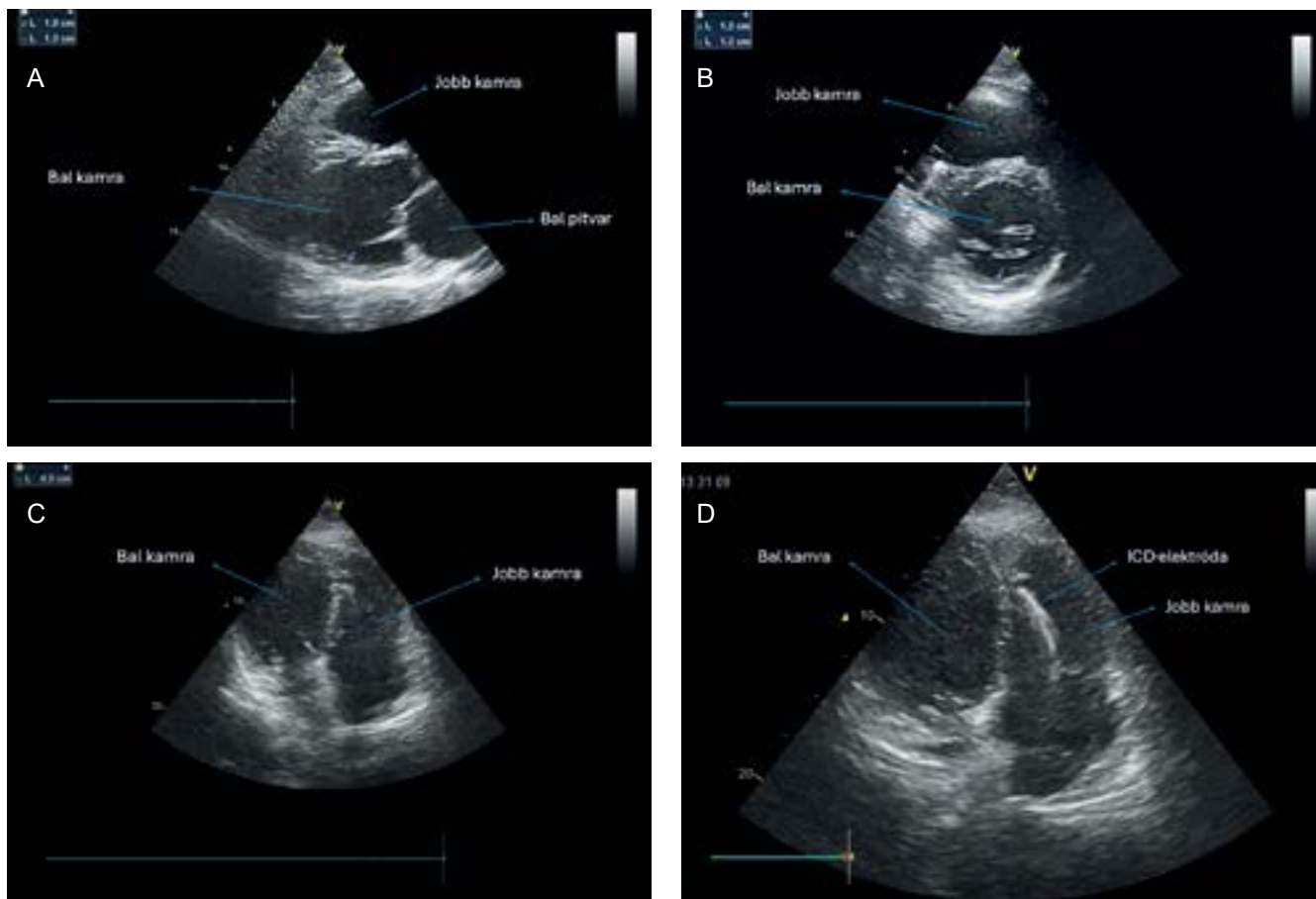
Vizsgált paraméter	Érték
LVEDD	68 mm
LVESD	53 mm
IVS	11 mm
PWD	11 mm
LVEF	15-18%
LVOT VTI	9 cm
RVEDD	49 mm
TAPSE	20 mm
BP	75 mm
JP	73 mm
AOD	29 mm
AoSep	22 mm
AoVmax	0,9 m/s
RVP	30+10=40 Hgmm

Rövidítések: LVEDD: bal kamrai végdiasztolés átmérő; LVESD: bal kamrai végszisztolés átmérő; IVS: az interventrikuláris septum vastagsága; PWD: a hátsó fal vastagsága; LVEF: bal kamrai ejekciós frakció; LVOT VTI: a bal kamrai kiáramlási traktus sebesség-idő integrálja; RVEDD: kamrai végdiasztolés átmérő; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; BP: bal pitvar; JP: jobb pitvar; AOD: aortaátmérő; AoSep: aortabílytű-szeparáció; AoVmax: az aorta maximális áramlási sebessége; RVP: jobb kamrai szisztolés nyomás

A beteg további kivizsgálásának részeként transthoracalis echokardiográfia (TTE, GE Vivid T8) történt. A TTE során súlyos fokban csökkent bal kamrai szisztolés funkció (ejekciós frakció 15-18%), tág, normális falvastagságú bal kamra, tág jobb kamra, tág pitvarok, a pitvar szabad fala felé futó jettel járó, grade I–II/III mitrális insuficiencia, emelkedett jobb kamrai szisztolés nyomás és diffúz hipokinézis mellett szeptális akinézis ábrázolódtak (1. ábra, 1. táblázat). A beteg transoesophagealis echokardiográfiás (TEE) vizsgálata bal pitvari spontán echokontrastr jelenséget, meglassult bal



1. ÁBRA. Nyugalmi, 12 elvezetéses EKG-felvétel. 102/perc átlagfrekvencia, QRS: 95 ms, középső tengelyállás, mellkasi átmenet V₃-V₄ között. I: aVL lapos, negatív T-hullámok; III: Q-hullám, V₅-V₆ lapos T-hullámok



2. ÁBRA. A transthoracalis echokardiográfia felvételei: A: parasternalis hossztengety, B: parasternalis rövid tengely, C: csúcsi négyüregi kép, D: csúcsi négyüregi kép

pitvari fülcsflow-t és közepes fokú, centrális eredésű, mitrális regurgitációt jelzett.

Tekintettel az ép koronáriastátusz melletti csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségre és a látott tágabb kamrai üregméretekre, a szív strukturális, funkcionális paramétereinek pontosítása céljából a következő diagnosztikus lépés a szív-MR-felvétel volt. A vizsgálat során súlyos fokban csökkent bal kamrai ejekciós frakció (EF: 12%), jelentősen emelkedett végszisztolés, végdiasztolés balkamra-volumen, csökkent verővolumen, megtartott bal kamrai izomtömeg ábrázolódt. A maximális végdiasztolés szeptális falvastagság: 11 mm, a laterális fal 9 mm volt. Az MR-vizsgálat során is súlyos, diffúz hipokinézis volt leírható, a késői felvételeken a septum területén csíkszerű midmyocardialis kontrasztanyag-halmozás látszódt. A nyugalmi first-pass felvételeken perfúziós zavar nem ábrázolódt, kontrasztanyag adása után thrombusra utaló telődéskiesés nem jelent meg. A látott kép, mért paraméterek dilatatív cardiomyopathia (DCM) diagnózisát erősítették meg (2. táblázat, 2. ábra). A DCM diagnózisához az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) meghatározása alapján a bal kamrai dilatációnak, globális, vagy regionális szisztolés diszfunkciónak – amely kizárólagosan abnormális telődési viszonyokkal vagy

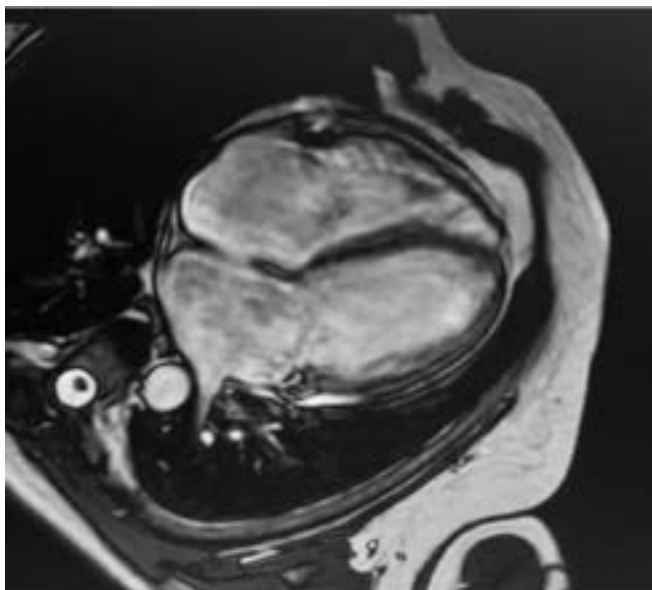
2. TÁBLÁZAT. Szív-MR

Vizsgált paraméter	Érték
LVEF	12%
LVESV	234 ml, 102 ml/m ²
LVEDV	265 ml, 115 ml/m ²
SV	31 ml, 14 ml/m ²
LVm	136 g, 59 g/m ²
SepEDD	11 mm
LatEDD	9 mm

Rövidítések: LVEF: bal kamrai ejekciós frakció; LVESV: bal kamrai végszisztolés volumen; LVEDV: bal kamrai végdiasztolés volumen; SV: stroke-volumen; LVm: bal kamrai izomtömeg; SepEDD: maximális végdiasztolés szeptális falvastagság; LatEDD: maximális végdiasztolés laterális falvastagság

koronáriabetegséggel nem magyarázható – kell teljesülnie (7).

A gyógyszeres terápiát az Európai Kardiológiai Társaság ajánlásai alapján határoztuk meg, figyelembe véve a beteg laborparamétereit, klinikumát. A kardiális dekompenzációra tekintettel a szekvenciális nefronblokádrészeként kacsdiuretikumot (furosemid, 60 mg/die), tiazid típusú diuretikumot (hidroklorotiazid, 12,5 mg/die), valamint mineralokortikoidreceptor-antagonistát (eple-



3. ÁBRA. Szív-MR: Az ábrán négyüregű metszési síkban láthatóak a tág kamrai, pitvari méretek

renon, 50 mg/die) alkalmaztunk, amelyek mellett a beteg folyadékretenciója megfelelő hatásfokkal csökkent. Angiotenzin-konvertálóenzim-inhibitorként ramipril-t vezetünk be, ennek elbocsátáskor alkalmazott, tolerált dózisa 3,75 mg volt. A kardiálisan kompenzált állapot elérése után béta-blokkoló-terápiát (2×100 mg metoprolol) vezetünk be. A pitvarfibrillációból eredő, emelkedett tromboembóliás rizikó (a CHA₂DS₂-VASc Score alapján: 2 pont, 2,2%-os stroke-rizikó) miatt már korábban is antikoaguláns-terápiában részesült 20 mg rivaroxaban formájában. A pitvarfibrilláció krónikus fennállására, a transthoracalis echokardiográfia során mért tág pitvari méretekre (BP: 75 mm, JP: 73 mm), illetve a transoesophagealis echokardiográfia során észlelt, bal pitvari spontán echokontrastr jelenségre, a meglassult bal pitvari fülcszfolya-ra való tekintettel a tartós ritmuskontroll sikerességét alacsonynak tartottuk, emiatt elsősorban frekvenciakontrollra törekedtünk.

A beteg ejekciós frakciójának értéke optimális gyógyszeres terápia mellett sem érte el három hónap után a 35% feletti értéket, így 2023. november 15-én primer profilaktikus VVI-ICD- (Medtronic) implantáció történt az ESC IIa ajánlása szerint.

A beteg rendszeres kardiológiai kontrollvizsgálatai alapján általános állapotát, panaszait, kardiális paramétereit illetően is javulás volt megfigyelhető. A laborparaméterek közül a legszembetűnőbb javulás az N-terminális proBNP csökkenésében mutatkozott (1128 pg/ml). A 2024. február hónapban végzett TTE során az ejekciós frakció értéke 34% volt, kevésbé tág (EDD/ESD: 55/48 mm), normális falvastagságú (IVS/PWD: 12/12 mm) bal kamra, normál tág jobb kamra (RVEDD: 40 mm) ábrázolódott, továbbra is diffúz hipokinézis mellett a szep-tális akinézise megmaradt. A VVI-ICD-implantációt követő kontrollok során jó ICD- (defibrillátor-) funkciót

regisztráltak. Habár a magas kamrafrekvenciával járó pitvarfibrilláció hosszú távon kardiális dekompenzációhoz, továbbá szívelégtelenséghez vezethet, ebben az esetben extrém magas kamrafrekvenciát nem észleltünk, így a HFrEF etiológiájaként ez nem merült fel.

Tekintettel arra, hogy a PKU diagnosztizálásának idejében korlátozott genetikai szűrésre volt csak lehetőség, a jövőben kiterjesztett genetikai vizsgálat javasolt mind PKU, mind CM irányában is.

Megbeszélés

A phenylketonuria (PKU) a fenilalanin-hidroxiláz (PAH) enzim változó mértékű funkciócsökkenése miatt kialakuló, autoszomális, recesszíven öröklődő betegség. A vérben megemelkedett Phe-koncentráció számos kedvezőtlen hatással bír (1). Klasszikus tünetei az idegrendszeri tünetek (irreverzibilis idegrendszeri károsodás, mentális retardáció, növekedésbeli elmaradás, motoros deficit, ataxiás rohamok) – azonban emellett később diagnosztizált PKU-s betegek adatait elemezve számos megbetegedés kialakulására magasabb rizikót jelent. Általánosságban növeli az osteoporosis, a hipertenzió, a hypercholesterinaemia, az obesitas, a vesekárosodás, az asztma, a dermatitis, a rhinitis, a gasztrointesztinális megbetegedések és a depresszió kockázatát (2).

A PKU gyakran társul jól körülhatárolható, kóros kardiovaszkuláris rizikófaktorokkal. Egyik legfontosabb eltérés a hipertenzió kialakulása, ahol a Phe-szinttel négyzetes arányban áll a szisztolés vérnyomásérték. Emellett gyakori az obesitas, valamint a dyslipidaemia kialakulása: a magasabb Phe-szint emelkedettebb LDL-C/HDL-C aránnyal, alacsonyabb HDL-C-, magasabb LDL-C- és trigliceridszinttel társul. Az alacsonyabb HDL-szint hozzájárulhat aterogén dyslipidaemia kialakulásához, ezzel párhuzamosan a szívben történő szöveti lipidakkumulációhoz és a nagyobb bal kamrai falvastagsághoz. Érdekes módon a szükséges szigorú vegán diétát is szem előtt tartva az obesitas és a hyperlipidaemia kialakulása nem kötelező érvényű, egyéni eltérések előfordulnak (1).

További aterogén tényezők az aminosav felborult metabolikus anyagcseréje, a kóros Phe-Thyr tengely mellett a PKU-betegpopulációban kialakuló alacsonyabb szelén-, ubikinon-10- és L-karnitin-szintek, hiszen hiányukban az oxidatív stressz fokozott. Emellett az emelkedett interleukin-6, interleukin-1B és további proinflammatorikus plazmacitokineknek köszönhetően fokozott fehérjeoxidációt és lipidperoxidációt figyelhetünk meg (1, 4). A kórképben meglévő proinflammatorikus molekulák (pl. CRP: C-reaktív protein, MDA: malondialdehid, SAA: szérumsz. amyloid-A) egyben szintén fokozott aterogén rizikóval járnak. A diétaadherencia ebben az esetben is döntő fontosságú: magasabb adherencia mellett pedig a

proinflammatorikus tendencia csökken, amelyet az alacsonyabb CRP-szint is mutat (1).

Magas Phe-szintek mellett a számos szövet globális károsodásáért felelős oxidatívstressz-folyamatok is kialakulnak (4). A következményesen magasabb oxidatív stressz miatt az agyszövet mellett fokozott a szöveti károsodás a szívben is, csökkent kontraktilitás, myocita apoptosis, interstitialis és fokális fibrotikus depozíció révén (4). Összességében, a diétát érintő gyenge adherencia esetén a kardiovaszkuláris rizikó határozottan magasabb: számos metabolikus tényező összefüggése volt kimutatható a Phe/Thyr szérumszintekkel.

PKU mellett továbbá gyakoribb előfordulás igazolódott a hyperhomocysteinaemia, valamint a proteinuria vonatkozásában is. A szigorú, élethossziglan tartandó, Phe-mentes aminosav-készítményt tartalmazó szupplementációs terápia vesére nézve kimutatható megterhelő következményeként többek között proteinuria, csökkent vesefunkció (GFR), illetve artériás hipertenzió figyelhető meg (9). A szigorú diéta másik érdekes következménye a mérsékelt hyperhomocysteinaemia állapota. Ennek magyarázatául az szolgál, hogy a PKU mellett a B₁₂ és a folsav szintje csökkent, amelyek szerepet játszanak a homocisztein metabolizmusában (9). Jól dokumentálható a fenti folyamatok eredményeképpen kialakuló endothelialis diszfunkció is: a PKU-ra jellemző vaszkuláris fenotípusban az iszkémia mediálta endotheldependens vazodilatáció károsodott volt. Hasonlóképp, arteriográfos vizsgálatok során az endothel-diszfunkció mellett fokozott artériás falmereséget is igazoltak PKU-s betegekben (3, 4, 8).

Összefoglalva, a PKU-hoz komplex, kardiovaszkuláris rizikót fokozó aterogén elváltozások társulnak, amelyek együttesen fokozzák az iszkémiás szívbetegség kialakulásának kockázatát. Habár a betegünkben több rizikó (hyperlipidaemia, hipertónia, obesitas) is jelen volt, koronarográfia során szignifikáns eltérést nem igazoltunk. A fent leírt kóros kardiovaszkuláris folyamatok következményei több képalkotó modalitással is vizsgálhatóak, amelyekhez az utóbbi években elérhetővé váló szív-MR-vizsgálatok is társulnak.

PKU-s betegekben echokardiográfia, illetve szív-MR során jellemző eltérések többek között a kontrollcsoporthoz képest csökkent bal kamrai és laterális falvastagságot, a nagyobb mértékben dilatált bal kamrát (magasabb végdiasztolés és végszisztolés volumenek), mérsékeltebb bal kamrai ejekciós frakciót és kisebb balkamra-tömeget igazoltak. Jobb kamrai EF tekintetében nem volt szignifikáns a csökkenés. Szív-MR során, továbbá PKU-betegeknél a natív T1 relaxációs idő az egészséges kontrollcsoporthoz viszonyítva rövidebb, a globális bal kamrai cirkumferenciális strain értéke csökkent volt, bár a globális longitudinális strain esetében ez nem igazolódott. E téren összefüggés figyelhető meg a PKU és a DCM között, hiszen a cirkumferenciális elrendeződésű rostok deformitása figyelhető meg a DCM-ben is. A kutatásban vizsgált betegek között a

kóros lipidszintek dilatatív strukturális mintázattal társultak a magas Phe-koncentrációjú PKU-esetekben. A felnőtt PKU-populációban készített szív-MR-felvételek során enyhe fokú dilatatív cardiomyopathia képe igazolódott, ennek hátterében pedig a krónikus gyulladás, interstitialis fibrózis és csökkent kontraktilitás vélemezhető. A T1-értékeknek a bal kamrai izomtömeggel és a Phe-szinttel negatív, a Thyr-szinttel pozitív korrelációja volt megfigyelhető, továbbá a rövidebb T1-érték gyengébb diétás adherenciára enged következtetni. Tekintettel az MR-vizsgálat részletgazdag felbontására, jelenleg ez a gold standard modalitás a kardiális dimenziók, a strukturális és a funkcionális paraméterek leírásában (4).

A fenti tanulmány eredményei alapján tehát a betegünkben észlelt DCM oka legnagyobb valószínűség szerint tehát lehet a PKU-hoz társuló, dilatatív jellegű, kardiális fenotípus jelentkezése. Azonban két ritka betegség is társulhat egyazon betegben, amire egy esetben találtunk irodalmi adatot. Egy két évnél idősebb, PKU-val élő kisgyermekről született esetbemutatás, akinél restriktív cardiomyopathiát diagnosztizáltak, majd perifériás vérminta teljes exomszekvenálása a két, örökölt heterogén PAH gén variánsokat azonosított (c.331C>T, p.R111X és c.940C>A, p.P341T). Továbbá a TNNI3 gén de novo heterogén c.508C>T (p.R170W) variánsát detektálták, amely patológiás restriktív cardiomyopathiás eltérésekhez is volt köthető. Így ez a gén a PKU és a komplex kardiovaszkuláris rizikó közötti áthidalás példája. Ebben az esetben tehát a két ritka betegség génmutációi párhuzamosan voltak jelen. Széles körű genetikai térképezés a PKU és különféle cardiomyopathiák közötti kapcsolódás, közös öröklődés tekintetében releváns betegszám mellett azonban eddig nem történt (6). Mint azt leírtuk, a PKU kardiovaszkuláris megjelenésének patomechanizmusai szerteágazók lehetnek. Ezek visszavezethetők a betegséggel járó fokozott rizikófaktorokra, kedvezőtlen anyagcsere-változásokra, valamint a fokozott oxidatív stresszre, proinflammatorikus folyamatokra (3). Egy érdekes új megközelítés a már több kutatás által vizsgált protein misfolding mechanizmus PKU-betegek körében. A protein folding az a folyamat, amelynek eredményeként a fehérjelánc elnyeri a funkcionális, 3 dimenziós natív térszerkezetét. Ennek sikertelensége esetén beszélünk protein misfoldingról, amelyben a kóros térszerkezetű fehérjék aggregációja következik be. Ez a mechanizmus figyelhető meg például az Alzheimer-kór (AD), a Parkinson-betegség (PD), az amyotrophiás lateralsclerosis (ALS), vagy a cisztás fibrózis (CF) esetén. A fehérje-térszerkezet kialakulásának pontos, hibamentes végbemenetelét, egyben a fehérjeaggregáció megelőzését úgynevezett fehérje-minőségellenőrző rendszerek (protein-quality control, PQC) ellenőrzik. A citoszolikus PQC rendszer hibás működése felelős lehet a PKU-n kívül a PD, az ALS, a keratin/kollagén fehérjebetegségek, valamint a cardiomyopathiák kialakulásáért is (5).

Konklúzió

Esetbemutatásunk középpontjában a vizsgált betegben megjelenő, két súlyos kórkép, a phenylketonuria és a dilatatív cardiomyopathia, illetve ezek szövődményei álltak. A kardiovaszkuláris, illetve öröklődő anyagcsere-betegségek közötti kapcsolatot számos kórkép mellett vizsgálták már. Hazánkban a PKU-t a születés után rutinszerűen több mint 50 éve vizsgálják. Ennek eredményeként a betegséggel járó, későbbi életkorban jelentkező szövődmények száma is emelkedik.

A PKU-val járó magasabb kardiovaszkuláris rizikóstatusz szövődményeként koronáriabetegség, szívelégtelenség, de akár cardiomyopathia is kialakulhat. A kardiovaszkuláris betegségek patomechanizmusára a Phe kóros mennyisége, akár térszerkezeti anomáliája is negatív befolyással van. Az echokardiográfiás vizsgálat végzése ismert PKU mellett megjelenő kardiális dekompenzáció esetén is alapvető fontosságú. A látott kép alapján igazolódott HFrEF esetén az ESC ajánlásai alapján ki kell zárni az iszkémiás kórokat koronáriaangiográfia segítségével. Negatív eredmény mellett felmerülő myocarditis, cardiomyopathia további tisztázása céljából javasolt szív-MR végzése a pontosabb funkcionális, strukturális megítélés lehetősége miatt. DCM igazolódásakor a beteg gyógyszeres terápiaját a HFrEF kezelésének megfelelően kell választani. Ha az optimális gyógyszeres terápia bevezetése és maximális tolerálható dózisra emelése után 3 hónappal az ejekciós frakció értéke nem haladja meg a 35%-ot, az ESC ajánlása alapján IIa osztályú besorolással implantálható kardioverter-defibrillátor beültetése javasolt (7). A beültetett ICD készülék képes kezelni a DCM és a HFrEF mellett magasabb rizikóval kialakuló hirtelen szívhalált, kamrai tachycardiát és a kamrafibillációt. A DCM-mel élő betegek genetikai szűrésének jelentőségét hangsúlyozza az ismert fokozott aritmia-rizikóval járó génmutációk azonosítása (pl. *LMNA*, *RBM20*, *SCN5A*, *FLNC* stb.) (10). Tekintettel a PKU ismert genetikai öröklésmenetére, nemcsak az alapbetegség, de a komorbiditások szempontjából is kiemelt jelentőségük van a genetikai szűrővizsgálatoknak, amelyek segíthetnek megérteni mind a kórkép, mind az egyén szintjén a közös patomechanizmusokat és betegségutakat. Jelenleg egyértelmű reláció nem vonható a PKU és a DCM között, a jövőben magasabb betegszámok és részletes genomszekvenálások útján választ kaphatunk erre a kérdésre.

Nyilatkozat

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

Irodalom

1. Azabdaftari A, Van der Giet M, Schuchardt M, Hennermann JB, Plöckinger U, Querfeld U. The cardiovascular phenotype of adult patients with phenylketonuria. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2019; 14: 213. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1188-0>
2. Charrière S, Maillot F, Bouée S, Douillard C, Jacob C, Schneider KM, Theil J, Arnoux JB. Health status and comorbidities of adult patients with phenylketonuria (PKU) in France with a focus on early-diagnosed patients – A nationwide study of health insurance claims data. *Molecular Genetics and Metabolism* 2023; 139(3): 107625. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107625>
3. Couce L, Vitoria I, Aldámiz-Echevarría L, Fernández-Marmiesse A, Roca I, Llarena M, Sánchez-Pintos P, Leis R, Hermida A. Lipid profile status and other related factors in patients with Hyperphenylalaninaemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2016; 11: 123. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0508-x>
4. Tanacli R, Hassel JH, Gebker R, Berger A, Gräfe M, Schneeweis C, et al. Cardiac Magnetic Resonance Reveals Incipient Cardiomyopathy Traits in Adult Patients With Phenylketonuria. *Journal of the American Heart Association* 2021; 10(17): e020351. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020351>
5. Yadav K, Yadav A, Vashistha P, Pandey VP, Dwivedi UN. Protein Misfolding Diseases and Therapeutic Approaches. *Curr Protein Pept Sci* 2019; 20(12): 1226–1245. <https://doi.org/10.2174/1389203720666190610092840>
6. Wang F, Xiao M, Sun Q, Jia L, Lyu A, Yao X. Genetic analysis of a child with restricted cardiomyopathy and phenylketonuria and a literature review. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2023; 40(8): 990–997. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn511374-20220909-00615>
7. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal* 2023; 44(37): 3503–3626. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>
8. Hermida-Ameijeiras A, Crujeiras V, Roca I, Calvo C, Leis R, Couce ML. Arterial stiffness assessment in patients with phenylketonuria. *Medicine* 2017; 96(51): e9322. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009322>
9. Hennermann JB, Roloff S, Gellermann J, Vollmer I, Windt E, Vetter B, et al. Chronic kidney disease in adolescent and adult patients with phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2012; 36(5): 747–756. <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9548-0>
10. Gacita BS, McNally EM. Genetic Spectrum of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circulation: Heart Failure* 2019; 12(3): e005850. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.005850>

Dressler–De Winter-jel: egy önálló EKG-entitás, vagy egy mozaikdarab az akut koronáriszindrómában?

Tomcsányi János

A Betegápoló Irgalmasrend Budai Irgalmasrendi Kórháza, Kardiológia, Budapest



Szerkesztői video-összefoglaló

Levelezési cím:

Dr. Tomcsányi János, Betegápoló Irgalmasrend Budai Irgalmasrendi Kórháza,
1027 Budapest, Frankel Leó út 17–19. E-mail: tomcsanyij@gmail.com

A szerző a Dressler–De Winter-jelnek három különböző EKG-megjelenési formáját mutatja be. A Dressler–De Winter-jel és az ST-elevációs miokardiális infarktusz (STEMI) nemcsak időbeli dinamikát mutat, hanem a két EKG-mintázat együtt is létezhet ugyanazon az elektrokardiogramon. Ez a megfigyelés határozottan a valódi iszkémiás etiológia mellett szól, nem pedig a Purkinje-rostok anatómiai eltérései vagy a sarcolemmalis ATP-érzékeny kálium- (K_{ATP}) csatornák aktiválásának hiánya az iszkémiás ATP-kiürülés miatt, ahogyan azt eredetileg javasolták.

Kulcsszavak: De Winter-jel, akut koronáriszindróma, ST-eleváció

Dressler-de Winter sign: an independent ECG entity, or a mosaic in the palette of acute coronary syndromes

Dressler–de Winter sign: an independent ECG entity, or a mosaic in the palette of acute coronary syndromes. The author presents three different ECG manifestations of the Dressler–de Winter sign. The Dressler–de Winter sign and STEMI not only show temporal dynamicity, but the two ECG patterns can coexist in the same electrocardiograms. This observation strongly argues for a true ischemic etiology rather than being due to anatomical variations of the Purkinje fibers or lack of activation of sarcolemmal ATP-sensitive potassium (K_{ATP}) channels by ischemic ATP depletion, as was originally proposed.

Keywords: de Winter sign, acute coronary syndrome, ST-elevation

Bevezetés

A miokardiális infarktusz korai fázisában jelentkező hiperakut T-hullámot már a múlt század közepén leírták *Dressler és munkatársai* (1), de igazi figyelmet csak aztán kapott, hogy a *Wellens* nevével fémjelzett maastrichti munkacsoport összekötötte a bal elülső leszálló koronária azonnali koronáriaintervenciót igénylő okklúziójával, illetve kritikus szűkületével (2). Ennek során a precordialis hiperakut T-hullámok mellett a mellkasi elvezetésekben jelentkező J-pont depressziót és ebből kiinduló ST-depressziót is leírták. Ennek az érdekes

EKG-mintázatnak kísérője még a mellkasi elvezetésekben észlelhető „embrionális” Q-hullám és az aVR-elvezetésben jelentkező ST-eleváció (2).

A szerzők nagy érdeme, hogy az EKG-eltérések ST-eleváció-ekvivalens voltára felhívták a figyelmet (3), amely a saját beteganyaguk alapján az anterior infarktuszok 2%-ában látható. Ugyanakkor a bemutatott hét betegükön azt találták, hogy ezek az EKG-jelek – a koronáriaintervencióig – változatlanok.

A holland munkacsoport tiszteletére ezt kezdetben De Winter-jelnek hívták, de helyesebb ezt Dressler–De

Winter-jelnek hívni, megemlékezve a korai leíróról, ahogyan ezt *Littmann* javasolta (4). Ugyanakkor az EKG-jelenségre azóta sincsen egyértelmű magyarázat.

A „klasszikus” Dressler–De Winter-jel mellett (2, 5) számtalan megjelenési formát leírtak az elmúlt 15 évben.

A szerző saját beteganyagukon mutatja be, hogy valójában nem egy statikus, önálló EKG-mintázatról van szó, hanem az akut koronáriszindrómában sokszor dinamikusan változó EKG-eltérések egyik mozaikdarabjáról. Ezek bemutatásával jobban magyarázható a Dressler–De Winter-jel mechanizmusa is.

Betegek

A: A Dressler–De Winter-jel normalizációja

Egy 42 éves férfinál éjjel epigasztriális fájdalom és erőltetett hányás után készít az SBO EKG-t, amely klasszikus Dressler–De Winter-mintázatot mutat. Ez alapján referálják sürgős koronáriaintervencióra. Felvételkor már nem látható a korábbi EKG-eltérés (1. ábra). Az angiográfia a LAD eredési trombotikus disszekcióját mutatta TIMI III áramlással. A maximális CK 5700 U/l volt (6). Feltételezhetően az elzárt LAD koronária kinyílt, mire a beteg az intervencióra érkezett.

B: A Dressler–De Winter-jel progressziója tiszta STEMI-be

Talán a leggyakoribb forma, amikor a Dressler–De Winter-jel anterior ST-elevációs infarktushoz megy át. Ezt

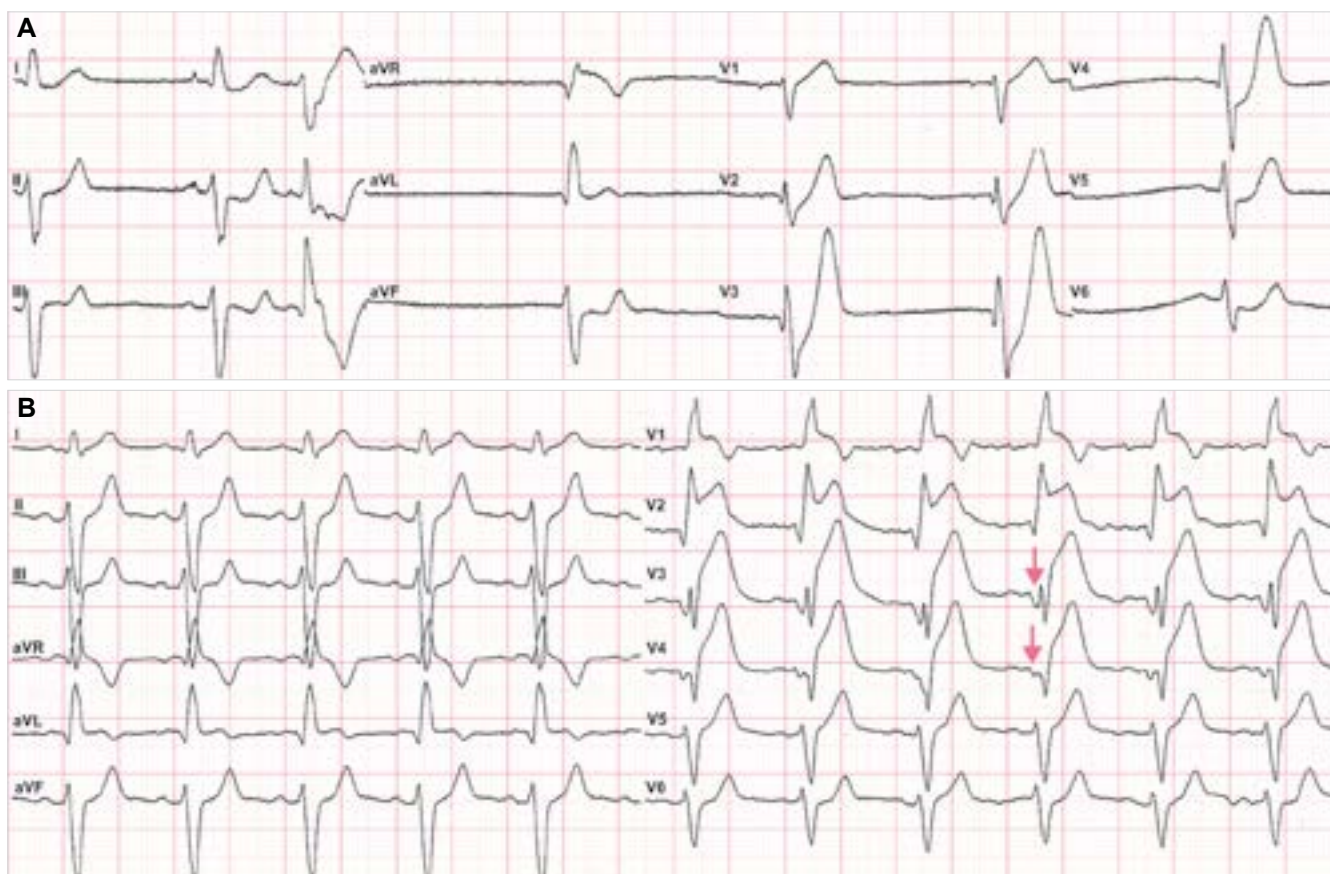
demonstrálja a 2A és a 2B ábra. Egy 72 éves, hipertóniás férfinál az OMSZ típusos Dressler–De Winter-jelét rögzít. 20 perccel később, a koronáriaörműbe érkezésekor már jobb Tawara-szár-blokk és bal anterior hemiblokk mellett markáns ST-eleváció látható a V_{1-4} elvezetésekben. A koronarográfia kritikus LAD-szűkületet mutatott, TIMI II áramlással. A kiindulási normál tartományban lévő CK enzim értéke 4300 U/l-ig emelkedett (a normál: <170 U/l).

C: A Dressler–De Winter-jel és az ST-eleváció együttes előfordulása

De Winter és munkatársai közlésében az összegyűjtött esetekben (az aVR-elvezetés kivételével) mindenhol a karakterisztikus ST-depresszió és hiperakut T-hullám szerepelt (2). Vannak azonban olyan esetek is, amikor az aVR-elvezetésen túl egyéb elvezetésekben is van ST-eleváció. Ez a saját beteganyagunk alapján az I-aVL elvezetésben jelentkezik, és a precordialis elvezetésekben képez az ST-szakasz egy ST-kontinuumot az ST-elevációtól a Dressler–De Winter-ST-depresszióig. A 3A és 3B ábra egy 59 éves férfiről készült, akinek korábban betegsége nem volt. Tartós mellkasi fájdalom előtt egy-két héttel terhelésre már jelentkezett angina és dyspnoe. A helyszínen készült EKG-n (3A ábra) a típusos Dressler–De Winter-jelek mellett az aVL és V_{1-2} elvezetésekben látható ST-eleváció. A kórházba érkezéskor (3B ábra) már nem voltak láthatók a Dressler–De Winter-jelek, hanem kiterjedt, sírkő



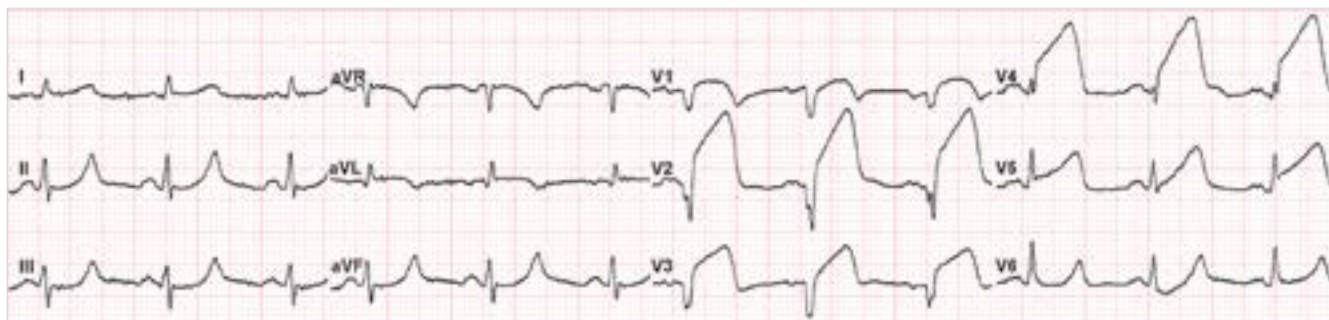
1. ÁBRA. A beteg első EKG-ján a V_{3-5} elvezetésekben ST-depresszió és magas, csúcsos T-hullámok láthatók. A V_{3-6} elvezetésekben az R-hullámokat mély, keskeny Q-hullám előzi meg. Az aVR-elvezetésben látható egyedül ST-eleváció. 3 órával később mind az aVR-ST-eleváció, mind a precordialis ST-depressziók és a csúcsos, magas T-hullámok megszűntek. Ugyanakkor a QRS-ek átmeneti zónája áttevődött a V_4 -re úgy, hogy a V_{2-3} -ban QS-látható minimális ST-felkapottsággal és normális T-hullámokkal. A (6) alapján, az Akadémiai Kiadó engedélyével.



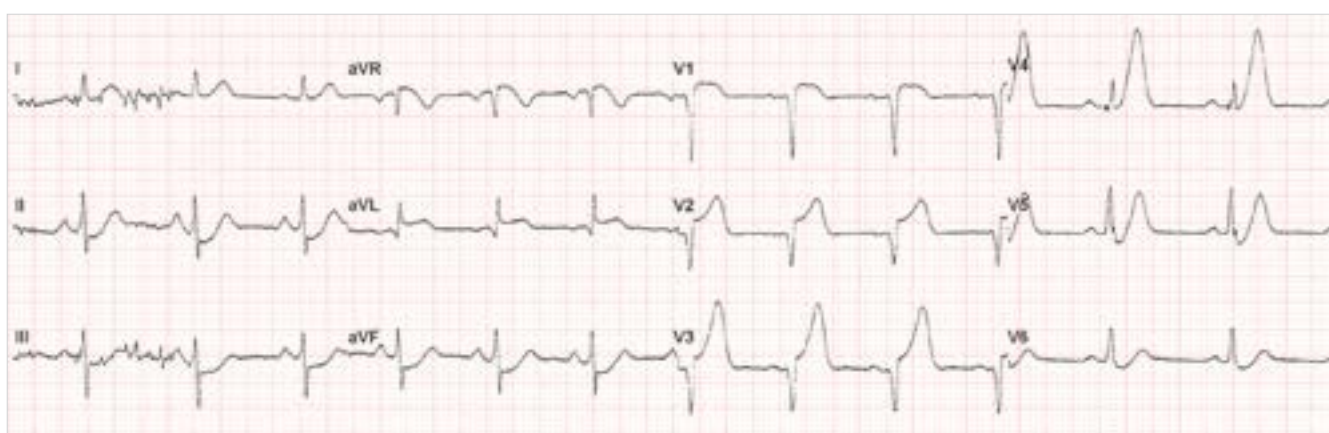
2. ÁBRA. A) A bal anterior hemiblokk mellett a „klasszikus” De Winter-jel minden eleme látható: a V_{2-4} elvezetésekben J-pont-depresszió ascendáló ST-depresszióval és hiperakut T-hullámmal, az aVR-ben ST-eleváció és a V_{2-3} -ban az R-hullámot megelőző embrionális Q-hullám. B) A bal anterior hemiblokkot jobb szár-blokk egészíti ki. A V_{1-4} elvezetésekben markáns ST-eleváció jelenik meg. A nyilak az iniciális precordialis Q-hullámok kiszélesedésére mutatnak.



3. ÁBRA. A) Az aVR-ST-eleváció mellett az aVL és a V_{1-2} elvezetésekben ST-eleváció kíséri a V_{3-4} elvezetésekben a J-pont-depressziót és az ascendáló ST-depressziót követő magas, csúcsos T-hullámokat. Az inferior elvezetésekben is megvan az ST-depresszió. A V_{2-3} elvezetésekben súlyos iszkémia jeleként a QRS hasadozott lett, amit a kinagyított részen a nyíl mutat. Az R-hullámokat itt is megelőzi a kis Q-hullám.



3. ÁBRA. B) Az ST-depresszió megszűnt, és a helyébe a V_{1-4} elvezetésekben a sírkő (tombstoning) formájú ST-eleváció lépett.



4. ÁBRA. Normál tengelyállás mellett az aVL- a VR- V_{1-3} elvezetésekben ST-eleváció látható, amelyet pozitív T-hullám kísér. A V_4 elvezetésben izoelektromos a rövid ST-szakasz, amelyet magas, hiperakut T-hullám kísér. A V_{5-6} elvezetésben J-pont-depresszióból induló, ascendáló ST-depresszió és pozitív T-hullám látható. Az inferior elvezetésekben kis horizontális ST-depresszió látható.

alakú ST-eleváció volt a mellkasi elvezetésekben. A koronarográfia a LAD-nak nem sokkal az eredés utáni teljes okklúzióját mutatta TIMI 0 áramlással. A CK enzim maximális kiáramlása 8500 U/l volt. A 4. ábra egy 46 éves férfi kétórás mellkasi fájdalma alatt készült EKG-t mutatja. Az aVL és az aVR elvezetésekben lévő ST-eleváció mellett a mellkasi elvezetésekben a jobb oldali ST-elevációt a szívcsúcsnál izoelektromos ST-szakasz, majd a laterális elvezetésekben Dressler–De Winter-ST-depresszió kíséri. A koronarográfia a LAD proximális harmadában mutat szubtotális okklúziót TIMI I áramlással. A CK maximális kiáramlása 1800 U/l volt.

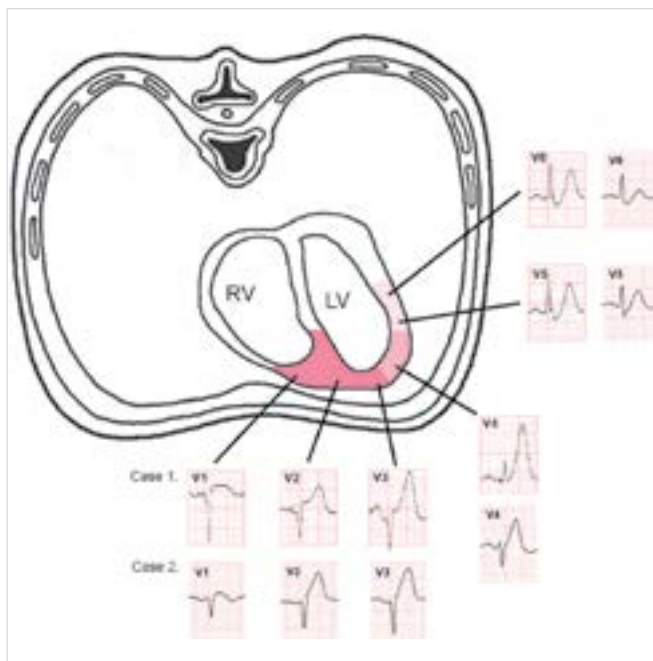
Megbeszélés

Az esetek azt demonstrálják, hogy a Dressler–De Winter-jel nemcsak időbeli változásokat tud mutatni, hanem együtt járhat az ST-elevációval. Mindez nagyban ellentmond annak a kezdetben feltételezett mechanizmusnak,

hogy ez egy anatómiai variánsa lenne a Purkinje-rostoknak vagy a sarcolemmás ATP-szenzitív kálium- (K_{ATP}) csatornák csökkent működése okozná. Sokkal valószínűbb, hogy a miokardiális iszkémia súlyosságával függ össze, amely akut koronáriszindrómában mind időben (7), mind térben jelentősen tud változni. Ennek sémáját az 5. ábra mutatja, ahol a 4. ábra kapcsán az egyes szívizomrégiók eltérő súlyosságú iszkémiáját ábrázolja az EKG-eltérésekkel szinkronban (8).

Összefoglalás

- A Dressler–De Winter-jel egy alarmírozó EKG-jel, amelyet STEMI-vel egyenértékűnek kell tekinteni, és urgens koronarográfiát kell végezni.
- A Dressler–De Winter-jel időben változhat, hasonlóan a többi EKG-eltéréssel, amelyeket akut koronáriszindrómában látunk.
- Mivel általában a LAD proximális okklúziója áll a háttérben – amely nagy szívizom-veszélyeztetettséget



5. ÁBRA. A precordialis ST-kontinuum magyarázó, sémás ábrája. A sötétebb, piros tónus a transzmurális súlyosabb iszkémiát, a halványabb kontraszt az enyhébb subendocardialis iszkémiát mutatja. A sémás ábrák alatti 1. EKG a 4. eset. A (8) alapján, az Elsevier Kiadó engedélyével.

jelent –, akkor is javasolt a mielőbbi koronarográfia, ha az EKG-jelek regrediálnak.

Nyilatkozat

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

Irodalom

1. Dressler W, Roesler H. High T waves in the earliest stage of myocardial infarction. Am Heart J 1947; 34: 627–45. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(47\)90343-8](https://doi.org/10.1016/0002-8703(47)90343-8)
2. de Winter RJ, Verouden NJ, Wellens HJ, Wilde AA. Interventional Cardiology Group of the Academic Medical Center. A new ECG sign of proximal LAD occlusion. N Engl J Med 2008; 359(19): 2071–3. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0804737>
3. Sheng F, He M, Zhang M. STEMI equivalent of de winter sign missed by an emergency physician. J Electrocardiol 2016; 49: 620–622. <https://doi.org/10.1556/OH.2010.28807>
4. Littmann L. The Dressler–de Winter sign of acute proximal LAD occlusion. J Electrocardiol 2018; 51(1): 138–9. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2017.08.024>
5. Tomcsányi J, Nényei Z, Sármán B et al. Az akut anterior myocardialis infarctus új EKG-jele. Orv Hetil 2010; 151(10): 387–389. <https://doi.org/10.1556/OH.2010.28807>
6. Tomcsányi J, Arabadzisz H, Frész T. EKG-gyöngyszem: tranziens De Winter-jel. Orv Hetil 2019; 160(43): 1711–1713. <https://doi.org/10.1556/650.2019.31537>
7. Fiol Sala M, Bayés de Luna A, CamillóLopez A, et al. The „de Winter pattern” can progress to ST-segment elevation acute coronary syndrome. Rev Esp Cardiol 2015; 68(11): 1042–1043. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2015.07.006>
8. Tomcsányi J, Littmann L. Precordial ST-segment continuum: a variant of the de Winter sign. J Electrocardiol 2022; 72: 98–101. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2022.03.010>

Hipertóniás betegeknél 80/perc feletti nyugalmi pulzusszám esetén már kezdő terápia részeként javasolt a béta-blokkoló!¹

Concor®
Bisoprolol



**VÉDELEM
Minden
dobbanásban**



- A Concor® a bisoprolol originális márkája
- Kemény végpontú vizsgálattal a Concor® bizonyította a béta-blokkolók hatékonyságát (CIBIS II)
- Felezhető tablettá*
- Felismerhető, szív alakú tablettá*
- Széles portfólió, rugalmas adagolási lehetőségek

1. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, Journal of Hypertension 2023, 41:000–000

* Kivételesen Concor® COR 1,25 mg filmtabletta

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.ogyel.gov.hu/gyogyszeradatbazis vagy az Európai Gyógyszerügynökség (www.ema.europa.eu) honlapokon. NNGYK honlapon keresztül történő elérési útvonal: www.ogyel.gov.hu > Adatbázisok, nyilvántartások > Gyógyszer-adatbázis > Szabadszavas keresés rubrikában a gyógyszer márkanevének megadása > Keresés indítása gomb > Kiszármazás, 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.

HU-CONCO-00072 • Lezárás dátuma: 2024. 08. 30. Merck Kft. • 1117 Budapest, Október huszonharmadika utca 6-10. Tel.: +36 1 463 8100 • merckhu@merckgroup.com • www.merck.hu

A transtiretin-amyloidosis specifikus terápiás lehetőségei

Pozsonyi Zoltán

Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest



Szerzői video-összefoglaló

Levelezési cím:

Dr. Pozsonyi Zoltán, e-mail: pozsonyizoltanimre@gmail.com

Az elmúlt időszakban látványosan alakult át a szisztémás amyloidosis epidemiológiája. Míg a könnyűlánc-amyloidosis továbbra is ritka, de stabil incidenciájú betegség, a gyulladásos betegségekhez társuló forma (AA) egyre ritkább, a transtiretin-amyloidosis (ATTR) mutációs és vad típusának incidenciája azonban rendkívül megnőtt a fejlett világban. Ezt a látványos növekedést az új, többféle támadópontú gyógyszerek megjelenése okozta fokozódó diagnosztikus éberséggel, valamint az egyszerűbb, könnyebben elérhető diagnosztikai módszerek elterjedésével lehet magyarázni. A közleményben összefoglaljuk a transtiretin-amyloidosis új, specifikus gyógyszeres terápiás lehetőségeit, valamint a közeljövőben várható új kezelési módszereket.

Kulcsszavak: transtiretin-amyloidosis, gyógyszeres terápia, ATTR-cardiomyopathia, ATTR-neuropátia

Specific therapeutic options for transthyretin amyloidosis

The epidemiology of systemic amyloidosis has recently undergone a spectacular transformation. While light-chain amyloidosis remains a rare disease with a stable incidence, chronic inflammatory disease associated amyloidosis (AA) is diagnosed less frequently, the incidence of the mutational and wild-type forms of transthyretin amyloidosis (ATTR) has increased dramatically in the developed world. This spectacular increase can be explained by increased diagnostic awareness due to the emergence of new multi-targeted drugs and the spread of simpler, more easily accessible diagnostic methods. In this communication, we summarize the new specific therapeutic options for transthyretin amyloidosis and the new treatment modalities that are expected in the near future.

Keywords: transthyretin amyloidosis, drug therapy, ATTR cardiomyopathy, ATTR neuropathy

Bevezetés

Szisztémás amyloidosisban béta-redőbe rendeződő fehérjék rakódnak le a különböző szervekben, szövetekben. Az extracellulárisan felhalmozódó amiloid az adott szerv elégtelen működéséhez vezethet, illetve a típusos klinikai jelek kialakulását okozza. Az elmúlt években a transtiretin-amyloidosis (ATTR) diagnózisa egyre gyakrabban születik meg, míg a könnyűlánc-amyloidosis (AL) incidenciája változatlan, a gyulladásos betegségekhez társuló amyloidosis (AA) előfordulási gyakorisága pedig évtizedek óta fokozatosan csökken

(1, 2). Szisztémás amyloidosisban a klinikailag leggyakrabban érintett szervek, illetve a tünetek az alábbiak: restriktív cardiomyopathia (CM), perifériás szenzomotoros neuropátia, autonóm neuropátia, orthostasis, kéztőalagút-szindróma, üvegtesti homály, fogyáshoz, gasztrointesztinális tünetekhez vezető bélérintettség, nephrosis szindróma (3).

A transtiretin a májban termelődő szállításfehérje, a retinol és thyroxin szállításában van szerepe. A vad típusú transtiretin-amyloidosisban (ATTRwt) restriktív cardiomyopathia, carpal tunnel szindróma, canalis spinalis stenosis, nagyothallás, illetve a spontán vagy

kis terhelésre létrejövő, nagy ínszakadások alkotják a tüneteket. A betegek többsége férfi, a tünetek ritkán jelentkeznek 70 éves kor előtt (4). Mivel a betegségre ma már specifikus terápia érhető el, a diagnosztikus éberség is jelentősen megnövekedett. Van olyan európai központ, ahol 20 év alatt a 60-szorosára növekedett az ATTR-CM incidenciája (5). A betegség pontos előfordulási gyakorisága nem ismert, azonban bizonyos betegségcsoportokban szisztematikus vizsgálatok jelentős gyakoriságot igazoltak. Így például megtartott ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben (HFpEF) 6%-nál is gyakrabban fordul elő (6), aortabillentyű-szűkületben a különböző vizsgálatokban 6-16% a gyakorisága (7, 8). Az ATTR prognózisát a szív érintettsége, illetve annak súlyossága határozza meg.

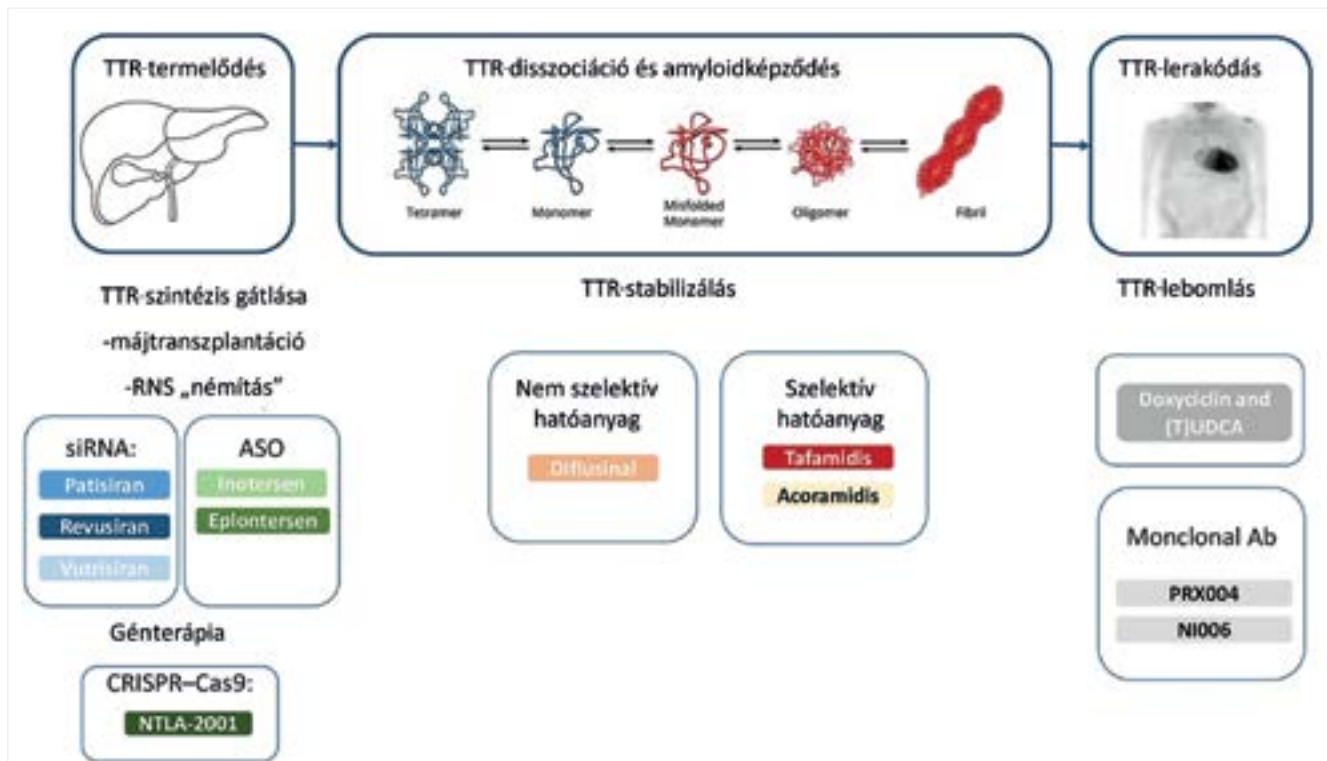
A mutációs típusú transtiretin-amyloidosis (ATTRv) szintén gyakoribb férfiakban, a tünetek általában 50 éves kor után jelentkeznek (3). Az ATTRv tünettanát megkülönböztetjük aszerint, hogy főleg vagy kizárólag neuropátiát vagy cardiomyopathiát okoz. Hazánkban a kevert forma a leggyakoribb (9). Európában néhány, specifikus mutációval járó endémiás területet leszámítva (Bulgária, Portugália, Svédország) a betegség prevalenciája 1/200 000 körüli (10). Kezelés nélkül a várható túlélés rossz, korábbi közleményünkben a hazai betegek medián túlélését a sok friss diagnózis miatt nem tudtuk számolni, de az bizonyosan kevesebb, mint

3-4 év. A halál oka szinte kivétel nélkül szívelégtelenség (9).

Az egyesült királyságbeli National Amyloidosis Centre-ben kidolgozott stádiumbeosztás egyben prognosztikai jelentőséggel bír. A derivációs csoportban a betegek mintegy harmadának volt ATTRv CM-je, kb. kétharmadának vad típusú volt a betegsége. A pontrendszer a vesefunkciót leíró glomeruláris filtrációs rátát (GFR), illetve a szérumban az N-terminális pro-B típusú natriuretikus peptid (NT-proBNP) szintjét veszi figyelembe: 3000 ng/l feletti NT-proBNP, valamint 45 ml/min/1,73 m² alatti eGFR 1-1 pontot számít, így a betegek a 3 csoport valamelyikébe oszthatók be (0, 1, 2 pont, azaz I., II., III. stádiumú betegség). Ezeknek a betegeknek a medián túlélése rendre a következő: 69, 47, 24 hónap (11).

Általános megfontolások a specifikus terápiát illetően

Az első, elérhető specifikus terápiát a tafamidis törzskönyvezése jelentette 2011-ben Európában I. stádiumú ATTRv-neuropátiában szenvedő betegek számára (12). Azóta számos új gyógyszer fejlesztése indult meg, közülük többet törzskönyveztek a betegség speciális formáiban. Hatásmechanizmusuk sokféle (1. ábra), mind-



1. ÁBRA. A transtiretin-termelődé és az amyloidképződés sematikus ábrázolása, a forgalomban lévő vagy fejlesztés alatt álló, transtiretin-amyloidosis elleni készítményekkel, azok patomechanizmusainak sematikus jelzésével. Tomasoni és munkatársai 2023-ban publikált összefoglalójából (13) átvéve és módosítva.

Rövidítések: TTR: transtiretin; Ab: antitest; siRNA: kis interferáló ribonukleinsav; ASO: antiszensz oligonukleotid; CRISPR-Cas9: clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated protein 9

egyikük jól mutatja a farmakológia fejlődését, egészen új támadáspontok megjelenését. A TTR lerakódását a tetramer formát stabilizáló készítményekkel; képződését antiszensz oligonukleotiddal (ASO), kis interferáló RNS-sel (siRNS), génterápiával lehet elérni (13). A már kialakult amiloid eltávolítására az antitestekkel végzett vizsgálatok adnak reménykeltő jövőképet (14). Részben az elérhetővé váló kezelés következtében jelentősen nőtt a diagnosztikus éberség. A növekvő incidencia másik oka, hogy ma már az esetek többségében az ATTR-cardiomyopathia diagnózisa biopszia nélkül is felállítható (15), amelynek alapját a biszfoszfónatokkal végzett izotópos vizsgálat teremtette meg. Így a betegséget egyre korábbi fázisban, egyre kisebb diagnosztikus késéssel ismerjük fel. Ez az elsődleges oka annak, hogy a várható prognózis is javult. Természetesen az elérhető specifikus kezelések a javuló prognózishoz szintén hozzájárulnak. Jól mutatja a felismert betegek klinikumának változását, hogy a mintegy 10 év különbséggel végzett, ATTR-cardiomyopathia gyógyszeres kezelésének klinikai vizsgálatában a korábbi vizsgálatban az aktív kar 30 hónapos halálozási rátája (30%) magasabb volt, mint a későbbi vizsgálat placeboágának halálozása (26%) (16, 17). A tény látványosan mutatja, hogy egyre korábbi, kevésbé súlyos állapotban ismerjük fel ma ezeket a betegeket, mint akár 10 évvel ezelőtt.

Az ATTR területén folyó klinikai vizsgálatok másik sajátossága, hogy nemcsak az ATTRv-neuropátiában, de ATTR-CM esetén is, a különböző vizsgálatok különböző elsődleges és másodlagos végpontokat határoztak meg, így azok eredményei a fentebb leírtak mellett ezért sem vethetők össze közvetlenül egymással.

Specifikus kezelési lehetőségek

Tafamidis

A tafamidis a szérumban tetramer formában keringő TTR-t stabilizálja, lerakódását így akadályozza, hisz az csak monomer formában tud amiloidot képezni. A klinikai vizsgálatok először ATTRv-ben, neuropátiában történtek, azon belül is a Val30Met-mutációs betegekben (12). Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) a készítményt (napi 20 mg tafamidis p. o.) 2011-ben törzskönyvezte ATTRv-neuropátiában, a korai, I. stádiumban lévő, azaz botot, mankót nem használó betegek számára (12).

Igazi áttörést jelentett a mutációs és vad típusú ATTR CM-ben szenvedő, szívelégtelen betegeket beválogató ATTR-ACT klinikai vizsgálat (17) eredményeinek megjelenése, amelyek a tafamidis előnyös hatását mutatták ebben a betegcsoportban. A 30 hónapos halálozás szignifikánsan alacsonyabb volt a tafamidiságon a placebohoz képest: 29,5% vs. 42,9%. A szív-ér rendszeri okú kórházi kezelés esélye 32%-kal csökkent. A vizsgálat eredménye alapján az EMA a napi 61 mg-os tafamidis p. o. kezelést ATTR CM kezelésére törzsköny-

1. TÁBLÁZAT. Teendők, vizsgálatok specifikus terápia elkezdésekor transtiretin-cardiomyopathia esetén. *Rövidítések:* GFR: glomeruláris filtrációs ráta; NAC: National Amyloidosis Centre; ATTR: transtiretin-amyloidosis; CM: cardiomyopathia; COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség

Laboratóriumi vizsgálatok

Vérkép, ionok, máj-, vesefunkció (a GFR meghatározása a NAC-stádiumhoz is szükséges)

NT-proBNP

hsTroponin T

Immunfixáció, a kappa- és a lambda-könnyűlánc meghatározása a szérumban (az elektroforézis elvégzése nem váltja ki)

12 elvezetési EKG-vizsgálat

Képzővizsgálatok

Echokardiográfia

Biszfoszfónát izotópos vizsgálata a Perugini-stádium meghatározásával az ATTR CM noninvazív diagnózisa esetén

Szív-MR-vizsgálat (nem szükséges a diagnózis felállításához, differenciáldiagnosztikai szerepe van elsősorban)

Funkcionális vizsgálat

6 perces járásteszt végzése

A szívelégtelenség stádiummeghatározása

Az NYHA-stádium rögzítése

Genetikai vizsgálat

A TTR gén szekvenálása, pontmutációt keresve minden ATTR diagnózisa esetén kötelező

Anamnézis, társbetegségek

Korábbi betegségek rögzítése, különösen az ATTR-rel összefüggésbe hozható betegségeket illetően (kéztőlagút-szindróma, neuropátia stb.)

Kardiális társbetegségek leírása

Szívelégtelenséghez hasonló panaszokat okozó betegségek leírása, stádiummeghatározása (pl. COPD)

Az életkilátást egyéb módon meghatározó betegségek felmérése, pl. onkológiai kórképek leírása várható prognózissal, stádiummeghatározással

vezte. A klinikai vizsgálat kiterjesztésének (18) adatai a gyógyszer hosszabb távú pozitív hatását is igazolták, és ezzel együtt azt, hogy annak korábbi fázisban elkezdése előnyös. Jelenleg a napi 61 mg tafamidis az egyetlen, az EMA által ATTR-cardiomyopathiában törzskönyvezett készítmény.

Acoramidis

Az acoramidis szintén egy TTR tetramert stabilizáló, orálisan alkalmazható készítmény. Négylépéses hierarchikus modellben, amely tartalmazta az összhálózást, a kardiovaszkuláris hospitalizációt, az NT-proBNP-ben történt változást és a 6 perces járásteszt eredményének változását, az acoramidis szignifikánsan hatásosabb volt a placebónál 30 hónapos követés során. A másodlagos végpontként értékelt összhálózásban is szignifikáns különbség volt: 25,7% vs. 19,3% (16). A vizsgálatban a két karon az adverz események

száma hasonló volt. Az EMA általi törzskönyvezése ATTR-CM-ben folyamatban van.

Inotersen

Az inotersent az EMA 2018-ban törzskönyvezte I-es és II-es stádiumú ATTRv-neuropátia kezelésére. A hatóanyag antiszensz oligonukleotid, amelyet szubkután injekció formájában kell alkalmazni. Megelőző klinikai vizsgálatban, 15 hónapos követés során hatásosabbnak bizonyult placebóval szemben ebben a betegcsoportban, javította az életminőséget, lassította a betegség progresszióját a csökkent TTR-termelődésen keresztül (19). A gyakran kialakuló thrombocytopenia a legfontosabb mellékhatása, amely általában nem súlyos, de rendszeresen igényli a kezelés átmeneti megszakítását. Háttérben thrombocytellenes antitestek kialakulása áll (20). Biztonságossági okokból rendszeres vérképlenőrzés mellett adható csak a készítmény (20).

Eplontersen

Az eplontersen hatóanyaga egy antiszensz oligonukleotid. Oly módon van az oligonukleotid ligandhoz kötve, hogy az a májsejtekbe jusson be, és ott gátolja a TTR fehérje transzkripcióját (21). ATTRv-neuropátiában bizonyult hatékonynak, csökkentette a szérumban TTR-szintjét, a 15 hónapos követés során megállította a betegség progresszióját, és szignifikánsan javította az életminőséget az inotersenes NEURO-TTR klinikai vizsgálat historikus placebocsoportjához képest (21). Klinikai vizsgálatokban az eplontersen nem okozott jelentős mellékhatásokat, thrombocytopenia nem jelentkezett (21). A gyógyszert szubkután formában kell alkalmazni. A NEURO-TTR vizsgálatban (21) igazolt eredmények alapján 2023 év végén I-es és II-es stádiumú ATTRv-neuropátia kezelésére az USA-beli Amerikai Gyógyszerügynökség törzskönyvezte, európai törzskönyvezése folyamatban van.

Patisiran

A patisiran hatóanyaga egy kis interferáló RNS, amely ligandjánál fogva a májsejtekbe kerül felvételre, és ott tartósan gátolja a TTR fehérje szintézisét (22). Háromhetente vénás infúzióban kell adni, hazánkban is elérhető. Az APOLLO klinikai vizsgálatban (22) ATTRv-neuropátiában bizonyult hatásosnak, 18 hónapos követés során szignifikánsan javította a neuropátiás tüneteket a placebóhoz képest. Európai törzskönyve is erre a betegségre van, bár alcsoport-analízisben cardiomyopathiában is hatékony volt kardiális paraméterek és mortalitás tekintetében (23). Az APOLLO B klinikai vizsgálatban (23) ATTR-cardiomyopathiás betegeket vizsgáltak, azonban a csak 12 hónapig tartó követés során a másodlagos végpontok közé sorolt halálozásban/kardiovaszkuláris eseményben/szívelégtelenség miatti kórházi látogatásban nem volt jobb, mint a placebo, így Európában nem törzskönyvezték ebben az indikációban.

Vutrisiran

A vutrisiran fejlesztése a patisiran hatóanyagán alapszik, a fő különbség a hordozó ligandban van (24). Ennek köszönhetően a vutrisiran szubkután injekció formájában, háromhavonta beadandó készítmény, amelyet a pozitív klinikai vizsgálat (24) 2023-ban publikált eredményei alapján törzskönyvezték Európában I. és II. stádiumú ATTRv-polineuropátia indikációjával. A HELIOS-A-vizsgálatban a külső placebocsoporthoz képest szignifikánsan javította a 18 hónapos megfigyelési idő alatt a neuropathia klinikai paramétereit és az életminőséget. Cardiomyopathiában végzett klinikai vizsgálatban 35%-kal, szignifikánsan csökkentette az összhalálozás és a visszatérő kardiovaszkuláris események, mint a közös primer végpont számát placebohoz képest, az átlagosan 36 hónapos követés alatt (25). A HELIOS B-vizsgálat eredményeit néhány hónapja publikáltuk (25). A vizsgálat érdekessége, hogy itt már a betegek jelentős része tafamidsterápiában is részesült.

Génterápia: CRISPR-Cas9

Néhány éve a génterápia a tudományos-fantasztikus irodalomban és filmekben volt elérhető a benne szereplők számára, mára azonban már több betegségben képezi az oki terápiát. ATTR-szívamyloidosisban sikeres, I. fázisú klinikai vizsgálat történt, amelyben 6 betegben az NTLA-2001 nevű készítmény – amely a CRISPR/Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated protein 9) génterápián alapszik – egy hónappal a beadás után a szérumban 87%-kal csökkentette a TTR szintjét (26). Néhány hónapja indult a MAGNITUDE nevű, III. fázisú klinikai vizsgálat, amelyben a CRISPR/Cas9 technológia segítségével, a májsejtekbe célzottan juttatott hatóanyag a TTR génjének hosszú távú, végleges és érdemi mellékhatásoktól mentes „kiütésével” kecsegtet. A zajló vizsgálat eredményeit mindenki nagy érdeklődéssel várja.

Antitestek

Hiába állítjuk le a TTR fehérje termelődését, a már lerakódott amiloid eltávolítása az érintett szervekből rendkívül lassú, ha egyáltalán van ennek a folyamatnak klinikai jelentősége. *Gillmore és munkatársainak* 2023-ban megjelent közleménye három, ATTR-CM-ben szenvedő beteg hirtelen, látványos, objektíven igazolható klinikai javulását mutatja be, ahol mindhárom betegben sikerült amiloidellenes antitestet kimutatni, szövettani vizsgálattal pedig az amiloidfibrillumok degradációjára utaló képeket nyerni (27). Az antitestek kialakulásának pontos oka itt nem volt ismert, de ez a megfigyelés is reményt adhat a jelenleg is zajló TTR-ellenes antitestel végzett vizsgálatok pozitív kimenetelére.

Az NI006 egy humán, TTR amiloidellenes antitest, amelyet arra terveztek, hogy beadása és kötődése után a fagociták eltávolítsák a lerakódott amiloidot.

Az I. fázisú klinikai vizsgálatban a beadása után nem észleltek adverz eseményt (28). A PRX004 humanizált, ATTRv-ellenes antitest, csakúgy, mint az NI301A, amellyel szintén korai klinikai vizsgálatok folynak (29, 30). Az összes lerakódó amiloid része a szérumamiloid P (SAP). SAP-ellenes antitestek fejlesztése szintén zajlik a világban. Ennek a készítménynek elméleti előnye, hogy az amiloid típusától függetlenül lehet pozitív hatása (31).

A specifikus terápia bevezetésének és a követésnek az alapelvei

Az ATTR specifikus kezelésének ára jelentős, ezért költséghatékonysági vizsgálatok több esetben történtek a világban (32, 33). A specifikus kezelések formái a világon sok helyen elérhetők, az egészségbiztosítók által azonban nem mindenhol támogatottak. Hazánkban jelenleg több készítmény használatát egyedi méltányossági kérelem alapján támogatja a biztosító.

Általános irányelv, hogy a kezelés megkezdése előtt a diagnózisnak biztos lábakon kell állnia, az érvényben lévő szakmai irányelvek alapján kell azt felállítani (34). Itt a legnagyobb szakmai kihívást ATTR-cardiomyopathia esetén az AL kizárása jelenti. Fontos, hogy a társbetegségek, a beteg általános állapota alapján érdemi klinikai, túlélési előnyt reméljünk, hiszen itt gyakran idős, sok társbetegséggel érintett betegről van szó. A kiindulási klinikai, laboratóriumi, képalkotós paraméterek rögzítése a későbbi követés, a kezelés hatékonyságának felmérése miatt is fontos. Az ATTR-betegek tafamidisterápia melletti követése nehéz, hiszen a betegség progressziója és a kezelés közötti összefüggés nem mindig egyértelmű, eredményt hosszú távon várunk. A kérdésben konszenzusedokumentumok segítenek tájékozódni (2, 35). Cardiomyopathia esetén a 6 perces járásteszt (6mwt), az NT-proBNP, a troponin és a GFR laboratóriumi vizsgálatának van kiemelt szerepe a szívelégtelenség klinikai súlyosságának (New York Heart Association (NYHA-) stádiumbeosztás) megállapítása mellett. Neuropátia esetén a klinikai jelek, funkcionális stádium mellett a fizikai vizsgálatnak van nagy jelentősége, a követésben az eszközös vizsgálatok szerepe kisebb. Progresszió esetén ATTR CM-ben a kezelés elhagyása is szóba jön, ATTRv-neuropátiában azonban újabb, más hatásmechanizmusú terápia adása is lehetséges. A kombinációs kezelés annak magas ára, illetve az ilyen irányú klinikai vizsgálatok hiánya miatt egy ideig biztosan nem kerül a klinikumba. Az újabb klinikai vizsgálatok alcsoport-analíziseiben találkozhatunk csak a kombinációs kezelés hatásaival (25).

Szerző személyes véleménye, a területen szerzett tapasztalata alapján a legtöbb beteg számára érdemi klinikai hasznot jelent, jelenthet, ha szisztémás amyloidosisban tapasztalt, ilyen betegekkal napi szinten találkozó ellátóhelyen történik a diagnózis felállítása és

a terápia indítása. Ezeknek a betegeknek az ellátása Európában szinte mindenhol centrumokhoz kötött, míg az Egyesült Királyságban minden beteg bekerül egy országos centrum látókörébe (1). Ez az erőforrások hatékonyabb felhasználása mellett a betegek számára is klinikai előnyt jelent, csakúgy, mint a legtöbb ritka betegség esetén.

Az ATTR CM nem specifikus kezelése

Ez a fejezet kívül esik a jelenlegi közlemény tárgykerén. Csak felsorolásképpen jelezném a helyzet összetett jellegét: a szívelégtelenség szokásos terápiájának alkalmazhatósága, az antikoaguláció helye, a szívtranszplantáció szerepe, a beültethető kardioverter-defibrillátor kérdésköre, az antiaritmiás gyógyszerek nagyszámú mellékhatása mind része a gyakorló orvos napi munkájának ezeknek a betegeknek az ellátása során.

Összefoglalás

Az ATTRwt elsősorban idős férfiak betegsége, ahol az életkilátásokat a szív érintettsége, annak foka határozza meg. Az ATTRv fiatalabbakban jelentkezik, kevésbé gyakori, a szív mellett a perifériás idegeket érinti elsősorban. Kezelésükben számos új gyógyszer, hatóanyag jelent meg, illetve áll klinikai vizsgálatok alatt. CM esetén ma a tafamidis az egyetlen törzskönyvezett készítmény, neuropátiában több a választási lehetőségünk. A terápia indításához aprólékos, gyakran idő- és költségigényes vizsgálatok végzésére, dokumentálására van szükség, hogy a drága készítmények felesleges, vagy egyenesen ellenjavallt adását elkerülhessük. Célszerű a betegeket tapasztalt ellátóhelyekre küldeni, legalább a diagnózis felállítása és a kezelés megkezdése idején. A követés során szintén célzott, rendszeres vizsgálatokra van szükség a progresszió, illetve a kezelés hatékonyságának megítélésére.

Irodalom

1. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016; 387(10038): 2641–54. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01274-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01274-X)
2. Writing C, Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81(11): 1076–126. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.022>
3. Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA* 2020; 324(1): 79–89. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5493>
4. Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, Grogan M, Mauermann M, McPhail ED, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a

- review. *J Intern Med* 2021; 289(3): 268–92.
<https://doi.org/10.1111/joim.13169>
5. Ioannou A, Patel RK, Razvi Y, Porcari A, Sinagra G, Venneri L, et al. Impact of Earlier Diagnosis in Cardiac ATTR Amyloidosis Over the Course of 20 Years. *Circulation* 2022; 146(22): 1657–70.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060852>
6. AbouEzzeddine OF, Davies DR, Scott CG, Fayyaz AU, Askew JW, McKie PM, et al. Prevalence of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol* 2021; 6(11): 1267–74. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.3070>
7. Bonelli A, Paris S, Nardi M, Henein MY, Agricola E, Troise G, et al. Aortic Valve Stenosis and Cardiac Amyloidosis: A Misleading Association. *J Clin Med* 2021; 10(18): 4234.
<https://doi.org/10.3390/jcm10184234>
8. Ternacle J, Krapf L, Mohty D, Magne J, Nguyen A, Galat A, et al. Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(21): 2638–51.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.056>
9. Pozsonyi Z, Pesko G, Takacs H, Csuka D, Nagy V, Szilagyi A, et al. Variant Transthyretin Amyloidosis (ATTRv) in Hungary: First Data on Epidemiology and Clinical Features. *Genes (Basel)* 2021; 12(8): 1152. <https://doi.org/10.3390/genes12081152>
10. Vera-Llonch M, Reddy SR, Chang E, Tarbox MH, Pollock M. The patient journey toward a diagnosis of hereditary transthyretin (ATTRv) amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1): 25.
<https://doi.org/10.1186/s13023-020-01623-1>
11. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 2018; 39(30): 2799–806.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx589>
12. Falcao de Campos C, Conceicao I. Updated Evaluation of the Safety, Efficacy and Tolerability of Tafamidis in the Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloid Polyneuropathy. *Drug Healthc Patient Saf* 2023; 15: 51–62. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S338577>
13. Tomasoni D, Bonfili GB, Aimo A, Adamo M, Canepa M, Inciardi RM, et al. Treating amyloid transthyretin cardiomyopathy: lessons learned from clinical trials. *Front Cardiovasc Med* 2023; 10: 1154594. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1154594>
14. Emdin M, Morfino P, Crosta L, Aimo A, Vergaro G, Castiglione V. Monoclonal antibodies and amyloid removal as a therapeutic strategy for cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Suppl* 2023; 25(Suppl B): B79–B84. <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suad079>
15. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016; 133(24): 2404–12.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612>
16. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Gibbs S, et al. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2024; 390(2): 132–42.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2305434>
17. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379(11): 1007–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689>
18. Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, Hoffman JE, Hummel SL, Lenihan DJ, et al. Long-Term Survival With Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2022; 15(1): e008193. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008193>
19. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379(1): 22–31.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716793>
20. Joubran E, Nguyen H. Inotersen. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Hoang Nguyen declares no relevant financial relationships with ineligible companies. 2024.
21. Coelho T, Marques W Jr., Dasgupta NR, Chao CC, Parman Y, Franca MC Jr., et al. Eplontersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis With Polyneuropathy. *JAMA* 2023; 330(15): 1448–58.
<https://doi.org/10.1001/jama.2023.18688>
22. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, Gonzalez-Duarte A, Maurer MS, et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Circulation* 2019; 139(4): 431–43.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035831>
23. Maurer MS, Kale P, Fontana M, Berk JL, Grogan M, Gustafsson F, et al. Patisiran Treatment in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *N Engl J Med* 2023; 389(17): 1553–65.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2300757>
24. Adams D, Tourneville IL, Taylor MS, Coelho T, Plante-Bordeneuve V, Berk JL, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid* 2023; 30(1): 1–9.
<https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2091985>
25. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, Witteles RM, Grogan M, Drachman B, et al. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2024.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409134> Online ahead of print.
26. Gillmore JD, Gane E, Taubel J, Kao J, Fontana M, Maitland ML, et al. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2021; 385(6): 493–502.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107454>
27. Fontana M, Gilbertson J, Verona G, Riefolo M, Slamova I, Leone O, et al. Antibody-Associated Reversal of ATTR Amyloidosis-Related Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2023; 388(23): 2199–201.
<https://doi.org/10.1056/NEJMc2304584>
28. Garcia-Pavia P, Aus dem Siepen F, Donal E, Lairez O, van der Meer P, Kristen AV, et al. Phase 1 Trial of Antibody NI006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid. *N Engl J Med* 2023; 389(3): 239–50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303765>
29. Michalon A, Hagenbuch A, Huy C, Varela E, Combaluzier B, Damy T, et al. A human antibody selective for transthyretin amyloid removes cardiac amyloid through phagocytic immune cells. *Nat Commun* 2021; 12(1): 3142.
<https://doi.org/10.1038/s41467-021-23274-x>
30. Nuvolone M, Nevone A, Merlini G. Targeting Amyloid Fibrils by Passive Immunotherapy in Systemic Amyloidosis. *BioDrugs* 2022; 36(5): 591–608. <https://doi.org/10.1007/s40259-022-00550-w>
31. Richards DB, Cookson LM, Berges AC, Barton SV, Lane T, Ritter JM, et al. Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component. *N Engl J Med* 2015; 373(12): 1106–14.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504942>
32. Kazi DS, Bellows BK, Baron SJ, Shen C, Cohen DJ, Spertus JA, et al. Cost-Effectiveness of Tafamidis Therapy for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circulation* 2020; 141(15): 1214–24.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045093>
33. Ge Y, Pandya A, Cuddy SAM, Singh A, Singh A, Dorbala S. Modeling the Cost and Health Impacts of Diagnostic Strategies in Patients with Suspected Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Heart Assoc* 2022; 11(18): e026308.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.122.026308>
34. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2021; 42(16): 1554–68.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab072>
35. Conceicao I, Coelho T, Rapezzi C, Parman Y, Obici L, Galan L, et al. Assessment of patients with hereditary transthyretin amyloidosis - understanding the impact of management and disease progression. *Amyloid* 2019; 26(3): 103–11.
<https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1627312>



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.

BAL ELÜLSŐ LESZÁLLÓÁGBÓL EREDŐ JOBB KOSZORÚÉR, AVAGY KETTŐS LOKALIZÁCIÓJÚ STEMI EGY CSAVARRAL – GERGELY GÁBOR

1. Mikor beszélhetünk szívkoszorúér-anomáliáról?

- A:** Ha az anomália előfordulása a populáció kevesebb mint 10,0%-át érinti.
- B:** Ha az anomália előfordulása a populáció kevesebb mint 1,00%-át érinti.
- C:** Ha az anomália előfordulása a populáció kevesebb mint 0,10%-át érinti.
- D:** Ha az anomália előfordulása a populáció kevesebb mint 0,01%-át érinti.

2. Single coronary artery esetén mindig szükséges szívsebészeti beavatkozás?

- A:** Igen, minden esetben.
- B:** Nem, csak az aberráns eredésű ér interarteriális lefutása esetén.
- C:** Nem, soha nem indokolt.

3. Az esetbemutatás során vázoltak alapján mi okozta a STEMI kettős lokalizációját?

- A:** Téves diagnózis volt, egyszerű anterior STEMI volt, amelyet a koronarográfia is megerősített.
- B:** A koronarográfia során talált háromér-betegség okozta.
- C:** A koronarográfia során talált koronáriaanomália okozta.
- D:** A koronarográfia során talált, csúcson hosszant áthajló LAD okozta.

A PHENYLKETONURIA KARDIÁLIS MANIFESZTÁCIÓJA FELNŐTTKORBAN – HOMRÓDI PÉTER

4. Hogyan öröklődik a phenylketonuria?

- A:** Autoszomális domináns öröklésменettel.
- B:** Autoszomális recesszív öröklésменettel.
- C:** Az X kromoszómához kötött, recesszív öröklésменettel.
- D:** Atípusos öröklésменettel.

5. Melyik a legfontosabb módszer a phenylketonuria és a dilatatív cardiomyopathia közötti közvetlen kapcsolat kutatásában?

- A: A TTE.
- B: A TEE.
- C: Az EKG.
- D: Genetikai vizsgálatok.

6. Igaz-e, hogy a phenylketonuria mellett magasabb az oxidatív stressz?

- A: Igaz.
- B: Hamis.
- C: Még nem bizonyított.
- D: A phenylalaninszinttel fordított arányban.

A KARCINOID, AMELY NEM VÁLOGAT – A PREOPERATÍV ECHOKARDIOGRÁFIA SZEREPE KARCINOID SZÍVBETEGSÉGBEN – PAPP ÉMESE

7. Milyen laboratóriumi paraméter segíthet a carcinoid szindrómában szenvedő betegek szívérintettségének felismerésében?

- A: A szérumkreatinin.
- B: A szérum-NT-proBNP.
- C: A szérum kromogranin A.
- D: A szérumserotonin.

8. Milyen morfológiai eltéréseket várunk a carcinoid billentyűbetegségekben?

- A: Laza, elvékonyodott vitorlák/cuspidok.
- B: Rigid, megvastagodott, fixált vitorlák, cuspidok.
- C: Vegetációszerű felrakódások a vitorlákon.
- D: Prolapszus, flail.

9. Mi hajlamosíthat mind a négy billentyű carcinoid betegségére?

- A: Primer bronchialis carcinoid.

- B: Interatrialis sönt (ASD/PFO).

- C: A vazóaktív anyag (szerotonin) magas szintje a szérumban.

- D: Mindegyik.

A TRANSZTIRETIN-AMYLOIDOSIS SPECIFIKUS TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEI – POZSONYI ZOLTÁN

10. Az ESC ajánlása szerint mi nem feltétlenül szükséges a transztiretin-szívamyloidosis diagnózisához?

- A: Szív-MR.
- B: Technécium-99 izotóppal jelzett pirofoszfáttal vagy más biszfoszfonáttal végzett vizsgálat, ha biopszia nem történik.
- C: Immunfixáció és a kappa-, lambda-könnyűláncok szérumszintjének meghatározása.

11. Mi volt az első, ATTR CM-ben törzskönyvezett specifikus terápia az Európai Unióban?

- A: A vutrisiran.
- B: A tafamidis.
- C: A patisiran.
- D: Az acoramidis.

12. Melyik amyloidostípus esetében nő az utóbbi két évtizedben rendkívüli mértékben a diagnosztizált esetek száma?

- A: Vad típusú transztiretin-szívamyloidosis.
- B: Gyulladásos betegséghez társuló szisztémás amyloidosis.
- C: Monoklonális plazmasejtes betegséghez társuló (AL) szívamyloidosis.
- D: Lysozyme amyloidosis.

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




orvosi lapok online

MAGYARORSZÁG LEGNAGYOB B

ORVOSI SZAKPORTÁLJA

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



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 közlése.
- A kardiológusok szakmai továbbképzésének segítése összefoglaló jelladszegű közleményekkel.
- Szakmai útmutatók, irányelvek közlése.
- A belgyógyászok és a háziorvosok kardiológiai ismereteinek bővítése.
- Kardiológia témájú tudományos értekezések rövid összefoglalóinak közlése.

- Magyar kardiológiai kongresszusok legjobb előadásainak, illetve poszttereinek 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

	Összterjedele- lem (szöveg- törzs+irodalom)	Absztrakt	Szövegtörzs	Irodalom- jegyzék (DOI számmal)	Tábláza- tok és ábrák	Kulcs- sza- vak	Teszt- kérdések
<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 közlése.
- A kardiológusok szakmai továbbképzésének segítése összefoglaló jellegű közleményekkel.
- Szakmai útmutatók, irányelvek közlése.
- A belgyógyászok és a háziorvosok kardiológiai ismereteinek bővítése.
- Kardiológia témájú tudományos értekezések rövid összefoglalóinak közlése.

- Magyar kardiológiai kongresszusok legjobb előadásainak, illetve poszttereinek 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

Kézirat beküldése:

a neweditor.olo.hu szerkesztőségi rendszerbe regisztráció után.

1. TÁBLÁZAT. A közlemények fajtái és formai követelményei

	Összterjedele m (szöveg- törzs+irodalom)	Absztrakt	Szövegtörzs	Irodalom- jegyzék (DOI számmal)	Tábláza- tok és ábrák	Kulcs- sza- vak	Teszt- kérdések
<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. 25 000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	Előírt szerkezet nélkül	Max. 60	Max. 5	5	Szükséges
<i>Gyakorlati kardiológia</i>	Max. 15 000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	Előírt szerkezet nélkül	Max. 10	Max. 5	5	Szükséges
<i>Szakmai útmutató</i>	Max. 20 000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	Előírt szerkezet nélkül	Max. 20	Max. 5	5	Szükséges
<i>Bizonyítékokon alapuló orvoslás</i>	Max. 15 000 karakter	Max. 1700 előírt szerkezet nélkül	Előírt szerkezet nélkül	Max. 20	Max. 4	5	Szükséges
<i>Fórum</i>	Max. 10 000 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		

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 számukra fenntartott ablakba kell bemásolni. A 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 konfidenciaintervallumokat is kérjük megadni.
- **Megbeszélés, következtetések:** Az eredmények lehet-

séges 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, amely mindig így kezdődjön: <https://doi.org/10...>

Folyóiratcikk szerepeltetése az irodalomjegyzékben:

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

Példa: Vega KJ, Krevski B. Heart transplantation. Ann Intern Med 1996; 124: 980–983. <https://doi.org/10...>

Példa több mint három szerző esetén: Parkin DM, Clayton D, Black RJ, et al. Childhood leukaemia. Br J Cancer 1996; 73: 1006–1012. <https://doi.org/10...>

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.

Internetalapú hivatkozás:

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



Tisztelt Orvostársaim!

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 kreditpontos 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 rezisztenciaterápiára 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 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 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 poszttereinek 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

Kézirat beküldése:

neweditor.olo.hu szerkesztőségi rendszerbe regisztráció után.

1. TÁBLÁZAT. A közlemények fajtái és formai követelményei

	Összterjedele m (szöveg- törzs+irodalom)	Absztrakt	Szövegtörzs	Irodalom- jegyzék (DOI számmal)	Tábláza- tok és ábrák	Kulcs- sza- vak	Teszt- kérdések
<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		

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. Kérülni 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), dolgozatcím, 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 Orvostársam!

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 vazookklúzió krízis profilaxisa. D: Corticalis myoclonus.

A BAL TAWARA-SZÁR-TERÜLET INGERLÉSE ÁLTAL OPTIMALIZÁLT KAR-
DIÁLIS 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 vezetőrend-
szeri ingerlést (CSP) végző pacemaker beültetésének indi-
kációs erőssége megegyezik a konvencionális biventriku-
lális 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 opti-
malizált CRT (LOT CRT) lehetőséget adhat a nagyobb arányú
QRS-redukcióra és potenciálisan jelentősebb bal kamrai
reverz remodeláció elérésére még előrehaladott intravent-
rikuláris vezetési zavarban is, szisztolés szívelégtelenség
esetén a konvencionális biventrikuláris 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 szövődmenyráta.

**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 metaanalí-
zis 21 vizsgálatában, és mennyi a veleszületetten alacso-
nyabb 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 terapia.
D: Extrém nagy kockázatban már első vonalban nagy dózisu
statin + ezetimib + PCSK9-gátló + bempedonsav a terapia.



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

- összefoglaló közlemények, szakcikk,ek,
- hazai és kongresszusi beszámolók,
- 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, szakcikk,ek,
- hazai és kongresszusi beszámolók,
- videointerjúk belföldi és külföldi szaktekinetelyekkel,
- videotudósítások belföldi és külföldi kongresszusokról,
- szakmai hírek, aktuális események

www.hipertonia.olo.hu

MÉRHETŐ SIKER

A hipertónia kezelésének mindennapi kihívásai
a hazai és nemzetközi gyakorlatban

KREDITPONTSZERZŐ ONLINE TOVÁBBKÉPZÉS



A hipertónia kezelésének mindennapi kihívásai a hazai és nemzetközi gyakorlatban.

Lehet-e újat mondani a hipertóniáról?

Négyrészes, akkreditált továbbképzésünk keretében kaphatunk választ a kérdésre, ahol neves nemzetközi és hazai szakemberek ismertetik a magas vérnyomás diagnosztikájának és kezelésének – a mindennapi gyakorlatot érintő változásait, a legfrissebb európai hipertónia ajánlás alapján. A továbbképzés során széles körű útmutatást kapunk a különböző terápiás lehetőségek individuális alkalmazására is.

A továbbképzéssel kapcsolatos információk a mellékelt QR-kód segítségével érhetők el:



Hipertóniás betegeknél 80/perc feletti nyugalmi pulzusszám esetén már kezdő terápia részeként javasolt a béta-blokkoló! ¹



VÉDELEM Minden dobbanásban



- A Concor® a bisoprolol originális márkája
- Kémény végpontú vizsgálattal a Concor® bizonyította a béta-blokkolók hatékonyságát (CIBIS II)
- Felelhető tabletta*
- Felismerhető, szív alakú tabletta*
- Széles portfólió, rugalmas adagolási lehetőségek

1. 2023 ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, Journal of Hypertension 2023; 41:000-000
* Kivétel Concor® COR 1,25 mg filmtabletta

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! A hatékony alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja a Nemzeti Gyógyszerügyi és Gyógyszerészeti Központ (a továbbiakban: NIGYK) | www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatok vagy az Európai Gyógyszerügynökség (www.ema.europa.eu) honlapján. NIGYK honlapon kereséssel történő elérés útján: www.ogyei.gov.hu > Adatbázisok, nyilvántartások > Gyógyszer-adatbázis > Szabadonvás keresés rubrikában a gyógyszer márkanevének megadása > Keresés indítása gomb > Keresés, határolás kiválasztása listából > Termék oldalnak betöltése klikk nyíl segítségével > Alkalmazási előírás megnyitása SPC gombbal.

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

HU-CONCO-00077 • Leadás dátuma: 2024. 08. 30. Merck Kft. • 1117 Budapest, Ötödik huszonharmadik utca 8-10. Tel.: +36 1 463 8100 • merckhu@merckgroup.com • www.merck.hu

Merck



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

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 útvonala: <http://www.neak.gov.hu>; szakmának; gyógyszer/gyógyfűrdő; egészségügyi szakembereknek; publikus gyógyszer-törzs; végleges; Publikus gyógyszer-törzs – 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 útvonala: 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 JFK. 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-Scherrer 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 útvonala: <http://www.neak.gov.hu>; szakmának; gyógyszer/gyógyfűrdő; egészségügyi szakembereknek; publikus gyógyszer-törzs; végleges; Publikus gyógyszer-törzs – 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



VÁLASSZA ELSŐKÉNT A FORXIGÁT[§] ÉS VÉDJE MEG AZ ÉLETET!

Segítsen a szívelégtelen betegeinek, hogy
**JOBB ÉS HOSSZABB ÉLETET
ÉLHESSENEK**
a standard terápiához képest^{*1–6}

**A FORXIGA az egyetlen SGLT2-gátló, amely csökkenti az össz-
halálozás rizikóját[†] krónikus vesebetegségben illetve csökkenti
a kardiovaszkuláris halál rizikóját szívelégtelenségben szenvedő
betegeknél^{‡1-4,7-10}**

A DAPA-CKD esetében az elsődleges végpont azt mutatta, hogy a FORXIGA más CKD-terápiákkal együtt alkalmazva 39%-kal (5,3% ARR) csökkentette az eGFR $\geq 50\%$ -os tartós csökkenése, az ESRD elérése és a vese- vagy CV-halál összetett végpontjának relatív kockázatát a placebo + más CKD-kezelésekkel szemben, 4304 CKD-ban szenvedő felnőtt betegnél, akiknek eGFR-tartománya 75-25 ml/perc/1,73 m² (2,4 év medián követési idő; $p < 0,001$).⁴ A másodlagos végpontok azt mutatták, hogy a FORXIGA más CKD terápiákkal kombinálva 31%-kal (2,1% ARR; $p = 0,004$) csökkentette a bármely okból bekövetkező halálozás relatív kockázatát a placebo + más CKD terápiákkal szemben, és 29%-kal (1,8% ARR) csökkentette a CV halálozás vagy HF relatív kockázatát.⁴ A DAPA-CKD vizsgálatot a hatékonysági előnyök miatt korán leállították.⁴ E nem tervezett korai leállás miatt a másodlagos végpontok névlegesnek minősülnek. Összehasonlítható volt a CV halálozás egyes összetevőinek aránya a FORXIGA és a placebo karon (3,0% vs 3,7%; HR 0,81; 95% CI, 0,58, 1,12).⁴ Az ESRD meghatározása: legalább 28 napig, fenntartó dialízis kezelés (peritoneális, vagy hemodialízis), vesetranszplantáció, vagy < 15 ml/perc/1,73m² eGFR érték legalább 28 napon át.⁴

[§]Az irányelvek által ajánlott gyógyszeres terápia részeként.

*A standard terápia (SoC) tartalmazta az ACE-gátló vagy ARB maximálisan tolerálható előírt dózisát. A vérnyomás, a lipidek és a glükóz kezelése, valamint az egyéb alapvető terápiák alkalmazása a vizsgált betétek szerint történt.

[†]A DAPA-HF és a DELIVER vizsgálatok előre meghatározott összetett elemzésében a FORXIGA szignifikánsan csökkentette a szívelégtelenségben szenvedő betegek CV halálának kockázatát és a bármely okból bekövetkező halálozás kockázatát az EF teljes spektrumában.^{1–3} A DAPA-HF-ben az elsődleges végpont azt mutatta, hogy a más szívelégtelenség kezeléseket együtt adott FORXIGA 26%-kal (4,9% ARR) csökkentette a HF vagy a HF súlyosbodásának összetett végpontjának relatív kockázatát a placebo + más HF kezelésekhez képest 4744 felnőtt HF-ben szenvedő betegnél (medián követési idő 18,2 hónap; $p < 0,001$).² A DELIVER-ben az elsődleges végpont a súlyosbodó HF vagy a CV halálozás volt. A DELIVER kimutatta, hogy a FORXIGA más HF kezeléseket együtt adva 18%-kal (3,1% ARR) csökkentette a HF vagy HF súlyosbodásának összetett végpontjának relatív kockázatát a placebo + más HF kezelésekhez képest 6263 HFPEF-ben szenvedő felnőtt betegnél (medián követési idő: 2,3 év; $p < 0,001$).¹ Mindkét tanulmányban a HF súlyosbodását a hHF vagy a sürgős HF miatt vizitként határozták meg.^{1,2}

[‡]Amint az DAPA-HF és a DAPA-HF és a DELIVER összetett elemzése során az ejekciós frakció teljes tartományban látható.

FORXIGA® (dapagliflozin) 5 mg; 10 mg filmtableta. Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! A hatályos "alkalmazási előírás" teljes szövegét megtalálja az Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/ vagy az Európai Gyógyszerügynökség (www.ema.europa.eu) honlapokon. OGYÉI honlapon keresztül történő elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu; Adatbázisok, nyilvántartások; Gyógyszer-adatbázis; szabad szavas keresésben a „FORXIGA” megadása, a „KERESÉS INDÍTÁSA”, ikon vagy hiperlinkre történő kattintás.

FORXIGA® alkalmazási előírás: https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis?action=show_details&item=90051, https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis?action=show_details&item=90054
Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

Termék név (törzskönyvi szám)	Bruttó ár	EÜ emelt tám.	EÜ emelt tér. díj	Indikációs pontok	BNO kódok
FORXIGA 10 mg filmtableta 30x (EU/1/12/795/009)	12 839 Ft	8 987 Ft	3 852 Ft	Eü70 1. Eü70 33. Eü70 34.	E11 I5092, I5093, I5094 N18, N19

Az aktuális árak és támogatási feltételek tekintetében kérjük, ellenőrizze a www.neak.gov.hu honlapon található információkat. Elérési útvonal: chrome-extension://efaidnbnmnncpcjpcglciefndmkaj/http://www.neak.gov.hu/pfile/file?path=/felolettheto/ATFO_dok/gyogyszer/ind/EU_emelt_tamogatasi_lista_2024_01_01_v3.pdf&inline=true
Forrás: 2024. szeptember 1-től érvényes NEAK Publikus Gyógyszerforgó.

Rövidítések: CKD = krónikus vesebetegség; HF = szívelégtelenség; SGLT2 = nátrium-glükóz kotranszporter 2;

Hivatkozások: 1. Solomon SD, et al. N Engl J Med. 2022;387(12):1089–1098.; 2. McMurray JJV, et al. N Engl J Med. 2019;381(21):1995–2008.; 3. Jhund PS, et al. Nat Med. 2022;28(9):1956–1964.; 4. Heerspink HJL, et al. N Engl J Med. 2020;383(15):1436–1446.; 5. Beernink JM, et al. Diabetes Care. 2023;46(3):602–607.; 6. Jongs N, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(11):755–766.; 7. FORXIGA alkalmazási előírát; 8. JARDIANCE alkalmazási előírát; 9. Steglatro alkalmazási előírát; 10. Invokana alkalmazási előírát

Felhívás mellékhatás bejelentésére: Kérjük, hogy jeleljen bármilyen feltételezett mellékhatást a hatóság részére a www.ogyei.gov.hu honlapon található mellékhatás- bejelentő felületen keresztül: https://www.ogyei.gov.hu/egeszsegugyi_szakemberek, vagy a honlapról letölthető mellékhatás-bejelentő lapon (<https://mellekhatas.ogyei.gov.hu/>), melyet visszaküldhet e-mailben (adr.box@ogyei.gov.hu) vagy levélben (Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ, Postafiók 450, H-1372 Budapest)

Mellékhatás/Nemkívánatos esemény/Minőségi panasz bejelentése és orvosszakmai kérdés az AstraZeneca Kft. részére:
Tel.: +36 1 883 6500 vagy <https://contactazmedical.astrazeneca.com>. Kérjük a bejelentést csak egy helyre küldje el!

Éljen a lehetőséggel!

3. generációs béta-blokkolók az Egistől



BŐVEBB INFORMÁCIÓÉRT OLVASSA EL A GYÓGYSZEREK ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSÁT!



Talliton 6,25 mg tabletta

https://egis.gov.hu/gyogyszeradatszerlaction=show_detail&item=17935

Árinformáció: Talliton® 6,25 mg 30-, ill. 60-^{es} fogyasztói ár: 368 Ft, ill. 744 Ft, br támogatás: 159 Ft ill. 318 Ft, nettó ár: 309 Ft, ill. 626 Ft.



Talliton 25 mg tabletta

https://egis.gov.hu/gyogyszeradatszerlaction=show_detail&item=17937

Árinformáció: Talliton® 25 mg 30-, ill. 60-^{es} fogyasztói ár: 994 Ft, ill. 1988 Ft, br támogatás: 422 Ft ill. 844 Ft, nettó ár: 572 Ft, ill. 1042 Ft.



Talliton 12,5 mg tabletta

https://egis.gov.hu/gyogyszeradatszerlaction=show_detail&item=17936

Árinformáció: Talliton® 12,5 mg 30-, ill. 60-^{es} fogyasztói ár: 559 Ft, ill. 1118 Ft, br támogatás: 237 Ft ill. 475 Ft, nettó ár: 322 Ft, ill. 643 Ft.



Nebivolol Egis 5 mg tabletta

https://egis.gov.hu/gyogyszeradatszerlaction=show_detail&item=19560

Árinformáció: Nebivolol Egis 5 mg tabletta 30-^{as} bruttó fogyasztói ár: 916 Ft, normatív támogatás (50%): 563 Ft, nettó ár: 471 Ft.

Az árinformációk forrása: PUPHA Publikus Gyógyszerpiaci, közzététel ideje: 2024. 09. 26.

Ez a tájékoztató anyag orvosok és gyógyszerészek számára készült. Az Egis Gyógyszergyár Zrt. nem vállal felelősséget a közölt információk illetéktelen felhasználásából eredő következményekért. Termékünk átvételével és rendelkezésével kapcsolatos információkért forduljon orvosátogató / key account manager kollégáinkhoz, illetve ezekről tájékozódhat a Nemzeti Egységbiztosítási 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 +36-1-803-22-22-es telefonszámon.



RENDSZERES MAGNÉZIUMBEVITEL

A KARDIOVASZKULÁRIS EGÉSZSÉG JEGYÉBEN

Az Európai Kardiológiai Társaság (European Society of Cardiology; ESC) rizikó-besorolás modellje alapján Magyarország a magas kardiovaszkuláris rizikójú régióba tartozik.¹ Kiemelten lényeges tehát azoknak a prevenciós és terápiás lehetőségeknek a megismerése és alkalmazása, amelyek hozzájárulhatnak a szív- és érrendszeri morbiditás és mortalitás csökkentéséhez.

A MAGNÉZIUMBEVITEL KARDIOVASZKULÁRIS VÉDŐ SZEREPE

A magnéziumbevétel és

- az inzulinrezisztencia,
- a hiperglikémia,
- a diszlipidémia,
- a hipertenzió,
- a gyulladásos markerek szintje között fordított arányossággal leírható kapcsolat áll fenn.²

Epidemiológiai vizsgálatok alapján a magasabb magnéziumbevételhez fokozottabb védelem társul a fő kardiovaszkuláris rizikófaktorok vonatkozásában.²

ANTIHIPERTENZÍV GYÓGYSZERT SZEDŐ BETEGEKNÉL POZITÍV HATÁSÚ A MAGNÉZIUMPÓTLÁS

Az orális magnézium-szupplementáció növeli az antihipertenzív gyógyszerek vérnyomáscsökkentő hatását, derül ki egy 44 vizsgálatot felölelő elemzésből.³

A magnézium hatásos a vérnyomás további csökkentésében enyhe hipertenzió, terhesség alatti magas vérnyomás, illetve diabetes mellitus esetén is.³

A magnézium additív antihipertenzív hatása valamennyi vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel való együttes adagolás esetén fennáll:

- angiotenzin-konvertáló-enzim gátlókkal
- angiotenzin-receptor-blokkolókkal
- kalcium-csatorna blokkolókkal
- diuretikumokkal

- béta-blokkolókkal
- metildopával vagy egyéb hatóanyagokkal

A magnézium minden antihipertenzív gyógyszert szedő betegnek rutinszerűen adható, hacsak nem áll fenn speciális kontraindikáció, pl. veseelégtelenség vagy magnézium-spóroló hatóanyag szedése.³

**AZ AMERICAN MEDICAL
ASSOCIATION NAPI GYAKORISÁGGAL
VALÓ MAGNÉZIUMBEVITELT JAVASOL
A SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI KÓRKÉPEK
PREVENCIÓJÁRA.⁴**

MAGNÉZIUM-SZUPPLEMENTÁCIÓ MAGAS ARÁNYBAN BIOHASZNOSULÓ KÉSZÍTMÉNNYEL

A magnéziumszükségletet érdemes olyan termékkel biztosítani, ami jól felszívódó, magas arányban biohasznosuló formában tartalmazza a magnéziumot.

A Magne B₆ Forte filmtablettában 100 mg elemi magnéziumnak megfelelő mennyiségű magnézium-citrát található, B₆-vitaminnal kombinációban.⁵

A magnézium-citrát vízdékonysága és biohasznosíthatósága – számos egyéb magnéziumsóval, köztük szerves sókkal való összehasonlításban is – nagyon jónak minősül. A készítményben jelen lévő B₆-vitamin a magnézium felszívódását segíti elő.⁵

No.1
MAGNÉZIUM-
MÁRKA*

A MAGNÉZIUM TÁMOGATJA A SZÍVMŰKÖDÉST⁶

KLINIKAILAG
TESZTELT
GYÓGYSZER

MAGNE B₆

FORTE | 60 db
filmtabletta

Magnézium- és B₆-vitamin-tartalmú
kombinált készítmény

sanofi

2x-ES
HATÓANYAG-
TARTALOMMAL**



Magyarország kedvenc magnézium márkája,
gyógyszer státuszban.*



Nagyon jól felszívódó és jól biohasznosuló⁷
szerves magnéziumsóval.



Felszívódást segítő B₆-vitaminnal.⁵



Lenyelést könnyítő filmbevonattal.⁸

**BŐVEBB INFORMÁCIÓKÉRT OLVASSA EL
A GYÓGYSZER ALKALMAZÁSI
ELŐÍRÁSÁT!**



MAGNE B₆ FORTE FILMTABLETTA

Magne B₆ Forte filmtabletta magnézium-citrátot és
piridoxin-hidrokloridot tartalmazó vény nélkül kapható
gyógyszer. Javallat: magnéziumhiány kezelésére.

* IQVIA Pharmatrend Sell-out adatok alapján, a magnéziumpiaci eladásokat tekintve, 2023. január – december időszakban a Magne B₆ (a teljes Magne B₆ termékcsaládra vonatkozóan) a legtöbbet eladott magnéziummárka. **A Magne B₆ bevont tablettához képest, elemi magnéziumra és B₆-vitaminra vonatkoztatva.

Forrás: [1] Vértés A. Az ESC 2021-es Kardiovaszkuláris Prevenció Ajánlása. Cardiologia Hungarica 2021;51:354-355. [2] Nuria RE et al. Dietary Magnesium and Cardiovascular Disease: A Review with Emphasis in Epidemiological Studies. Nutrients 2018;10(2):168. [3] Houston M. The role of magnesium in hypertension and cardiovascular disease. J Clin Hypertens. 2011;13:843-7. [4] Fatmi SS et al. Dietary Magnesium Intake and Heart Health. J Food Nutr Metabolism. 2018;1:2-5. [5] Alkalmazási előírás; Magne B₆ Forte filmtabletta [6] Houston M. The role of magnesium in hypertension and cardiovascular disease. J Clin Hypertens. 2011;13:843-7. [7] Ranade VV et. al. Am J Ther. 2001;8:245-57. [8] Zaid AN. Drug Des Devel Ther. 2020;14:4613-4623.

Opella Healthcare Commercial Kft. 1138 Budapest, Váci út 133. E épület 3. emelet
Telefon: (+36 1) 505 0050, Gyógyszer- és termékinformációs szolgálat: (+36 1) 505 0055
Web: www.sanofi.hu, www.magneb6.hu MAT-HU-2400552 (2024.06.04.)

sanofi

Lilly

A MEDICINE COMPANY

**Maradjunk
kapcsolatban!**

**Hozza létre
Lilly Passport
felhasználói fiókját
online, és mi
örömmel tájékoztatjuk
újdonságainkról!**



Lilly Hungária Kft. 1075 Budapest, Madách Imre út 13-14.
Tel: (1) 328 5100 Fax: (1) 328 5101 www.lilly.com/hu

PP-TR-HU-0053 Lezárás dátuma: 2024.10.30.

Kedves Olvasó!

A Cardiologia Hungarica első tematikus ifjúsági számát tartja most a kezében. Nagy örömünkre szolgál, hogy a fiatal kardiológusok lehetőséget kaptak, hogy a lap hasábjain mutassák be munkáikat, illetve az őket érdeklő mindennapi vagy kevésbé mindennapi témákat.

A számban több izgalmas esetismertetést is találnak, ez a „műfaj” a kongresszusokon is gyakran a fiatal kollégáké. Ugyanakkor sokszor ezek a leglátogatottabb és vita szempontjából is a legforrongóbb szekciók. Egy érdekes eset elmesélése lehetőséget ad a rejtélyek feltárására, az együtt gondolkodásra, a különféle megoldási stratégiák átgondolására. Fiatal orvosként egy beteg esetének menedzselése, annak utólagos áttekintése felbecsülhetetlen tanulási lehetőség lehet. A különle-

ges, ritka betegségek sikeres megoldását pedig mindenki szívesen osztja meg a kollégákkal. Ki ne olvasna szívesen extrém anatómia mellett végzett ICD-implantációról, a thrombophiliák kihívást jelentő kardiológiai vonatkozásairól, a bonyodalmas pacemaker-elektroda-kimozdulásról vagy a mitrális prolapszus nem is olyan banális formájáról?

Mindezek felül olyan előremutató és a napi gyakorlatban is aktuális témák is elkerülnek, mint a TAVI bővülő indikációi, a béta-blokkoló kiválasztásának helyes startégiája vagy a polivaszkuláris ateroszklerózis.

Bízunk benne, hogy minden olvasó talál majd a számban számára izgalmas írást, és örömmel forgatja majd a lapot!



Takács Hedvig dr.
az MKT Ifjúsági Bizottságának elnöke

KREDITPONTSZERZŐ ONLINE TOVÁBBKÉPZÉS

MÉRHETŐ SIKER

A hipertónia kezelésének mindennapi kihívásai
a hazai és nemzetközi gyakorlatban

A továbbképzést a **MERCK** Kft. támogatja



A hipertónia kezelésének mindennapi kihívásai a hazai és nemzetközi gyakorlatban.

Lehet-e újat mondani a hipertóniáról?

Négyrészes, akkreditált továbbképzésünk keretében kaphatunk választ a kérdésre, ahol neves nemzetközi és hazai szakemberek ismertetik a magas vérnyomás diagnosztikájának és kezelésének a mindennapi gyakorlatot érintő változásait a legfrissebb európai hipertóniaajánlás alapján. A továbbképzés során széles körű útmutatást kapunk a különböző terápiás lehetőségek individuális alkalmazására is.

A továbbképzéssel kapcsolatos információk a mellékelt QR-kód segítségével érhetők el.



nesének meredekségét (end-systolic P-V relationship, ESPVR), valamint a verőmunka-végdiasztolés térfo-gat összefüggés egyenesének meredekségét (preload recruitable stroke work, PRSW). A miokardiális falme-revség jellemzésére a végdiasztolés P-V összefüggés egyenesének meredekségét (end-diastolic P-V re-lationship, EDPVR) használtuk. A BK hatékonyságát a ventrikuloarteriális kapcsolás (ventricular-arterial coup-ling, VAC, $VAC = E_a/EPVR$) kiszámításával becsültük meg.

A P-V mérések végeztével az állatokat kivézetéssel eutanizáltuk, majd szívtömeget és tibiahosszt mértünk, amelyekből meghatároztuk a szív-tömeg tibiahosszra normalizált indexét (heart weight-to-tibial length, HW/TL).

Szövettan

A szövettani feldolgozás során a hematoxilin-eozinnal festett BK-i mintákon a cardiomyocytátmérők (cardio-myocyte diameter, CD) mérésével vizsgáltuk a miokar-diális hipertrófia kialakulását (17). A fibrózis meghatá-rozásához picosirius-vörös festést végeztünk, majd ImageJ (NIH, Bethesda, MD) szoftver segítségével számszerűsítettük a fibrotikus területeket (17).

Génexpressziós vizsgálatok

BK-izommintákon

A BK-i mRNS-vizsgálatokhoz a miokardiális mintá-kat homogenizáltuk, majd RNS-t izoláltunk, és reverz transzkripció után a cDNS-mintákból kvantitatív valós idejű polimeráz-láncreakciót (qRT-PCR) végeztünk (21). A pitvari natriuretikus peptid (ANP), valamint az α - és a β -miozin nehézlánc (α -MHC, β -MHC) gének exp-resszióját vizsgáltuk. A célmolekulák mRNS-expresszi-óját a gliceraldehid-3-foszfát-dehidrogenáz (GAPDH) referenciagénre normalizáltuk.

Exploratív proteomika

A mélyfagyasztott BK-izommintákat lizáló folyadékban homogenizáltuk. A mintafeldolgozást a korábban leír-taknak megfelelően az SP3 protokoll előírásai szerint végeztük (22, 23). 16-plex TMT (Thermo Scientific) jelölő reagenssel ellátott mintáinkat Agilent 1100 hplc rendszeren prefrakcionáltuk, majd a frakciókat Q-Exac-tive plus (Thermo Scientific) tömegspektrométerrel analizáltuk. A tömegspektrumokat a MaxQuant 1.6.17.0 verziójával elemeztük (24). A számszerűsített peptidin-tenzitások bemutatásához az MSstatsTMT, R program-csomagot alkalmaztuk (25). A proteinintenzitások szá-mításához csak proteotipikus peptideket használtunk. Analízisünkben csak azokat a fehérjéket vizsgáltuk, amelyeket a mérések kétharmadában sikeresen azo-nosítottunk.

Statisztika

Az adatainkat átlagérték $\pm$ SEM formájában adtuk meg. Kétmintás t-próbát, illetve Mann–Whitney-féle U-tesz-

tet végeztünk két független csoport összehasonlítására az adatok normál eloszlásának függvényében. A „nem” és az „idő” faktorok alkalmazásával kétutas variancia-analízist (ANOVA) alkalmaztunk a négy kontroll- és a négy AB-csoport összevetésére, majd Tukey-féle post hoc teszttel ítéltük meg a csoportok közötti különbsé-geket. A kontrollállatokra normalizált nem szerinti AB-6hét-, AB-12hét- és debanded csoportokat egyutas ANOVA-teszttel hasonlítottuk össze. A reverz és anti-remodelláció megítéléséhez a debanded állapotokban az AB-6hét- és AB-12hét-csoportokhoz képest látott válto-zásokat százalékosan ($\Delta\Delta$) szemléltettük.

A kísérleti csoportok proteomikai profiljainak megkülön-böztetésére dimenzióredukciós módszert alkalmaztunk (sPLS-DA, MixOmics R csomag) (26). Az eredményes szeparációhoz leginkább hozzájáruló 15-13 proteint ki-nyertük a modellből. A különböző csoportokban szignifi-káns eltérést mutató proteineket Limma R csomaggal (27) azonosítottuk, számukat a nemek között χ^2 -próbá-val hasonlítottuk össze. A génontológiai analízist clus-terProfiler R csomag segítségével végeztük (28). A statisztikai szignifikancia kritériumaként $p < 0,05$ érté-ket használtunk.

Eredmények

Nemi különbségek és hasonlóságok normál és nyomástúlterhelt állapot esetén

A Sham-6hét- és Sham-12hét-csoport hím és nős-tény állatait összehasonlítva jellegzetes nemi eltérések mutatkoztak. A hím patkányok testtömege jelentősen meghaladta a hasonló korú nőstény csoportokét. En-nek megfelelően a szívizomtömeg, a diasztolében mért falvastagság, a BK-i üregátmérők, a cardiomyocytá-átmérő és a szív-tömeg/tibiahossz arány szintén na-gyobb volt a hím állatokban a nőstényekéhez képest (1. táblázat). Továbbá emelkedett BK-i β/α -MHC gén-expressziós arány jellemezte a hím kontrollcsoportot a nőstényekkel összehasonlítva (1. táblázat). A funkciót tekintve azonban az áloperált nőstények esetén ész-leltünk nagyobb LVESP-t, E_a -t, valamint rövidebb aktív relaxációs időt a hím csoportokhoz képest (1. táblázat). Az aortaszűkített csoportokban a kontrollállatokhoz hasonló nemi különbségeket találtunk. Az AB-6hét- és az AB-12hét-hímek jelentősen nagyobb testtömeggel, szívizomtömeggel, kamrai üregátmérőkkel és β/α -MHC génexpressziós aránnyal rendelkeztek, mint a korban megfelelő aortaszűkített nőstények (2. táblázat). A nyo-másterhelés hatására a 6. hétről a 12. hétre a BK-i kontraktilitás (PRSW) a hím patkányokban jelentősen csökkent, míg a nőstényeknél ez nem volt megfigyel-hető. Ez a változás a hímeknél a VAC romlásához és az EF csökkenéséhez vezetett (2. táblázat). Továbbá a hím AB-csoportokban nagyobb mértékben nőtt az aktív relaxációs idő és a BK-i végdiasztolés nyomás, amely súlyosabb diasztolés diszfunkció kialakulására utalt a nőstény társaikhoz képest (2. táblázat).