



Cardiologia Hungarica

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

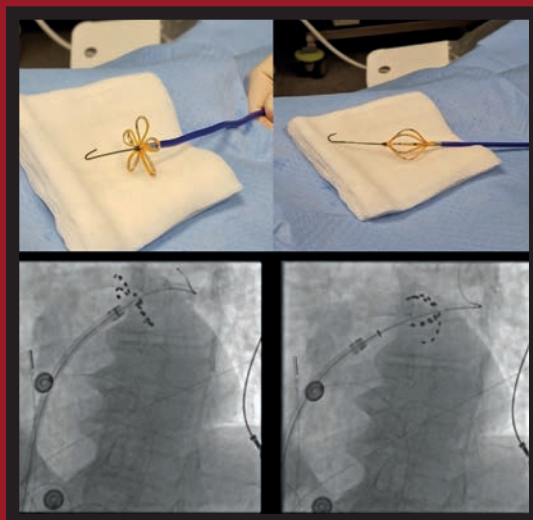
2024. 54. évfolyam, 2. szám

cardiologia.hungarica.eu

80 The Year in Hungarian Cardiology 2023: Arrhythmias
A magyar kardiológia eredményei 2023-ban:
szívritmuszavarok

104 Pulsed field ablation – Elektroporáció
Pulsed field ablation – Electroporation

114 A bal Tawara-szár-terület ingerlése által optimalizált
kardiális reszinkronizáció – a jónál is jobbat ígér?
Left bundle branch area pacing optimized cardiac
resynchronization – a promise of way better?



Cardiologia Hungarica

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

Nemzetközi Tanácsadó Testület/ International Advisory Board

Anasztazia Stojšić-Milosavljević prof. dr. PhD (Újvidék, Szerbia), *Benedek Teodóra prof. dr. PhD* (Marosvásárhely, Románia), *Benedek Imre MD* (Marosvásárhely, Románia), *Kutyifa Valentina dr. PhD, FHRS, FESC, FACC* (University of Rochester, USA), *Eugenio Picano MD, PhD* (Pisa, Olaszország), *George J. Klein MD, 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, FESC*
Örökös tiszteletbeli elnök/Honorary Life President: *Papp Gyula prof. dr., az MTA rendes tagja*
Tiszteletbeli elnök/ Honorary President: *Merkely Béla prof. dr. PhD, DSc, FESC, FACC*
Leendő elnök/President Elect: *Gellér László prof. dr. PhD, FESC, FEHRA*
Előző elnök/Past President: *Csanádi Zoltán prof. dr. PhD, DSc, FESC, FACC*
Főtitkár/Secretary General: *Járai Zoltán prof. dr. PhD, FESC*
Alelnökök/Vice Presidents: *Habon Tamás dr. PhD, FESC, FHFA* (belügyi), *Papp Zoltán prof. dr. PhD, DSc* (kölügyi)
Titkár/Secretary (Budapest): *Vágó Hajnalka dr. PhD, FESC*
Titkár/Secretary (Vidék/country): *Ruzsa Zoltán dr. PhD, FESC*
Jegyző/Notary: *Zima Endre dr. PhD, FESC, FEHRA, FACCA*
Ellenőr/Controller: *Nyolczas Noémi dr. PhD, FESC*
Az MKT Ifjúsági Bizottság elnöke/President of Youth Committee: *Takács Hedvig dr.*
Határon Túli Magyar Kardiológusok Szekciójá/ Section of Cross-border Hungarian Cardiologists: *Szabó Erzsébet dr.*
A Gyermekekardiológiai Szekció elnöke/President of Pediatric Cardiology Section: *Környei László dr.*
A Magyar Szívsebészeti Társaság elnöke/President of Hungarian Cardiac Surgery: *Hartyánszky István ifj. dr. PhD*
A Cardiologia Hungarica főszerkesztője/Editor-in-Chief: *Kiss Róbert Gábor prof. dr. PhD, FESC, FACC*
A KIEMELT MUNKACSOPORTOK VEZETŐI/LEADERS OF PRIORITY WORKING GROUPS
Aritmia és Pacemaker Munkacsoport/Arrhythmia and Pacemaker Working Group: *Földesi Csaba dr.*
Intervenció Kardiológia Munkacsoport/Interventional Cardiology Working Group: *Aradi Dániel dr.*
Kardiovaszkuláris Képző Munkacsoport/Cardiovascular Imaging Working Group: *Vágó Hajnalka dr., FESC*
Kardiovaszkuláris 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.*
Transzlációs Kardiovaszkuláris Kutatások Munkacsoport/Translational Cardiovascular Research Working Group: *Baczkó István prof. dr.*

Tudományos Bizottság/ Scientific Committee

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

Kiadó/Publisher

Kiadó/Publisher: Rosegger Kft.
a Promenade Kiadó Csoport tagja.
Lapigazgató/General manager: *Veress Pálma*
1037 Budapest, Montevideo u. 7.
Postacím/Post address: 1300 Budapest, Pf. 176
E-mail: recepicio@promenade.hu
Salesmanager: *Jenován Zsuzsanna*, jenovan.zsuzsanna@promenade.hu, +36-70 600-0821
Tördelőszerkesztő/Layout editor: *Kónya Erika*, konya.erika@promenade.hu
Nyomás/Press: Pharma Press Nyomdaipari Kft.
Felelős vezető/Publisher: *Fabók Dávid*
Megjelenés: kéthavonta, 3000 példányban.
Terjesztés/Published: a Magyar Kardiológusok Társasága tagjai címlista alapján, az érdeklődő belgyógyászok, ér- és szívsebészek, háziorvosok ingyenes regisztrációt követően postai úton megkapják.
Előfizetési díj/Individual subscription fee: 16 800 Ft/év
Frequency: four regular issues per year. Circulation: 3000.
Free for members of the Hungarian Society of Cardiology, and after free registration for interested Hungarian internists, cardiac surgeons, general practitioners.
A szerkesztőség és a kiadó csak a számozott oldalak tartalmáért vállal felelősséget./Editorial and Publishing office bear the responsibility of the contents only of the numbered pages.
©2024 Rosegger Kft. Minden jog fenntartva. All rights reserved.
HU ISSN 0133-5596

Bevezető Introduction	79	Kedves Olvasó! Földesi Csaba László	
Current opinion Szakmai álláspont	80	The Year in Hungarian Cardiology 2023: Arrhythmias A magyar kardiológia eredményei 2023-ban: szívritmuszavarok Annamária Kosztin, Nándor Szegedi, Zoltán Salló, Walter Richard Schwertner, László Gellér	
Review Összefoglaló közlemény	85	A Review of the Impact of Education on the Adoption of Smart Technologies for Atrial Fibrillation Detection Adna Sijerčić-Maksimović	
	90	Oral factor Xa inhibitors for stroke prevention in patients with device-detected atrial fibrillation – Recent evidence from the NOAH-AFNET 6 and ARTESiA trials Alexander P. Benz, William F. McIntyre	
Eredeti közlemények Original articles	92	Az orális antikoagulánsok alkalmazásának 10 éves trendjei pitvarfibrilláció miatt katéterablációra kerülő betegeknél 10 years trends in use of oral anticoagulants in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation Kazareczki Letícia, Sághy László, Pap Róbert, Nemes Attila, Szili-Török Tamás, Vámos Máté	
	100	Vena axillaris behatolás a pacemaker végleges beültetése esetében Axillary vein puncture in permanent pacemaker implantations Riba Ádám, Kató Dorottya, Furák Ádám, Párkányi Boglár, Németh Barnabás, Árvai Ferenc, Kardos Attila, Lupkovics Géza, Tahin Tamás	
Összefoglaló közlemény Review article	104	Pulsed field ablation – Elektroporáció Pulsed field ablation – Electroporation Ferencz Arnold Béla, Salló Zoltán, Gellér László, Szegedi Nándor	
Eset-ismertetések Case reports	110	Vena cava superioron keresztül végzett pulmonálisvéna-izoláció elzárt vena cava inferior esetén Pulmonary vein isolation through superior vena cava in case of interrupted inferior vena cava – case report Párkányi Boglár, Tahin Tamás, Riba Ádám	
	114	A bal Tawara-szár-terület ingerlése által optimalizált kardiális reszinkronizáció – a jónál is jobbat ígér? Left bundle branch area pacing optimized cardiac resynchronization – a promise of way better? Ezer Péter, Vilmányi Gábor, Szűcs Kitti Dorina, Lukács Réka Alíz, Kónyi Attila	
Összefoglaló közlemények Review articles	120	A pitvarfibrilláció és az agy Atrial fibrillation and the brain Zádori Dénes, Klivényi Péter	
	124	Direkt hatású orális antikoagulánsok. A sikertörténet Direct oral anticoagulants. The story of success Kiss Róbert Gábor	
	129	A kis dózisú rivaroxaban + acetilsalicilsav kezeléssel kapcsolatos klinikai evidenciák. Kinél alkalmazzunk kettős gátlású antitrombotikus terápiát? Clinical evidences of low-dose rivaroxaban + acetylsalicylic acid treatment – who should be treated with dual pathway antithrombotic therapy? Járai Zoltán	
Bemutatók egy EKG-t I show you an ECG	135	Hiszed, vagy nem? Paced or intrinsic rhythm? Szabó Krisztina Mária, Clemens Marcell	
Összefoglaló közlemények Review articles	136	A jelentős mértékű, hosszú távú lipidcsökkentés biztonsága. Fókuszban az inclisiran, Braunwald víziójával Safety of significant, long-term lipid lowering therapy. Focus on inclisiran, with Braunwald's vision Márk László	
	141	„Agyfényesítés” vagy evidenciák nélküli gyógyszerabúzus? A piracetám alkalmazása Magyarországon “Cognitive Enhancement” or non-evidence-based nootropic abuse? – Use of Piracetam in Hungary Érszegi András, Vámos Máté, Viola Réka, Csupor Dezső, Vágvolgyi Anna	
	151	Az ACE-gátlók előnyei az akut koronáriszindróma utáni szekunder prevencióban Advantages of ACE inhibitors in secondary prevention after acute coronary syndrome Lőrincz M. Ákos	
	156	Az angiotenzin II receptor blokkolók angiotenzin II 1-es receptor iránti szelektivitásának jelentősége The importance of the selectivity of angiotensin II. receptor blockers to angiotensin II 1 receptors Ábrahám György, Gajdán Nikolett	
Interjú és beszámolók / Interview and reports			160
Akkreditált továbbképző tanfolyam / Accredited continuing education course			170

Kedves Olvasó!

Mint a Magyar Kardiológus Társaság Aritmia és Pacemaker Munkacsoportjának elnöke, az elmúlt évhez hasonlóan nagy örömmel ajánlom figyelmébe a Cardiologia Hungarica főként aritmológiai témákat bemutató, jelen lapszámát. A korábbi évekhez hasonlóan (2021. július, 2022. július, 2023. június) ismét nagyrészt a klinikai aritmológia témakörével foglalkozó lapszámot sikerült megjelentetni. Nem túlzás kijelenteni, hogy ezen „különszám” egyfajta védjegye lett a gyorsan fejlődő Cardiologia Hungarica lapnak, és biztos vagyok benne, hogy a jövőben is évenként újra és újra megjelenik majd. A jelen lapszámban publikált cikkek – részben külföldi centrumokból – nemcsak szigorúan vett aritmológiai újdonságokat, érdekes eseteket (pitvarfibrilláció-abláció, vezetőrendszeri pacemakeringerlés, „pulsed-field” energiával végzett elektroporációs abláció, továbbfejlesztett távmonitorizálás és aritmiadetekciós algoritmusok) mutatnak be, hanem a szélesebb olvasóközönséget is megszólító antikoaguláns- és thrombocytáaggregációs kezelésről is lehet összefoglaló tanulmányokat olvasni. Külön öröm, hogy a jelen lapszámban társszakmai tekintést is talál a kedves olvasó az ideggyógyászat és

a kardiológia hattárterületéről (a pitvarfibrilláció neurológiai aspektusai). Nagy büszkeséggel tölt el, hogy a 2022-ben újdonságként a széles közönség elé tárt, saját magyarországi kutatásainkról és nemzetközi publikációinkról szóló összefoglalásnak is megjelentethetjük a folytatását, amely a 2023-as évet öleli fel. A korábbiaknál is változatosabb és nagyobb számban gyakran több vezető elektrofiziológiai centrum közös összefogásával és együttműködésével megjelent publikációkról számolhatunk be. Azt gondolom, hogy a klinikai aritmológia területéről magyar részvétellel, nívós nemzetközi lapokban (3 D1, 18 Q1, 8 Q2, 3 Q4 folyóiratban, kumulatív impakt faktor: 154,492) megjelent publikációk mindenkit boldogsággal tölthetnek el.

Természetesen az ajánlóban nem maradhat el a köszönet mind a szerzőknek, mind a szerkesztőknek, mind a bírálóknak és természetesen minden közreműködőnek, akik ezen lapszám megjelenéséhez hozzájárultak.

Jó olvasást, jó tudásbővítést, de elsősorban ismét jó szórakozást kívánok jelen szám lapozgatása közben!



Földesi Csaba László dr.
az MKT APMC's elnöke



The Year in Hungarian Cardiology 2023: Arrhythmias

Annamária Kosztin, Nándor Szegedi, Zoltán Salló,
Walter Richard Schwertner, László Gellér



Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

Szerzői videó-összefoglaló

Correspondence:
Dr. Kosztin Annamária, e-mail: kosztin.annamaria@gmail.com

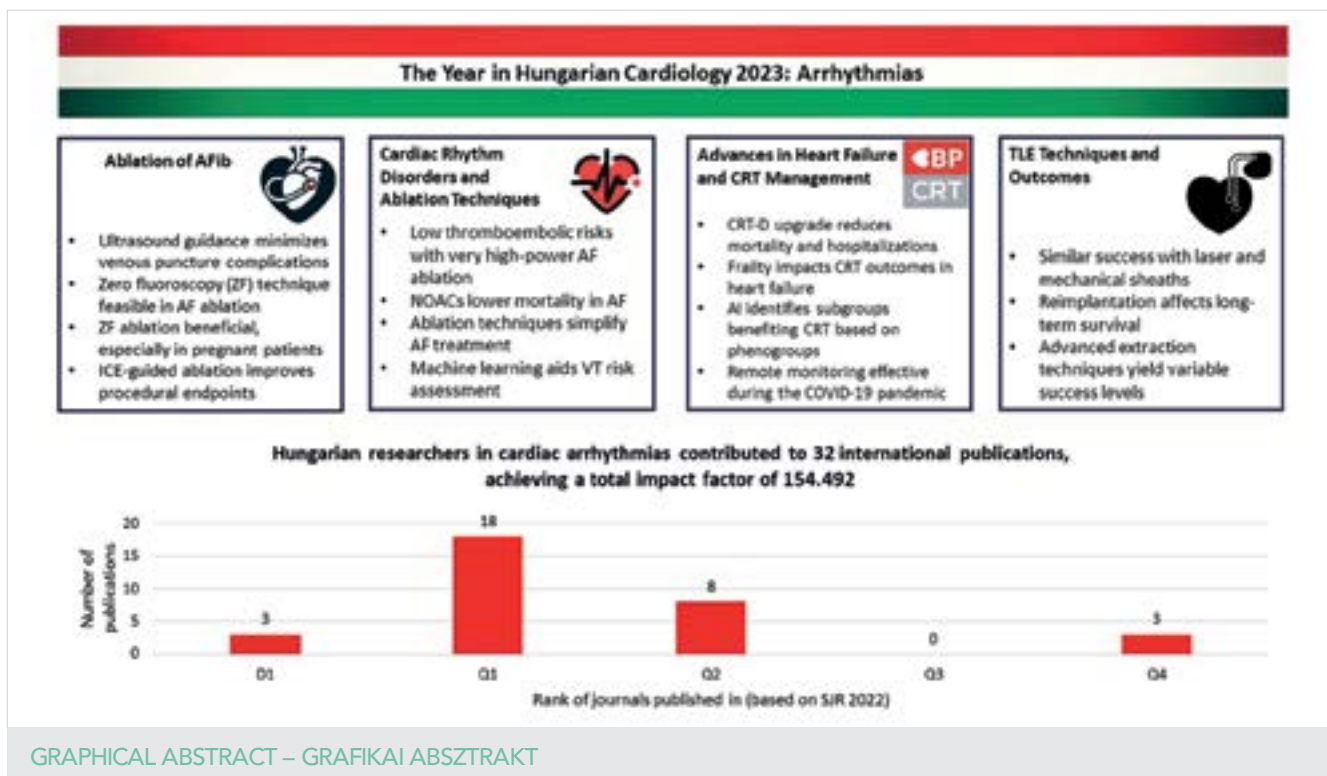
In 2023, Hungary produced notable scientific publications focused on cardiac arrhythmias. This review highlights the most impactful papers, authored at least in part by Hungarians, featuring work conducted at Hungarian research sites and published in international peer-reviewed journals. We give a short overview regarding papers dealing with the role of imaging (different types of ultrasound, cardiac magnetic resonance imaging and electroanatomical mapping) in treating cardiac arrhythmias. We summarize the novelties of ischemic complications of atrial fibrillation (AF), cerebral safety of AF ablation, and current AF ablation techniques. Optimizing risk stratification of ventricular tachycardia (VT) ablation was a landmark paper of our “machine learning” research. Further studies have made significant strides in cardiac device therapy, notably through the groundbreaking BUDAPEST-CRT Upgrade Trial for heart failure, which demonstrated marked reductions in deaths and hospitalizations following Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) upgrade procedures. Research on the impact of frailty on CRT outcomes has underscored the importance of tailored treatments. Artificial intelligence, particularly topological data analysis, has been crucial in personalizing CRT therapy. Additionally, advancements in remote monitoring and lead extraction techniques have mirrored the rapid evolution of cardiac technology and care.

Keywords: intracardiac echocardiography, zero fluoroscopy, ablation of ventricular tachycardia, cardiac resynchronisation therapy upgrade, machine learning

A magyar kardiológia eredményei 2023-ban: szívritmuszavarok

2023-ban Magyarország számos jelentős tudományos publikációt közölt a szívritmuszavarokra összpontosítva. Ez az összefoglaló kiemeli a legjelentősebb publikációkat, amelyek legalább részben magyar szerzők által íródtak, magyar kutatási helyszíneken végeztek munkát, és nemzetközi, szakértők által felülvizsgált folyóiratokban jelentek meg. Rövid áttekintést adunk azokról a publikációkról, amelyek az ultrahang különböző típusait, a mágneses rezonanciás képalkotást a szívről és az elektroanatómiai térképezést vizsgálják a szívritmuszavarok kezelésében. Összefoglaljuk a pitvarfibrilláció (PF) iszkémiás szövődményeinek újdonságait, a PF-abláció cerebrális biztonságát és az aktuális PF-ablációs technikákat. A kamrai tachycardia ablációja rizikóstratifikációjának optimalizálása a „machine learning” kutatásunk kiemelkedő jelentőségű publikációja volt. További tanulmányok jelentős előrelépéseket tettek a szívritmuszavarok kezelésében, különösen a BUDAPEST-CRT Upgrade-vizsgálat a szívelégtelenség esetében, amely jelentős csökkenést mutatott a halálozás és a szívelégtelenség események miatti kórházi beutalások tekintetében a Kardiális Reszinkronizációs Terápia (CRT) Upgrade eljárások után. A krónikus betegségek hatását vizsgáló kutatások hangsúlyozták a személyre szabott kezelés fontosságát. A mesterséges intelligencia, különösen a topológiai adatelemzés, kulcsfontosságú volt a CRT terápia személyre szabásában. Ezenkívül a távmonitorozás és az elektródaeltávolítási technika fejlődése tükrözte a kardiális technológia és az ellátás gyors fejlődését.

Kulcsszavak: intrakardiális echokardiográfia, nulla fluoroszkópos abláció, a kamrai tachycardia ablációja, kardiális reszinkronizációs terápia upgrade, gépi tanulás



Electrophysiology – ablation

Imaging in ablation

Ensuring safety during ablation procedures has become crucial. *Kupó et al.* from the University of Szeged emphasized the importance of ultrasound guiding femoral venous access in patients undergoing pulmonary vein isolation (PVI) for AF (1). They have shown that ultrasound-guided puncture minimizes the complications of femoral venous puncture.

Over the years, with the evolving ablation techniques, the avoidance of ionizing radiation has become achievable; even AF ablation is feasible and effective with the zero fluoroscopy (ZF) technique, according to another publication from *Debreceni et al.* from the University of Pécs (2). They also showed in two studies that ZF cavo-tricuspid isthmus ablation guided solely by intracardiac echocardiography (ICE) for atrial flutter is feasible, safe; furthermore, it is associated with improved procedural endpoints, such as procedure time, fluoroscopy exposure compared to fluoroscopy-guided approach (3, 4). They also published that leveraging ICE guidance for anatomical slow pathway ablation in AVNRT patients can offer significant advantages compared to procedures guided by electroanatomical mapping systems (EAMS). Therefore in cases where EAMS-guided ablation proves unsuccessful, transitioning to ICE-guided ablation is a recommended alternative (5). The zero fluoroscopy ablation is important in all patient groups. The technique's benefits are more pronounced in fertile-aged and especially in pregnant patients. *Mla-*

doniczky et al. published a case series of 13 pregnant women successfully ablated with the completely fluoroscopy-less method (6).

Piros et al. demonstrated in a study involving 186 patients that the ZF ablation approach is as safe and effective as the conventional fluoroscopic approach in treating AVNRT and typical atrial flutter. Their study represents the first investigation encompassing all three widely utilized EAMS with similar results and procedure characteristics for total ZF supraventricular tachycardia (SVT) ablations (7). The electrophysiology working group of Semmelweis University was also involved in one big multicenter international collaboration – the design paper of which has already been published (8).

The anatomical properties that could potentially influence the effectiveness of ablation procedures have been the subject of investigation for an extended period. *László Nagy et al.* studied 67 patients with 3D transesophageal echocardiography before pulmonary vein cryoablation, and found that parameters related to the right superior pulmonary vein (RSPV) can be evaluated with an acceptable accuracy (9). Furthermore, in alignment with a prior Hungarian report (10), they also found that RSPV parameters can predict the recurrence of AF after catheter ablation (11). *Márton Kiss et al.* also investigated the role of pulmonary vein anatomy and found no significant difference in the procedural parameters and clinical outcome between patients with left common pulmonary vein and those with normal left atrial anatomy (12).

Semmelweis University's working groups have widely investigated the potential roles of preprocedural imaging techniques. According to them, a new non-contrast-enhanced BOOST cardiac MR sequence is suitable for visualizing the PVs in patients with AF, and it may also be suitable for detecting larger LAA thrombi (13, 14).

AF – thromboembolic complications

AF might lead to thromboembolic complications. Most often, it causes stroke, but embolism can happen at any location, even in coronary arteries, as researchers at the University of Debrecen have pointed out (15). Anticoagulation decreases mortality in these patients. The same working group also searched the Hungarian National Health Insurance Fund (NHIF) database and showed that NOACs yielded significantly lower mortality than VKA treatment in patients with nonvalvular AF (16).

In certain circumstances, embolic events may arise during the invasive treatment of AF. Initial inquiries have sparked concerns regarding the potential association of very high-power, short-duration (vHPSD; 90 W/4 s) PVI with an increased incidence of silent cerebral embolism (SCE) when compared to low-power, long-duration ablation. In a prospective trial involving 328 patients, out of which 61 underwent diffusion-weighted brain magnetic resonance imaging (MRI) imaging after ablation procedures, they showed that vHPSD PVI has excellent cerebral safety profile. The incidence of silent cerebral embolism was below the previously reported range, and no clinically overt cerebral complications were observed (17).

AF – ablation techniques

The global prevalence of AF has increased over the years. Therefore, ablation of AF is one of the hottest research topics nowadays. In an international trial including the working group of Semmelweis University, investigated the minimal distance between individual application points during PVI to simplify the AF ablation workflow (18). In another multicentric trial, *Földesi et al.* showed cryoballoon ablation is a safe and effective treatment for AF in octogenarians, with efficacy and adverse events rates akin to ablations performed in younger patients (19).

Ventricular tachycardia

The ablation of ventricular tachycardia (VT) continues to present challenges, with post-catheter ablation recurrence remaining a significant concern. This underscores the importance of accurate risk assessment. *Komlósi et al.* addressed this by employing machine learning techniques to develop a risk stratification system that proficiently predicts mortality outcomes for patients with structural heart disease who have undergone ablation for ventricular tachycardia (VT) (20).

Pacemaker, Implantable Cardioverter Defibrillator and CRT

The first Randomized Clinical Trial on Right Ventricular Pacing Upgrade

The first multicenter, prospective, investigator-initiated trial on the field of CRT upgrade was published in 2023. This trial evaluated the efficacy and safety of with a defibrillator (CRT-D) upgrade in heart failure patients with a priorly implanted pacemaker (PM) or implantable cardioverter defibrillator (ICD) with intermittent or permanent right ventricular pacing (RVP) and reduced ejection fraction (HFrEF) as compared to ICD alone. Altogether 360 patients had been enrolled across 7 countries from 17 centres, and they were randomly assigned to have a CRT-D upgrade or an ICD therapy. Their milestone trial revealed, that CRT-D upgrades substantially lowered the risk of all-cause mortality, heart failure hospitalizations, and lack of reverse remodeling, without increasing the incidence of procedure- or device-related complications as compared to ICD alone during the 12.4 month mean follow-up time. Moreover, patients upgraded to CRT-D exhibited remarkable improvements in echocardiographic parameters, which was associated with a significantly lower incidence of major arrhythmias (21).

Frailty Among Heart Failure Patients Eligible for CRT

Frailty is a complex clinical syndrome associated with aging and comorbidities. *Kuthi et al.* focused on the prevalence of frailty in heart failure patients eligible for CRT and its impact on long-term outcome. Utilizing a 30-item frailty index the study classified patients into different frailty groups and examined the relationship between frailty and mortality rates, as well as response to CRT over a median follow-up time of 4.8 years. These findings highlighted the significant association between frailty and adverse outcomes, emphasizing the critical role of frailty assessment in the management of heart failure patients undergoing CRT (22). Another paper by *Behon et al.* highlighted the prevalence of frailty and the importance of CRT in elderly HFrEF patients, considering that the benefit in these individuals did not attenuate over time, they can respond as well as the younger ones. Moreover, those with a higher age did not have a higher rate of complications (23).

Efficacy of CRT-D vs. CRT-P devices

A systematic review and meta-analysis examined the impact of CRT, with or without a defibrillator (CRT-D vs. CRT-P), on mortality rates. Analyzing data from 26 observational studies encompassing 128,030 patients, the meta-analysis sought to determine how these therapies affect all-cause mortality and to identify patient subgroups that might benefit from CRT-D over CRT-P. The analysis found that CRT-D significantly reduced all-cause mortality compared to CRT-P, particularly in

certain patient subgroups such as ischemic etiology, and younger age. Moreover, it highlighted the changes of CRT eligible patients' characteristics and treatment effects over time (24). Similar associations were described by *Merkel et al.* when using the Goldenberg Risk Score (GRS) to determine the survival benefit of CRT-D versus CRT-P in non-ischemic HFrEF patients. They found that low GRS patients showed significant long-term mortality benefit with CRT-D, whereas high-risk patients did not. These findings highlighted the importance of individual risk assessments (25).

Artificial-Intelligence-based tools (Topological Data Analysis) to identify phenogroups undergoing CRT procedures

A study by *Veres et al.* employed topological data analysis (TDA) to categorize patients within a cohort of 2603 undergoing CRT into phenogroups based on clinical features. This innovative approach aimed to discern which patients would derive greater benefit from CRT-D versus CRT-P. The study identified distinct phenogroups with varying survival benefits, showing TDA's potential to refine personalized treatment strategies for heart failure patients (26). Another paper investigated the TDA phenotyping of 326 patients undergoing CRT upgrade. The research identified phenogroups showing more favorable clinical outcome with CRTD treatment compared to CRT-P and developed a deep learning classifier able to characterize patients to predetermined phenogroups (27).

Use of Remote monitoring during COVID-19 pandemic

Nagy et al. discussed the management of patients with cardiac implantable electronic devices (CIEDs) through remote monitoring system during the COVID-19 pandemic. It highlights the effectiveness of telecardiology as a safe alternative to in-person visits, without significant changes in heart failure parameters. The study indicated no deterioration in patients' quality of life, although increased levels of anxiety and depression were reported. The research underscores the potential of remote monitoring in maintaining patient care and reducing infection risks during the pandemic (28).

Historical overview of ICD therapy

Rostás et al. provides a historical overview of the development and application of electrical defibrillation and cardioversion, detailing the evolution from early experiments on animals to the modern use of these life-saving techniques in clinical settings (29).

Transvenous Lead Extraction

Zsigmond et al. in their study compared the efficacy and safety of laser versus powered mechanical sheaths in transvenous lead extraction (TLE) procedures. They found that both types of sheaths have similar outcomes

in terms of procedural success and safety. However, in cases where a crossover from one type to the other was necessary, powered mechanical sheaths showed better performance in achieving clinical success. This suggests the importance of having a variety of tools available for complicated cases to improve outcomes (30). Moreover, they investigated long-term mortality following TLE in patients with CIEDs, focusing on a high-risk cohort. It highlighted the procedural success rates, complications, and the impact of reimplantation on patient survival. The findings described a favorable short- and long-term mortality rate post-TLE, emphasizing the importance of reassessing the need for CIED reimplantation to potentially avoid unnecessary procedures (31). *Sághy et al.* also published new investigations on TLE, which provided comprehensive insights into the procedures, patient demographics, indications for lead extraction, outcomes, and comparisons with international data. The study emphasizes the importance of advanced extraction techniques, the high success rate of TLE, and the critical role of experience and equipment availability in managing complex cases and achieving optimal outcomes (32).

Conclusion

As highlighted in the ongoing review, Hungarian researchers in 2023 collaborated on numerous significant scientific papers within the realms of clinical and invasive electrophysiology as well as arrhythmology. The review encapsulated a total of 32 international publications, accumulating a cumulative impact factor of 154,492, published across three D1, eighteen Q1, eight Q2, and three Q4 journals, as per the Scimago Journal Rank (refer to the Graphical abstract). Various contemporary topics such as AF and SVTs ablation, CRT, ICD, and transvenous lead extraction were addressed. These publications underscore the active, current, and globally esteemed scientific contributions of Hungarian researchers in the field of cardiac arrhythmias.

Declaration of interest

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

References

1. Kupo P, Riesz TJ, Sághy L, Vamos M, Bencsik G, Makai A, et al. Ultrasound guidance for femoral venous access in patients undergoing pulmonary vein isolation: A quasi-randomized study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2023; 34(5): 1177–82. <https://doi.org/10.1111/jce.15893>
2. Debreceeni D, Janosi K, Bocz B, Turcsan M, Lukacs R, Simor T, et al. Zero fluoroscopy catheter ablation for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2023; 10: 1178783. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1178783>
3. Debreceeni D, Janosi KF, Turcsan M, Toth D, Bocz B, Simor T, et al. Feasibility and safety of cavotricuspid isthmus ablation using

- exclusive intracardiac echocardiography guidance: a proof-of-concept, observational trial. *Front Cardiovasc Med* 2023; 10: 1244137. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1244137>
4. Turcsan M, Janosi KF, Debreceeni D, Toth D, Bocz B, Simor T, et al. Intracardiac Echocardiography Guidance Improves Procedural Outcomes in Patients Undergoing Cavotricuspidal Isthmus Ablation for Typical Atrial Flutter. *J Clin Med* 2023; 12(19): 6277. <https://doi.org/10.3390/jcm12196277>
5. Bocz B, Debreceeni D, Janosi KF, Turcsan M, Simor T, Kupo P. Electroanatomical Mapping System-Guided vs. Intracardiac Echocardiography-Guided Slow Pathway Ablation: A Randomized, Single Center Trial. *J Clin Med* 2023; 12(17): 5577. <https://doi.org/10.3390/jcm12175577>
6. Mladoniczky S, Nagy Z, Földesi C, Som Z, Bálint HO, Környei L, et al. Case series of catheter-based arrhythmia ablation in 13 pregnant women. *Clin Cardiol* 2023; 46(8): 942–9. <https://doi.org/10.1002/clc.24072>
7. Piros K, Perge P, Salló Z, Herczeg S, Nagy VK, Osztheimer I, et al. Zero fluoroscopy ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia and typical atrial flutter is equally safe and effective with EnSite NavX, Carto3, and Rhythmia mapping systems. *Front Cardiovasc Med* 2023; 10: 1185187. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1185187>
8. Szegedi N, Kropotkin E, Traykoc V, Abdrakhmanov A, Lorgat F, Sapelnikov O, et al. Routine use of a 3D mapping system in the ablation of supraventricular arrhythmias with as low as reasonably achievable X-ray exposure (AALARA): protocol for a prospective, observational, multicentre, multinational, open-label registry study. *BMJ Open* 2023; 13(8): e072181. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-072181>
9. Nagy LT, Jenei C, Papp TB, Urbancsek R, Kolozsvári R, Racz A, et al. Three-dimensional transesophageal echocardiographic evaluation of pulmonary vein anatomy prior to cryoablation: validation with cardiac CT scan. *Cardiovasc Ultrasound* 2023; 21(1): 6. <https://doi.org/10.1186/s12947-023-00305-9>
10. Szegedi N, Vecsey-Nagy M, Simon J, Szilveszter B, Herczeg S, Kolossvári M, et al. Orientation of the right superior pulmonary vein affects outcome after pulmonary vein isolation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022; 23(4): 515–23. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab041>
11. Nagy LT, Papp TB, Urbancsek R, Jenei C, Csanadi Z. Right superior pulmonary vein parameter determined by three-dimensional transesophageal echocardiography is an independent predictor of the outcome after cryoballoon isolation of the pulmonary veins. *Cardiol J* 2023; 30(6): 1010–7. <https://doi.org/10.5603/cj.95381>
12. Kiss M, Simkovits D, Nagy Z, Som Z, Földesi C, Kardos A. Prognostic significance of variant left common pulmonary vein after transcatheter pulmonary vein isolation. *Orv Hetil* 2023; 164(4): 140–7. <http://dx.doi.org/10.1556/650.2023.32678>
13. Dohy Zs, Kiss M, Suhai FI, Kunze K, Neji R, Orban G, et al. Feasibility and image quality of bright-blood and black-blood phase-sensitive inversion recovery (BOOST) sequence in clinical practice using for left atrial visualization in patients with atrial fibrillation. *Eur Radiol* 2023; 34: pages 2689–2698. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-10257-3>
14. Orbán G, Dohy Zs, Suhai FI, Nagy AI, Salló Z, Boga M, et al. Use of a new non-contrast-enhanced BOOST cardiac MR sequence before electrical cardioversion or ablation of atrial fibrillation—a pilot study. *Front Cardiovasc Med* 2023; 10: 1177347. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1177347>
15. Balogh L, Óvári P, Ugbodaga CU, Csanádi Z. Atrial Fibrillation Related Coronary Embolism: Diagnosis in the Focus. *J Pers Med* 2023; 13(5): 780. <https://doi.org/10.3390/jpm13050780>
16. Papp T, Kiss Z, Rokszin G, Fábán I, Márk L, Bagoly Z, et al. Mortality on DOACs Versus on Vitamin K Antagonists in Atrial Fibrillation: Analysis of the Hungarian Health Insurance Fund Database. *Clin Ther* 2023; 45(4): 333–46. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.03.008>
17. Boga M, Suhai FI, Orbán G, Salló Z, Nagy KV, Szegedi L, et al. Incidence and predictors of stroke and silent cerebral embolism following very high-power short-duration atrial fibrillation ablation. *Europace* 2023; 25(11): euaad327. <https://doi.org/10.1093/europace/euad327>
18. Manukyan H, Szegedi N, Pavlovic N, Blessberger H, Fiedler L, Krieger K, et al. Novel protocol for optimal utilization of HPSP approach for pulmonary vein isolation. *J Arrhythm* 2023; 39(4): 539–45. <https://doi.org/10.1002/joa3.12868>
19. Lawin D, Lawrenz T, Chun KRJ, Lim HE, Obidigbo V, Selma JM, et al. Cryoballoon ablation of atrial fibrillation in octogenarians: one year outcomes from the cryo global registry. *J Interv Card Electrophysiol* 2023. <https://doi.org/10.1007/s10840-023-01680-z>
20. Komlosi F, Toth P, Bohus G, Vamosi P, Tokodi M, Szegedi N, et al. Machine-Learning-Based Prediction of 1-Year Arrhythmia Recurrence after Ventricular Tachycardia Ablation in Patients with Structural Heart Disease. *Europace* 2023 Jun; 25(Suppl 1): euaad122.309. <http://dx.doi.org/10.1093/europace/euad122.309>
21. Merkely B, Hatala R, Wranicz JK, Duray G, Földesi C, Som Z, et al. Upgrade of right ventricular pacing to cardiac resynchronisation therapy in heart failure: a randomised trial. *European Heart Journal* 2023 Oct 21; 44(40): 4259–4269. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad591>
22. Kuthi LK, Schwertner WR, Veres B, Merkel ED, Masszi R, Behon A, et al. The prevalence of frailty and its effect on the outcome in cardiac resynchronization therapy patients. *Geroscience* 2024; 46(2): 2671–9. <https://doi.org/10.1093%2Feuropace%2Feuad122.457>
23. Behon A, Merkel ED, Schwertner WR, Kuthi LK, Veres B, Masszi R, et al. Long-term outcome of cardiac resynchronization therapy patients in the elderly. *Geroscience* 2023; 45(4): 2289–301. <https://doi.org/10.1007/s11357-023-00739-z>
24. Veres B, Fehérvári P, Engh MA, Hegyi P, Gharehdaghi S, Zima E, et al. Time-trend treatment effect of cardiac resynchronization therapy with or without defibrillator on mortality: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2023; 25(10): euaad289. <https://doi.org/10.1093/europace/euad289>
25. Merkel ED, Schwertner WR, Behon A, Kuthi L, Veres B, Osztheimer I, et al. Predicting the survival benefit of cardiac resynchronization therapy with defibrillator function for non-ischemic heart failure – Role of the Goldenberg risk score. *Front Cardiovasc Med* 2023 Jan 10; 9: 1062094. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1062094>
26. Veres B, Schwertner WR, Tokodi M, Sziártó Á, Kovács A, Merkel ED, et al. Topological data analysis to identify cardiac resynchronization therapy patients exhibiting benefit from an implantable cardioverter-defibrillator. *Clin Res Cardiol*. 2023. <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02281-6>
27. Schwertner WR, Tokodi M, Veres B, Behon A, Merkel ED, Masszi R, et al. Phenotyping and risk stratification of patients undergoing cardiac resynchronization therapy upgrade using topological data analysis. *Sci Rep* 2023; 13(1): 20594. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-47092-x>
28. Nagy B, Pál-Jakab Á, Kiss B, Orbán G, Sélley TL, Dabasi-Halász Z, et al. Remote Management of Patients with Cardiac Implantable Electronic Devices during the COVID-19 Pandemic. *J Cardiovasc Dev Dis* 2023; 10(5): 214. <https://doi.org/10.3390/jcdd10050214>
29. Rostás L, Tenczer J, Rostás I, Horváth-Szalai Z, Nagy B, Kiss B, et al. Electrical defibrillation, cardioversion – A historical overview. *Orv Hetil* 2023; 164(13): 515–9. <https://doi.org/10.1556/650.2023.ho2742>
30. Zsigmond EJ, Saghy L, Benak A, Miklos M, Makai A, Hegedus Z, et al. A head-to-head comparison of laser vs. powered mechanical sheaths as first choice and second line extraction tools. *Europace* 2023; 25(2): 591–9. <https://doi.org/10.1093%2Feuropace%2Feuac200>
31. Zsigmond EJ, Miklos M, Vida A, Benak A, Makai A, Schwartz N, et al. Reimplantation and long-term mortality after transvenous lead extraction in a high-risk, single-center cohort. *J Interv Card Electrophysiol* 2023; 66(4): 847–55. <https://doi.org/10.1007/s10840-021-00974-4>
32. Sághy L, Zsigmond EJ, Benák A, Makai A, Miklós M, Klausz G, et al. Transvenous lead extraction at the University of Szeged: 10-year experience. *Orv Hetil* 2023; 164(49): 1954–64. <http://dx.doi.org/10.1556/650.2023.32893>

A Review of the Impact of Education on the Adoption of Smart Technologies for Atrial Fibrillation Detection

Adna Sijerčić-Maksimović

International Burch University, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

Address for correspondence:

Adna Sijerčić-Maksimović, Čekaluša 37, 71000 Sarajevo, Bosnia and Herzegovina. E-mail: adna.sijercic@ibu.edu.ba



Szerkesztői videó-összefoglaló

The main objective of this review was to investigate whether educational attainment has an impact on the occurrence of atrial fibrillation (AF) as well as the implementation of smart technology to detect this condition. Data on the relationship between education level and the occurrence of AF were collected, as well as data on smart devices for detecting AF. A lower level of education has been linked to an increased risk of AF. With this in mind, it is easy to explain the clear correlation between education level and AF, as well as the adoption of smart device detection and how it may improve illness prognosis. People with a higher level of education understand and embrace the notion of employing smart devices to detect and prevent AF; they also have decreased AF prevalence compared with those with a lower level of education.

Keywords: atrial fibrillation, smart device, detection, arrhythmia, education

Introduction

Atrial fibrillation (AF), a supraventricular tachyarrhythmia, is defined by erratic electrical activity of the atrium and resulting ineffectual atrial contractions (1, 2). Lower socioeconomic status (SES) has been linked to poorer physical health for hundreds of years (3–5). In terms of SES, this review focuses on its impact on education and on the prevalence of AF. Furthermore, data indicating the clinical relevance of AF, smart device detection of AF, and a strong link between education and cardiovascular disease (CVD), particularly AF, is described herein, as is the influence of education on smart device detection of AF.

AF is the primary cause of mortality and morbidity in many Western industrialized countries. It occurs clinically as silent heart disease and stroke (6). AF is one of the most common arrhythmias in adults (7). This cardiac rhythm disorder is linked with worse quality of life, higher risk of heart failure, embolic events, and a 30% increased risk of death (7, 8). AF affects 1–2% of the population (9). The incidence of this arrhythmia is projected to rise over the next decade as the population ages and risk factors increase (9). It is estimated that

AF will affect 14–17 million individuals in the European Union by 2030 (10).

Early identification and prevention are crucial factors that clearly affect health, followed by the appropriate use of therapy. The application of an electrocardiogram (ECG) is essential to confirm the diagnosis of AF (11). New patient-operated devices such as wristbands, smartphones, and smart watches (followed by ECG verification) may also be used to detect AF, which is typically paroxysmal or quiet. Several ongoing studies are also examining the benefits of early AF identification and whether it improves disease outcomes (12).

Worldwide, almost 20 million individuals use mobile health devices, and the number is growing every day (13, 14). According to research, 27% of people over 65 in Europe possessed a smartphone in 2014 (14). These smart devices and software provide strong prospects for faster diagnosis and monitoring of AF, which is a condition that most frequently affects the elderly and is on the rise. Consequently, AF can be identified earlier, enabling early introduction of medication and, consequently, a decrease in complications and total treatment costs.

This review investigates the influence of education on the use of smart technology for AF diagnosis and on AF occurrence in general, given that those with less education are more likely to acquire AF. With all of this in mind, it is easy to explain the clear correlation between education level and AF as well as smart device detection uptake and how it might influence disease outcomes.

A clinical perspective on atrial fibrillation

Considering that it is a highly prevalent dysrhythmia and the main cause of strokes, and is linked to considerable morbidity and death, AF poses a serious problem for healthcare systems throughout the world (15, 16).

Owing to the erratic electrical conduction via the AV node and ventricular response that define AF, the RR interval time series and ventricular response are unpredictable (17, 18). The RR intervals during AF episodes may be modeled probabilistically, and are therefore not entirely unexpected (19). It has been demonstrated that RR intervals may be used to detect AF events, and numerous approaches have been suggested (18). These approaches primarily depend on the extraction of characteristics from an RR interval time series that represent the unpredictable nature of the heartbeat (18).

Despite perhaps appearing simple, applying this idea in clinical practice can be difficult at times. Irregular RR intervals are one of the essential characteristics of AF, and AV conduction must be preserved for them to be detected. If P waves appear in multiple leads at the same time and have the same morphology, AF is not a likely diagnosis. On the contrary, changing P morphology and variable intervals between the successive P waves indicate possible AF (1, 2).

What started as simple ectopic beats may, due to the multiple risk factors (such as behavioral patterns and comorbidities), progress to the formation of re-entry circuits that culminate in AF (20). AF is characterized by extremely variable excitation waves found in both atria. The chaotic impulses disrupt the normal process of cardiac depolarization and repolarization, making it impossible for the normal, rhythmic contraction of the atrial walls to occur. As a result, the ventricles are arrhythmic and receive extremely erratic stimulation from the atria through the AV node. At a range of 60 to 130 beats per minute, very erratic chamber frequencies occur. Heart palpitations are experienced when the heart skips a beat and loses its synchronized action as a result of AF (21, 22).

Atrial fibrillation and stroke

Clinical occurrences and costs have significantly increased in correlation with the most commonly persis-

tent cardiac arrhythmia, AF (23). Between one and two percent of people suffer from this cardiac rhythm disorder (24). Around 6 million people in Europe alone have been reported to experience this cardiac arrhythmia, and around 30 and 100 million people are thought to be impacted globally. Most of the time, those 65 years of age and above are the population group that is most afflicted by this condition (25). Over the following ten years, it is anticipated that the prevalence of this cardiac arrhythmia will rise as the population ages and risk factors increase (24). By 2030, around 15.5 million individuals in the European Union are expected to develop AF as a result. Every year, 120,000 to 155,000 preliminary diagnoses are anticipated (26).

Ischemic stroke is a potentially lethal consequence of AF (27, 28). AF is thought to be a contributing factor in about 20% of strokes (2). A clinical tool known as the CHA₂DS₂-VASc score was created to evaluate ischemic stroke risk in patients with AF and to direct the administration of oral anticoagulation (OAC) medication, which has been shown to reduce the risk of ischemic strokes (2, 27, 29).

The treatment of thromboembolic stroke accounts for a sizable portion of the healthcare expenses related to AF, which total more than one percent of United Kingdom healthcare expenditures (30). In the general population, AF is linked to four to five times increased risk of stroke, and it is thought to be the root cause of 15% of all strokes. Importantly, this percentage rises sharply with age (20, 21). When compared to patients with stroke but without AF, patients with ischemic stroke had a considerably greater prevalence of AF (nearly 25%), which was associated with lengthier hospital stays, more morbidity, increased rates of stroke recurrence, and higher fatality rates (31, 32). Notably, certain symptoms being absent (such as palpitations) did not reflect a decreased risk of thrombosis. Patients with paroxysmal or persistent AF were just as likely as those with permanent AF to suffer a stroke (30).

Detection of atrial fibrillation using smart devices

Electrocardiogram or photoplethysmogram-based smart devices are often used in the healthcare industry. These may be in the form of a smartphone case, wristband, smartwatch, or even only as an additional algorithms and software that can transform current smartphone hardware into a tool for AF detection (33, 34). Of all these gadgets, a smartwatch is the one that is most frequently discussed in healthcare and the subject of smart device research for the detection of AF (35).

In the late 1990s, spurred by the “quantified self” movement, smartwatches became popular as part of the category of wearable technologies and smart health systems (36). The “quantified self” movement sought to

focus on the patient in the process of providing health-care. Wearable technology, such as smartwatches, which allow users to continually track their health information during normal activities or even sleep, was one of the instruments that would have made that possible (36). Moreover, using these smart devices enables prolonged vital sign recording outside of the hospital setting (37):

In general, smart devices may alter how health data is delivered by overcoming the everyday constraints faced by healthcare providers and using techniques that can detect occurrences that do not take place during in-person visits (38, 39). Cardiologists are particularly interested in the ability to continuously monitor heart rhythm, heart rate, and persistent non-invasive arrhythmias, thanks to the development of smart devices (40, 41). Additionally, the adoption of smartwatches and other smart gadgets for the diagnosis of AF will benefit from the arrival of 5G technology and the corresponding increased connection speed (36).

The following are some restrictions on the smart devices used for the identification of AF: the battery life of smartwatches is limited, and they frequently need to be charged every day. As a result, less time is spent wearing the device and being monitored. It might also be difficult to detect brief and asymptomatic events of dysrhythmias, for instance, because the majority of existing methods for the detection of AF using a smartwatch require the patient's active participation (42, 43). Due to the fact that smartwatches are still relatively new technologies, several legal concerns relating to data security still need to be overcome to secure the confidentiality of the recorded health information (43, 44):

Socioeconomic status and its influence on atrial fibrillation occurrence and identification using smart devices

It has been generally established that a higher risk of CVD is linked to poorer SES (45). Several studies concluded that those with better SES had lower incidences of AF (46, 47). Nonetheless, higher income and education levels were linked to a lower risk of developing AF in young people, but the connection weakened with advancing age and was nearly nonexistent for the older demographic (48).

Studying the socioeconomic factors of AF offers a chance to improve the health of patients with AF. The identification, assessment, treatment, and management of AF are heavily influenced by socioeconomic variables: ethnicity and racial background, financial means, area of residence and rurality, language proficiency, health literacy, and social support are all factors to consider (49).

As was already noted, more frequent patient monitoring is advised, and continuous monitoring is the best method for preventing stroke and AF (27). Smart devices are the perfect tool to tackle this issue (35). Nonetheless,

there is also compelling evidence of a digital gap across different ethnic and racial backgrounds, as well as intersections of gaps in age, income, occupation, education level, and SES (50). The usage of smart devices and digital technologies in general are influenced by all of these aspects, and this of course applies to the use of smart devices for AF detection as well.

Impact of education on atrial fibrillation occurrence and identification using smart devices

Several studies found that education influenced the proportion of AF identified with a smart device, as well as that patients with higher education levels had a decreased incidence of AF, while patients with lower education levels had a higher incidence of AF.

Many studies demonstrated that cigarette smoking, dyslipidemia, and hypertension are all risk factors for CVD, and how this is related to education level (51–53). According to the findings one study, the behaviors that impact risk factors for CVD are multifaceted and well-established, and they are frequently strengthened by traditions, culture, and continuous marketing (51). Thus, the authors suggest that they are not likely to be considerably impacted by mainstream media alone. Additionally, face-to-face training and exhortation have a lengthy record of inadequacy, particularly when it comes to long-term changes in eating and smoking habits (51). Furthermore, there is pessimism regarding the potential of public education to modify health behavior. All of this leads to the conclusion that overall education level is the foundation of understanding and being more receptive to embracing healthy lifestyle choices (51, 54).

Moreover, the incidence of CVD, such as AF, highly depends on regular therapeutic intake. Advances in pharmacological therapy have greatly improved the outcomes of patients with CVD in recent decades (55, 56). In people with AF, new OACs have lowered the risk of stroke (55, 57, 58). In order for treatment to be effective, patients must take their medications on a regular basis (59–62). The patients who take medications consistently differ from those who do not in terms of other risk factors for death (63–66). Regular medication intake is also associated with education level, with those with a higher level of education being more likely to recognize the need for taking medicine regularly and doing so (64–66).

Smartphones are on the verge of taking over our everyday tasks in both our personal and professional lives (67–69). Furthermore, research has shown that those with a higher level of education are more inclined to use smart technology (70, 71). According to this study and others, smart technology solutions have been developed and tested to increase medication adherence and disease monitoring across a wide range of patient demographics (72–75). These solutions are defined by

the use of technology, mostly smartphones, tablets, and computers, to remotely monitor and train patients in order to increase their adherence and monitoring (75, 76). The low cost of these systems, as well as the use of existing technology and ease of use, are all benefits of employing them (55, 77, 78).

Conclusion

Individuals with higher education levels and SES are less prone to AF and more likely to use smart devices. As a result, AF in these individuals would be more likely to be identified and receive prompt treatment, avoiding all the challenges brought on by silent AF. Higher levels of education are also associated with a reduced incidence of AF, probably due to being more informed, being knowledgeable, and healthy lifestyle acceptance. If more people are made aware of the advantages of utilizing smart devices for AF detection, more people will do so, increasing the possibility that AF will be detected early and preventing all of the fatalities and morbidities related to stroke.

Declaration of interest

The author has reported that she has no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

References

- Platonov PG, Corino VD. A clinical perspective on atrial fibrillation. Atrial Fibrillation from an Engineering Perspective 2018: 1–24. https://doi.org/10.1007/978-3-319-68515-1_1
- Sörnmo L, editor. Atrial Fibrillation from an Engineering Perspective. Springer; 2018 May 15. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-68515-1>
- Kaplan GA, Keil JE. Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of the literature. *Circulation* 1993 Oct; 88(4 Pt 1): 1973–98. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.88.4.1973>
- Winkleby MA, Jatulis DE, Frank E, Fortmann SP. Socioeconomic status and health: how education, income, and occupation contribute to risk factors for cardiovascular disease. *Am J Public Health* 1992 Jun; 82(6): 816–20. <https://doi.org/10.2105/AJPH.82.6.816>
- Kilander L, Berglund L, Boberg M, et al. Education, lifestyle factors and mortality from cardiovascular disease and cancer. A 25-year follow-up of Swedish 50-year-old men. *Int J Epidemiol* 2001 Oct; 30(5): 1119–26. <https://doi.org/10.1093/ije/30.5.1119>
- Luepker RV, Murray DM, Jacobs DR Jr, et al. Community education for cardiovascular disease prevention: risk factor changes in the Minnesota Heart Health Program. *Am J Public Health* 1994 Sep; 84(9): 1383–93. <https://doi.org/10.2105/AJPH.84.9.1383>
- Perlini S, Belluzzi F, Salinaro F, Musc F. Atrial Fibrillation and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. Atrial Fibrillation – Mechanisms and Treatment. 2013 Feb 27. <https://doi.org/10.5772/53917>
- Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. Hypertension and Atrial Fibrillation: Doubts and Certainties From Basic and Clinical Studies. *Circ Res* 2018 Jan 19; 122(2): 352–368. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311402>
- Mairesse GH, Moran P, Van Gelder IC, et al; ESC Scientific Document Group. Screening for atrial fibrillation: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE). *Europace* 2017 Oct 1; 19(10): 1589–1623. <https://doi.org/10.1093/eurpace/eux177>
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Wytyczne ESC dotyczące leczenia migotania przedsionków w 2016 roku, opracowane we współpracy z EACTS [2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS]. *Kardiologia Polska* 2016; 74(12): 1359–1469. Polish. <https://doi.org/10.5603/KP.2016.0172>
- Stergiou GS, Karpettas N, Protogerou A, et al. Diagnostic accuracy of a home blood pressure monitor to detect atrial fibrillation. *J Hum Hypertens* 2009 Oct; 23(10): 654–8. <https://doi.org/10.1038/jhh.2009.5>
- Sörnmo L, Stridh M, Husser D, Bollmann A, Olsson SB. Analysis of atrial fibrillation: from electrocardiogram signal processing to clinical management. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2009 Jan 28; 367(1887): 235–53. <https://doi.org/10.1098/rsta.2008.0162>
- Brasier N, Raichle CJ, Dörr M, et al. Detection of atrial fibrillation with a smartphone camera: first prospective, international, two-centre, clinical validation study (DETECT AF PRO). *Europace* 2019 Jan 1; 21(1): 41–47. <https://doi.org/10.1093/eurpace/euy176>
- McMANUS DD, Chong JW, Soni A, et al. PULSE-SMART: Pulse-Based Arrhythmia Discrimination Using a Novel Smartphone Application. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016 Jan; 27(1): 51–7. <https://doi.org/10.1111/jce.12842>
- Zulkifly H, Lip GYH, Lane DA. Epidemiology of atrial fibrillation. *Int J Clin Pract* 2018 Mar; 72(3): e13070. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13070>
- Waks JW, Josephson ME. Mechanisms of Atrial Fibrillation – Re-entry, Rotors and Reality. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2014 Aug; 3(2): 90–100. <https://doi.org/10.1542/aer.2014.3.2.90>
- Lian J, Wang L, Muessig D. A simple method to detect atrial fibrillation using RR intervals. *Am J Cardiol* 2011 May 15; 107(10): 1494–7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.01.028>
- Oster J, Clifford GD. Impact of the presence of noise on RR interval-based atrial fibrillation detection. *Journal of electrocardiology* 2015 Nov 1; 48(6): 947–51. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2015.08.013>
- Corino VD, Sandberg F, Mainardi LT, Sörnmo L. An atrioventricular node model for analysis of the ventricular response during atrial fibrillation. *IEEE transactions on biomedical engineering* 2011 Aug 25; 58(12): 3386–95. <https://doi.org/10.1109/TBME.2011.2166262>
- Czick ME, Shapter CL, Silverman DI. Atrial fibrillation: the science behind its defiance. *Aging Dis.* 2016 Oct 1; 7(5): 635–656. <https://doi.org/10.14336/AD.2016.0211>
- McCabe PJ, Barton DL, DeVon HA. Older adults at risk for atrial fibrillation lack knowledge and confidence to seek treatment for signs and symptoms. *SAGE open nursing* 2017 Aug; 3: 2377960817720324. <https://doi.org/10.1177/2377960817720324>
- Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart* 2019 Dec 1; 105(24): 1860–7. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314267>
- Benezet-Mazuecos J, García-Talavera CS, Rubio JM. Smart devices for a smart detection of atrial fibrillation. *J Thorac Dis* 2018 Nov; 10(Suppl 33): S3824–S3827. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.08.138>
- Mairesse GH, Moran P, Van Gelder IC, et al; ESC Scientific Document Group. Screening for atrial fibrillation: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE). *Europace* 2017 Oct 1; 19(10): 1589–1623. <https://doi.org/10.1093/eurpace/eux177>
- Jones NR, Taylor CJ, Hobbs FDR, Bowman L, Casadei B. Screening for atrial fibrillation: a call for evidence. *Eur Heart J* 2020 Mar 7; 41(10): 1075–1085. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz834>
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016 Nov; 50(5): e1–e88. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw313>
- Lisica L, Jurišić Z. Prevalence and Detection Methods for Atrial Fibrillation in Patients Hospitalized due to Ischemic Stroke and Its Impact on Clinical Patient Outcomes. *Kardiologia Croatica* 2022; 17(11–12): 371–9. <https://doi.org/10.15836/ccar2022.371>
- Migdady I, Russman A, Buletko AB. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review. *Semin Neurol* 2021 Aug; 41(4): 348–364. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1726332>
- Reiffel JA. Atrial fibrillation and stroke: epidemiology. *Am J Med* 2014 Apr; 127(4): e15–6. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.06.002>
- Lip GY, Lim HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet Neurol* 2007 Nov; 6(11): 981–93. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70264-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70264-8)
- Lakshminarayanan K, Solid CA, Collins AJ, et al. Atrial Fibrillation and Stroke in the General Medicare Population: a 10-year perspective (1992 to 2002). *Stroke* 2006 Aug; 37(8): 1969–74. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000230607.07928.17>
- Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005 Jun; 36(6): 1115–9. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a>
- Eckstein J, Mutke M. Smart mobile devices in health care-smart enough to detect atrial fibrillation? *J Thorac Dis* 2018 Sep; 10(Suppl 26): S3227–S3228. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.08.21>
- Guo Y, Wang H, Zhang H, et al; MAFA II Investigators. Mobile Photoplethysmographic Technology to Detect Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2019 Nov 12; 74(19): 2365–2375. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.019>

35. Sijerčić A, Tahirović E. Photoplethysmography-Based Smart Devices for Detection of Atrial Fibrillation. *Tex Heart Inst J* 2022 Sep 1; 49(5): e217564. <https://doi.org/10.14503/THIJ-21-7564>
36. Yetisen AK, Martínez-Hurtado JL, Ünal B, et al. Wearables in Medicine. *Adv Mater*. 2018 Jun 11; 30(33): e1706910. <https://doi.org/10.1002/adma.201706910>
37. Dias D, Paulo Silva Cunha J. Wearable Health Devices-Vital Sign Monitoring, Systems and Technologies. *Sensors (Basel)* 2018 Jul 25; 18(8): 2414. <https://doi.org/10.3390/s18082414>
38. Dobrev D, Potpara TS. Smart device-based detection of atrial fibrillation: Opportunities and challenges in the emerging world of digital health. *Int J Cardiol* 2020 Mar 1; 302: 108–109. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.12.023>
39. Reeder B, David A. Health at hand: A systematic review of smart watch uses for health and wellness. *J Biomed Inform*. 2016 Oct; 63: 269–276. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2016.09.001>
40. Carpenter A, Frontera A. Smart-watches: a potential challenger to the implantable loop recorder? *Europace* 2016 Jun; 18(6): 791–3. <https://doi.org/10.1093/europace/euv427>
41. Krivoshei L, Weber S, Burkard T, et al. Smart detection of atrial fibrillation. *Europace* 2017 May 1; 19(5): 753–757. <https://doi.org/10.1093/europace/euw125>
42. Dörr M, Nohturfft V, Brasier N, et al. The WATCH AF Trial: Smart-WATCHes for Detection of Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2019 Feb; 5(2): 199–208. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.10.006>
43. Sijerčić A, Tahirović E. Smart devices for detection of atrial fibrillation-literature review. *Int J Innov Sci Res Technol* 2020; 5. <https://bit.ly/2XQgsYV>
44. Ip JE. Wearable Devices for Cardiac Rhythm Diagnosis and Management. *JAMA* 2019 Jan 29; 321(4): 337–338. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20437>
45. Kargoli F, Shulman E, Agaard P, et al. Socioeconomic Status as a Predictor of Mortality in Patients Admitted With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2017 May 1; 119(9): 1378–1381. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.01.041>
46. Mou L, Norby FL, Chen LY, et al. Lifetime Risk of Atrial Fibrillation by Race and Socioeconomic Status: ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018 Jul; 11(7): e006350. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.118.006350>
47. Wodschow K, Bihmann K, Larsen ML, et al. Geographical variation and clustering are found in atrial fibrillation beyond socioeconomic differences: a Danish cohort study, 1987–2015. *Int J Health Geogr* 2021 Mar 1; 20(1): 11. <https://doi.org/10.1186/s12942-021-00264-2>
48. Lunde ED, Joensen AM, Lundbye-Christensen S, et al. Socioeconomic position and risk of atrial fibrillation: a nationwide Danish cohort study. *J Epidemiol Community Health* 2020 Jan; 74(1): 7–13. <https://doi.org/10.1136/jech-2019-212720>
49. Essien UR, Kornej J, Johnson AE, et al. Social determinants of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2021 Nov; 18(11): 763–773. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00561-0>
50. Reddick CG, Enriquez R, Harris RJ, Sharma B. Determinants of broadband access and affordability: An analysis of a community survey on the digital divide. *Cities* 2020 Nov; 106: 102904. <https://doi.org/10.1016/j.cities.2020.102904>
51. Farquhar JW, Maccoby N, Wood PD, Alexander JK, Breitrose H, Brown BW Jr, et al. Community education for cardiovascular health. *Lancet* 1977 Jun 4; 1(8023): 1192–5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(77\)92727-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(77)92727-1)
52. Hajar R. Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. *Heart Views* 2017 Jul-Sep; 18(3): 109–114. https://doi.org/10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_106_17
53. Whelton SP, McEvoy JW, Shaw L, et al. Association of Normal Systolic Blood Pressure Level With Cardiovascular Disease in the Absence of Risk Factors. *JAMA Cardiol* 2020 Sep 1; 5(9): 1011–1018. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1731>
54. Li Y, Schoufour J, Wang DD, et al. Healthy lifestyle and life expectancy free of cancer, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2020 Jan 8; 368: l6669. <https://doi.org/10.1136/bmj.l6669>
55. Treskes RW, Van der Velde ET, Schoones JW, Schali MJ. Implementation of smart technology to improve medication adherence in patients with cardiovascular disease: is it effective? *Expert Rev Med Devices* 2018 Feb; 15(2): 119–126. <https://doi.org/10.1080/17434440.2018.1421456>
56. Yang W, Chen X, Li Y, Guo S, Wang Z, Yu X. Advances in pharmacological activities of terpenoids. *Natural Product Communications* 2020 Mar; 15(3): 1934578X20903555. <https://doi.org/10.1177/1934578X20903555>
57. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ* 2017 Nov 28; 359: j5058. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5058>
58. Saraiva JFK. Stroke Prevention with Oral Anticoagulants: Summary of the Evidence and Efficacy Measures as an Aid to Treatment Choices. *Cardiol Ther* 2018 Jun; 7(1): 15–24. <https://doi.org/10.1007/s40119-018-0106-1>
59. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012 Jul; 33(13): 1635–701. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs092>
60. Koniecznyńska M, Bijak P, Malinowski KP, Undas A. Knowledge about atrial fibrillation and anticoagulation affects the risk of clinical outcomes. *Thromb Res* 2022 May; 213: 105–112. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.03.011>
61. Danchin N, Steg G, Mahé I, et al. Comparative non-persistence in the first year of treatment with oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A French comprehensive nationwide study. *Arch Cardiovasc Dis* 2022 Nov; 115(11): 571–577. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2022.06.006>
62. Pandya EY, Bajorek B. Factors Affecting Patients' Perception On, and Adherence To, Anticoagulant Therapy: Anticipating the Role of Direct Oral Anticoagulants. *Patient* 2017 Apr; 10(2): 163–185. <https://doi.org/10.1007/s40271-016-0180-1>
63. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006 Jul 1; 333(7557): 15. <https://doi.org/10.1136/bmj.38875.675486.55>
64. Dunbar-Jacob J, Bohachick P, Mortimer MK, et al. Medication adherence in persons with cardiovascular disease. *J Cardiovasc Nurs* 2003 Jul-Aug; 18(3): 209–18. <https://doi.org/10.1097/00005082-200307000-00006>
65. Ferdinand KC, Yadav K, Nasser SA, et al. Disparities in hypertension and cardiovascular disease in blacks: The critical role of medication adherence. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2017 Oct; 19(10): 1015–1024. <https://doi.org/10.1111/jch.13089>
66. Ferdinand KC, Senatore FF, Clayton-Jeter H, Cryer DR, Lewin JC, Nasser SA, et al. Improving Medication Adherence in Cardiometabolic Disease: Practical and Regulatory Implications. *J Am Coll Cardiol* 2017 Jan 31; 69(4): 437–451. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.034>
67. Babič F, Gašpar V. Mobile technologies education based on smart laboratory models. In 2017 15th International Conference on Emerging eLearning Technologies and Applications (ICETA) 2017 Oct 26 (pp. 1–6). IEEE <https://doi.org/10.1109/ICETA.2017.8102464>
68. Sun J, Liu Y. Using Smart Bracelets to Assess Heart Rate Among Students During Physical Education Lessons: Feasibility, Reliability, and Validity Study. *JMIR Mhealth Uhealth* 2020 Aug 5; 8(8): e17699. <https://doi.org/10.2196/17699>
69. Kim BY, Lee J. Smart Devices for Older Adults Managing Chronic Disease: A Scoping Review. *JMIR Mhealth Uhealth* 2017 May 23; 5(5): e69. <https://doi.org/10.2196/mhealth.7141>
70. Özbek V, Alnaciğ Ü, Koc F, Akkılıç ME, Kaş E. The impact of personality on technology acceptance: A study on smart phone users. *Procedia-Social and Behavioral Sciences* 2014 Sep 15; 150: 541–51. <https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2014.09.073>
71. Shin J, Park Y, Lee D. Who will be smart home users? An analysis of adoption and diffusion of smart homes. *Technological Forecasting and Social Change* 2018 Sep 1; 134: 246–53. <https://doi.org/10.1016/j.techfore.2018.06.029>
72. Treskes RW, van der Velde ET, Barendse R, Bruining N. Mobile health in cardiology: a review of currently available medical apps and equipment for remote monitoring. *Expert Rev Med Devices* 2016 Sep; 13(9): 823–30. <https://doi.org/10.1080/17434440.2016.1218277>
73. Treskes RW, Van der Velde ET, Schoones JW, Schali MJ. Implementation of smart technology to improve medication adherence in patients with cardiovascular disease: is it effective? *Expert Rev Med Devices* 2018 Feb; 15(2): 119–126. <https://doi.org/10.1080/17434440.2018.1421456>
74. Aldeer M, Javanmard M, Martin RP. A review of medication adherence monitoring technologies. *App Sys Innov* 2018 May 6; 1(2): 14. <https://doi.org/10.3390/asi1020014>
75. Arnet I, Rothen JP, Hersberger KE. Validation of a Novel Electronic Device for Medication Adherence Monitoring of Ambulatory Patients. *Pharmacy (Basel)* 2019 Nov 20; 7(4): 155. <https://doi.org/10.3390/pharmacy7040155>
76. Checchi KD, Huybrechts KF, Avorn J, Kesselheim AS. Electronic medication packaging devices and medication adherence: a systematic review. *JAMA* 2014 Sep 24; 312(12): 1237–47. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.10059>
77. Griffiths F, Lindenmeyer A, Powell J, Lowe P, Thorogood M. Why are health care interventions delivered over the internet? A systematic review of the published literature. *J Med Internet Res* 2006 Jun 23; 8(2): e10. <https://doi.org/10.2196/jmir.8.2.e10>
78. Ahmed G. Management of artificial intelligence enabled smart wearable devices for early diagnosis and continuous monitoring of CVDs. *Int J of Innov Tech and Expl Eng* 2019; 9(1): 1211–5. <https://doi.org/10.35940/ijitee.L3108.119119>

Oral factor Xa inhibitors for stroke prevention in patients with device-detected atrial fibrillation – Recent evidence from the NOAH-AFNET 6 and ARTESiA trials

Alexander P. Benz^{1,2}, William F. McIntyre¹

¹Population Health Research Institute, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada, ²Department of Cardiology, University Medical Center Mainz, Johannes Gutenberg-University, Mainz, Germany



Szerkesztői videó-összefoglaló

Correspondence:
Dr. Alexander P. Benz, E-mail: alexander.benz@phri.ca

Device-detected atrial fibrillation (AF), also known as atrial high rate episodes, is a frequent finding in patients with a cardiac implantable electronic device such as a pacemaker, or an implantable cardioverter-defibrillator or loop recorder. First described about two decades ago (1), there is now a considerable body of evidence that consistently shows an association of atrial high-rate episodes lasting 5–6 minutes or longer with an increased risk of ischemic stroke or systemic embolism, in the absence of a diagnosis of clinical AF (detected by surface ECG) (1–3). In 2023, two major randomized clinical trials that investigated the efficacy and safety of oral anticoagulation for stroke prevention in this population were completed and published. Here, we provide a brief overview of three key clinical investigations that were conducted over the last 20 years.

Between 2004 and 2009, the Asymptomatic Atrial Fibrillation and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial (ASSERT) Investigators enrolled 2,580 patients aged 65 years or older, with hypertension and who had recently undergone implantation of a dual-chamber pacemaker or defibrillator (3). The mean age of the study participants was 76 years, 42% were female, and 7% had had a prior stroke. At baseline, a total of 62% of participants were treated with aspirin. At 3 months following enrollment, a total of 261 patients (10.1%) had at least one episode of device-detected AF. During a mean follow-up of 2.5 years, participants with device-detected AF, compared to participants without device-detected AF, had a higher risk of ischemic stroke or systemic embolism (1.7% vs. 0.7% per year, hazard ratio [HR] 2.49, 95% confidence interval [CI] 1.28–4.85). There was a gradual increase in absolute risk according to the presence of additional risk factors; in patients

with device-detected AF, the risk of ischemic stroke or systemic embolism varied from 0.6% per year in those with a CHADS₂ score of 1, to 3.8% per year in those with a CHADS₂ score >2. Device-detected AF was associated with a higher likelihood of developing clinical AF documented on a surface ECG, but was not associated with myocardial infarction or cardiovascular death. A post hoc analysis including 893 ASSERT participants with device-detected AF over the full duration of follow-up showed that device-detected AF was typically short in duration, with the longest episode lasting between 6 minutes and 6 hours in more than half of cases (52%) (4). Moreover, progression of device-detected AF to episodes >24 hours or to clinical AF was associated with an increased risk for hospitalization for heart failure (5). In summary, device-detected AF is typically short-lasting, asymptomatic, and associated with an increased risk of ischemic stroke or systemic embolism. However, both the absolute and relative risks for thrombotic events are markedly lower than those observed in patients with a diagnosis of clinical AF documented on a surface ECG (6, 7). In clinical AF, treatment with a vitamin K antagonist or an oral thrombin or factor Xa inhibitor effectively reduces stroke. Until recently, however, the effects of oral anticoagulation in patients with device-detected AF were uncertain (8).

Between 2016 and 2022, the Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial High Rate Episodes (NOAH)-AFNET 6 Investigators enrolled patients aged 65 years or older, with at least one episode of device-detected AF lasting 6 minutes or longer, and at least one additional stroke risk factor. Study participants were randomized to the oral factor Xa inhibitor edoxaban, or control (9). Patients randomized to control either received an inactive placebo, or, aspirin if

there was a clinical indication for its use (e.g., coronary artery disease). The main analysis included 2,536 patients (mean age 78 years, 37% female, and 10% with a prior stroke or transient ischemic attack). The median duration of device-detected AF episodes prior to enrollment was 2.8 hours. A total of 54% of participants randomized to control had an indication for and were thus treated with aspirin. During a median follow-up of 21 months, edoxaban did not reduce the primary efficacy outcome of a composite of cardiovascular death, stroke or embolic events including systemic embolism, myocardial infarction and pulmonary embolism (3.2% vs. 4.0% per year, HR: 0.81, 95% CI: 0.60–1.08). Edoxaban increased major bleeding (2.1% vs. 1.0% per year, HR: 2.10, 95% CI: 1.30–3.38). The trial was not sufficiently powered to assess the effect of the study intervention on stroke or systemic embolism (1.0% vs. 1.5% per year, HR: 0.65, 95% CI: 0.39–1.07).

Between 2015 and 2021, the Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolism in Patients with Device-Detected Subclinical Atrial Fibrillation (ARTESiA) Investigators enrolled a similar population of patients with at least one episode of device-detected AF lasting 6 minutes or longer (but no episode lasting longer than 24 hours), and additional risk factors. Study participants were randomized to the oral factor Xa inhibitor, apixaban, or aspirin (10). The main analysis included 4,012 participants (mean age 77 years, 36% female, and 9% with a history of stroke, systemic embolism or transient ischemic attack). The median duration of the longest episode of device-detected AF in the six months prior to enrollment was 1.5 hours. During a mean follow-up of 3.5 years, apixaban, as compared to aspirin, reduced the primary efficacy outcome of stroke of any cause or systemic embolism (0.8% vs. 1.2% per year, HR: 0.63, 95% CI: 0.45–0.88), at the cost of increased major bleeding (1.7% vs. 0.9% per year, HR: 1.80, 95% CI: 1.26–2.57). The reduction in disabling or fatal stroke (i.e., modified Rankin Scale score 3–6) was 49% (0.3% vs. 0.5% per year, HR: 0.51, 0.29–0.88). Fatal bleeding was very rare, and was numerically lower in patients randomized to apixaban (0.1% vs. 0.2% per year, HR: 0.70, 95% CI: 0.31–1.57).

A study-level meta-analysis of the NOAH-AFNET 6 and ARTESiA trials showed that the results of the two trials are entirely consistent (11). This meta-analysis showed that oral anticoagulation with edoxaban or apixaban, as compared to control/aspirin, reduced stroke or systemic embolism by 35% (relative risk [RR]: 0.65, 95% CI: 0.49–0.86). The reduction in ischemic stroke with oral anticoagulation was 32% (RR: 0.68, 95% CI: 0.50–0.92), and oral anticoagulation also modestly reduced the primary composite efficacy outcome of the NOAH-AFNET 6 trial which included cardiovascular death in addition to stroke and embolic events (RR: 0.85, 95% CI: 0.73–0.99). The meta-analysis further showed that there was a consistent increase in major bleeding with oral anticoagulation (RR: 1.62, 95% CI: 1.05–2.50). Thus, any apparent dif-

ference in the interpretation of the two trials is based on the choice of the primary study outcomes and (lack of) statistical power to assess for differences in clinical outcomes that are amenable to antithrombotic therapy (11). In summary, there is a clear association of device-detected AF with an increased risk of ischemic stroke or systemic embolism. Both the absolute and relative risks are lower than that associated with clinical AF documented on a surface ECG. A study-level meta-analysis from the recent NOAH-AFNET 6 and ARTESiA trials in patients with device-detected AF demonstrated a robust reduction in stroke or systemic embolism with treatment with an oral factor Xa inhibitor (edoxaban or apixaban), as compared to control/aspirin. This reduction came at the cost of more major bleeding. Additional analyses from both trials are underway to determine subgroups that are most likely to derive the largest benefit from either treatment strategy (12–14).

Disclosures

Dr. Benz reports lecture fees from Bristol-Myers Squibb and AstraZeneca, and participation in an educational program supported by Boston Scientific (“Fellowship Herzrhythmus”). Dr. McIntyre reports research support paid to his institution from AOP Pharma and honoraria from Trimed Therapeutics and Servier.

References

1. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MODe Selection Trial (MOST). *Circulation*. 2003; 107: 1614–9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000057981.70380.45>
2. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009; 2: 474–80. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.849638>
3. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012; 366: 120–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105575>
4. Van Gelder IC, Healey JS, Crijns H, et al. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur Heart J*. 2017; 38: 1339–1344. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx042>
5. Wong JA, Conen D, Van Gelder IC, et al. Progression of Device-Detected Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 2603–2611. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.519>
6. Wolf PA, Abbott RD and Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991; 22: 983–8. <https://doi.org/10.1161/01.str.22.8.983>
7. Friberg L, Rosenqvist M and Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1500–10. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr488>
8. Vámos M, Kupó P, Miklós M, et al. Subclinical atrial fibrillation and anticoagulant therapy: What do we know in 2022? *Cardiologia Hungarica*. 2022; 52: 234–238. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2022.52.3.234>
9. Kirchhof P, Toennis T, Goette A, et al. Anticoagulation with Edoxaban in Patients with Atrial High-Rate Episodes. *N Engl J Med*. 2023; 389: 1167–1179. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303062>
10. Healey JS, Lopes RD, Granger CB, et al. Apixaban for Stroke Prevention in Subclinical Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2024; 390: 107–117. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310234>
11. McIntyre WF, Benz AP, Becher N, et al. Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients With Device-Detected Atrial Fibrillation: A Study-Level Meta-Analysis of the NOAH-AFNET 6 and ARTESiA Trials. *Circulation*. 2024; 149: 981–988. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067512>
12. Becher N, Toennis T, Bertaglia E, et al. Anticoagulation with edoxaban in patients with long atrial high-rate episodes ≥24 h. *Eur Heart J*. 2024; 45: 837–849. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad771>
13. McIntyre WF. Risk of stroke or systemic embolism according to baseline frequency and duration of subclinical atrial fibrillation: Insights from the ARTESiA trial. Abstract presented at the EHRA 2024 Congress. Europeace. 2024.
14. McIntyre WF, Benz AP, Togaja N, et al. Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients with Device-Detected Atrial Fibrillation: Assessing Net Clinical Benefit. *European Heart Journal Supplements*. 2024: Accepted article in press.

Az orális antikoagulánsok alkalmazásának 10 éves trendjei pitvarfibrilláció miatt katéterablációra kerülő betegeknek

Kazareczki Letícia, Sággy László, Pap Róbert,
Nemes Attila, Szili-Török Tamás, Vámos Máté



Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Centrum, Szeged

Szerzői videó-összefoglaló

Levelezési cím:

Dr. med. habil. Vámos Máté PhD, Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Centrum,
Elektrofiziológiai Részleg, 6725 Szeged, Semmelweis u. 8., e-mail: vamos.mate@gmail.com

Háttér: A pitvarfibrilláció (PF) miatt végzett pulmonálisvéna-izoláció (PVI) emelkedett trombembóliás rizikóval jár. A direkt orális antikoagulánsok (DOAK-ok) megjelenése jelentősen átalakította a perioperatív véralvadásgátlásra vonatkozó ajánlásokat. Vizsgálatunkban az antikoagulánsok megválasztásának időbeli trendjeit elemeztük katéterablációra felvett betegek körében.

Módszerek: 2010-ben, 2015-ben és 2020-ban centrumunkban PF miatt katéterablációban részesülő betegek adatait elemeztük. A betegek demográfiai adatai mellett a trombembóliás és vérzéses rizikóra, valamint a véralvadásgátló-kezelésre vonatkozó információkat gyűjtöttük és hasonlítottuk össze.

Eredmények: 2010-ben 55, 2015-ben 146, 2020-ban pedig 166 betegnél végeztünk PF miatt katéterablációt (átlagélekor 62 ± 11 év; férfi 54,7%). Az ablációra kerülő betegek életkora 2015-ben szignifikánsan magasabbnak bizonyult 2010-hez képest, ezt követően azonban nem emelkedett. Mind a nem figyelembevétele nélkül kalkulált CHA₂DS₂-VA score ($1,6 \pm 1,3 \rightarrow 2,3 \pm 1,3 \rightarrow 2,6 \pm 1,5$), mind a HAS-BLED score ($0,53 \pm 0,7 \rightarrow 0,77 \pm 0,8 \rightarrow 1,06 \pm 1,0$) folyamatosan nőtt az évek előrehaladtával.

2010-ben a kórházi felvételnél a betegek 78,2%-a részesült K-vitamin-antagonista (VKA) kezelésben, 5,5% LMWH-t kapott, 16,4%-a pedig nem volt antikoagulálva. 2015-ben a VKA-arány 66,4%-ra mérséklődött, 24,7%-ban megjelentek a DOAK-ok, 3,4% továbbra is LMWH-t kapott, a betegek 5,5%-a továbbra sem részesült kezelésben. 2020-ra 65,1%-kal a DOAK-ok váltak a vezető antikoagulánsokká, a VKA-k aránya 28,9%-ra csökkent, LMWH 1,2%-ban, antikoaguláció nélküli beteg 4,8%-ban fordult elő.

Konklúzió: Bár az elmúlt 10 évben az ajánlások alapján elsőként választandó DOAK-ok váltak a leggyakrabban alkalmazott véralvadásgátló készítményekké intézményünkben pitvarfibrilláció miatt katéterablációra kerülő betegek körében, a páciensek közel egyharmada 2020-ban még VKA-kezelésben részesült. A trombembóliás/vérzéses rizikó folyamatosan emelkedő tendenciája a PVI indikációs körének kibővülését jelezi.

Kulcsszavak: pitvarfibrilláció, antikoaguláns-kezelés, véralvadásgátlás, katéterabláció, pulmonálisvéna-izoláció

10 years trends in use of oral anticoagulants in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation

Background: Pulmonary vein isolation (PVI) for atrial fibrillation (AF) is associated with an increased risk of thromboembolism. The appearance of direct oral anticoagulants (DOACs) has significantly altered the recommendations for perioperative anticoagulation. In our study, we analyzed the current trends in anticoagulant choice among patients referred for catheter ablation.

Methods: Data from consecutive patients undergoing catheter ablation for AF at our center in 2010, 2015, and 2020 were analyzed. In addition to patient demographics, thromboembolic and bleeding risk factors and information on anticoagulation therapy were collected and compared.

Results: In 2010 55, in 2015 146, and in 2020 166 patients were admitted for catheter ablation of AF (mean age 62 ± 11 years; male 54.7%). The mean age of patients undergoing ablation increased significantly in 2015 compared to 2010, but thereafter did not change. Both the CHA₂DS₂-VA score calculated without sex category ($1.6 \pm 1.3 \rightarrow 2.3 \pm 1.3 \rightarrow 2.6 \pm 1.5$) and the HAS-BLED score ($0.53 \pm 0.7 \rightarrow 0.77 \pm 0.8 \rightarrow 1.06 \pm 1.0$) increased continuously with the time. At admission in 2010, 78.2% of patients were taking vitamin K antagonist (VKA), 5.5% were on LMWH and 16.4% were not anticoagulated. In 2015, the VKA rate decreased to 66.4%, 24.7% had DOACs, 3.4% were still on LMWH and 5.5% were still not treated. By 2020, DOACs became the leading anticoagulants with 65.1%, VKAs decreased to 28.9%, LMWH was prescribed in 1.2%, and in 4.8% patients were referred without anticoagulation.

Conclusion: Although the DOACs have become the first-line therapy in the last 10 years in patients undergoing catheter ablation at our clinic, nearly one third of patients still received VKA treatment in 2020. A continuous trend for increasing thromboembolic and bleeding risk indicates the expansion of the indication for PVI.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulation, catheter ablation, pulmonary vein isolation

Az orális antikoagulánsok alkalmazásának 10 éves trendjei pitvarfibrilláció miatt katéterablációra kerülő betegeknél

Kazareczki Leticia, Sághy László, Pap Róbert, Nemes Attila, Seili-Török Tamás, Vámos Máté

Vizsgálati populáció:

- 2010-ben, 2015-ben, 2020-ban PF miatt katéterablációra felvett betegek.

Vizsgált paraméterek:

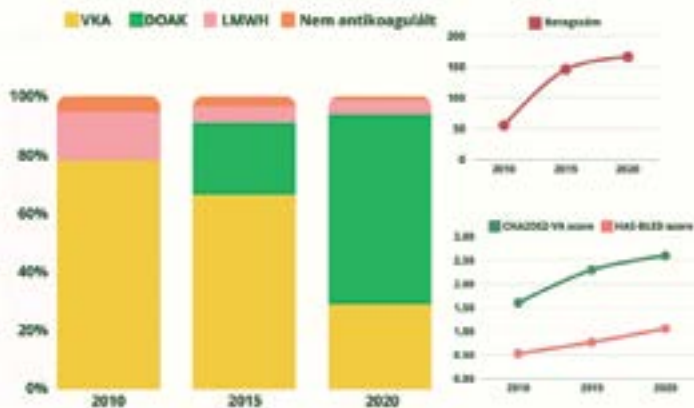
- Demográfiai adatok
- Thromboembóliás rizikó paraméterek
- Vértézéses rizikó paraméterek
- Felvételi és távozási antikoaguláció típusa és dózisa

367 beteg

Férfi nem



Átlag életkor



Konklúzió: A pitvarfibrilláció miatt katéterablációra kerülő betegek évenkénti száma az elmúlt 10 évben megemelkedett. A kezelésben részesülő betegek thromboembóliás és vérzéses rizikófaktorai is folyamatosan emelkedő tendenciát mutattak. Bár a DOAK-ok használatának gyakorisága folyamatosan emelkedést mutatott a vizsgált időtartama alatt, alkalmazásuk továbbra is elmarad a nemzetközi gyakorlattól.

GRAFIKAI ABSZTRAKT – GRAPHICAL ABSTRACT

Bevezetés

A pitvarfibrilláció (PF) mint a leggyakoribb tartós szívritmuszavar, a stroke, a demencia, a szívelégtelenség és a korai halálozás emelkedett rizikójával jár, így jelentős megterhelést jelent az idősödő európai populációk egészségügyi rendszereire (1). 2017-ben világszerte összesen 3,046 millió új pitvarfibrillációs esetet regisztráltak, a becsült prevalencia (403/egymillió lakos) 31%-kal magasabb volt, mint az 1997-es előfordulási arány (2). Európában a pitvarfibrilláció a felnőttek 1,5-2%-át érinti, és 2060-ra várhatóan 9,5%-ra emelkedik a 65 év felettiek körében (1).

Bár a ritmuszavar sokszor tünetmentes formában van jelen, tünetként palpitáció, dyspnoe, a fizikai terhelhetőség csökkenése vagy akár mellkasi diszkomfortérzés is megjelenhet. A PF legfontosabb szövődményei közül kiemelendő az azzal járó emelkedett trombembóliás rizikó, amely – megfelelő prevenció hiányában – a stroke előfordulásának sokszorosára való emelkedését hordozza. A PF további következményei lehet a bal kamra diszfunkciója, a kognitív hanyatlás, a depresszió, az életminőség folyamatos romlása és a hospitalizációk számának növekedése (3).

A PF-ben szenvedő betegek ellátása során – az Európai Kardiológus Társaság (ESC) aktuális ajánlása szerint (3) – az ún. ABC megközelítési stratégia javasolt:

- A: antikoagulálás;
- B: a tünetek csökkentése;
- C: a társbetegségek/rizikófaktorok felismerése és megfelelő kezelése.

A tünetek megszüntetését célzó terápiák során az egyik legfontosabb cél a sinusritmus visszaállítása, amelyre gyógyszeres és intervenciós lehetőségek állnak rendelkezésre. Bár a tökéletes – sejt- vagy molekulaszintű – oki kezeléstől még messze vagyunk, a különböző transzkatódéteres technikák jelentik ma a pitvarfibrilláció leghatékonyabb kezelését, különösen paroxysmalis stádiumban (4). Az abláció „gold standard”-jának jelenleg a pulmonális vénák kétoldali, cirkumferenciális ablációja (pulmonálisvéna-izoláció, PVI) tekinthető (5, 6). A v. femoralis behatolás útján, transseptális punkcióból végzett, komplex bal pitvari beavatkozás a PF kapcsán már eleve emelkedett stroke-rizikó további emelkedésével jár. Emiatt az abláció előtt, közben és utána is nélkülözhetetlen a folyamatos, terápiás véralvadástgátló-terápia (3, 7).

A korábban széles körben alkalmazott K-vitamin-antagonisták használatát a 2010-es évektől fokozatosan elkezdték felváltani a direkt típusú orális véralvadástgátlók (DOAK-ok). Ezen hatóanyagok, a nagy randomizált mérföldkövizsgálatokban hatékonyabbnak bizonyultak a stroke megelőzésében, összehasonlítva warfarinnal, valamint alacsonyabb intrakraniális vérzéses és mortalitási kockázattal is jártak (8). A hatóanyagtípustól függően X-es faktor vagy direkt trombin-gátló mechanizmussal működő gyógyszerek használatát már az ESC 2016-os PF-ajánlása (9) is első vonalban ajánlotta (I. osztályú ajánlás, A evidenciaszint), majd ezt a javaslatot a 2020-as guideline is megerősítette (I. osztályú ajánlás, A evidenciaszint) (3).

Jelen vizsgálatunkban a pitvarfibrilláció miatt katéterab-

láció céljából kórházba felvett betegek antikoagulálási stratégiáiban bekövetkező változások felmérését tűztük ki célul, a fent említett nemzetközi irányelvek alakulásának és a nemzetközi trendeknek a függvényében.

Módszerek

Kutatásunkban a Szegedi Tudományegyetem Kardiológiai Centrumának Elektrofiziológiai Részlegén 2010-ben, 2015-ben és 2020-ban, pitvarfibrilláció miatt katéterablációban részesülő konsekutív betegek adatait elemeztük. Az adatgyűjtés retrospektív módon, a klinika elektronikus információs rendszerének segítségével zajlott, amelynek során a betegek demográfiai adatai mellett, a trombembóliás és vérzéses rizikóra vonatkozó paramétereiket, valamint a véralvadásgátló-kezelésükre vonatkozó részletes információkat (hatóanyag, dózizás) gyűjtöttük össze a kórházi felvétel és elbocsátás pillanatában. A betegek demográfiai adatain belül, a páciensek neme mellett az életkoruk, illetve a PF manifesztációját illetően a paroxysmalis vagy perzisztens forma fennállását gyűjtöttük ki. Dokumentáltuk a katéterabláció során elvégzett beavatkozás részleteit, azaz hogy primer vagy redo pulmonálisvéna-izolációra került sor, illetve hogy egyéb ablációs beavatkozást (pl. cavotricuspidalis isthmus ablációt) is végeztek-e.

Tekintettel arra, hogy újabb vizsgálati eredmények a női nemet nem tekintik a kockázati pontrendszer egyéb paramétereivel azonos súlyú rizikófaktorának, a trombembóliás rizikóstatuszt a tradicionális CHA₂DS₂-VASc score helyett az egyszerűsített CHA₂DS₂-VA pontrendszerrel jellemeztük (3, 10):

- **C:** Pangásos szívelégtelenség (1 pont)
- **H:** Hipertenzió vagy antihipertenzív terápia (1 pont)
- **A₂:** 75 év vagy afeletti életkor (2 pont)
- **D:** Diabetes mellitus (1 pont)
- **S₂:** Korábban lezajlott stroke, tranzienis iszkémiás attack vagy trombembólia (2 pont)
- **V:** Érbetegségek (angiográfiailag szignifikáns koszorúér-betegség, korábban lezajlott miokardiális infarktus, perifériás érbetegség vagy plakkok az aorta falán) (1 pont)
- **A:** 65–74 év közötti életkor (1 pont).

A vérzéses kockázat megítélését a HAS-BLED score rendszer segítségével végeztük:

- **H:** Nem kontrollált hipertenzió (1 pont)
- **A:** Csökkent vese- és/vagy májfunkció (1-1 pont)
- **S:** Korábban lezajlott iszkémiás vagy vérzéses stroke (1 pont)
- **B:** Anamnézisben vérzés vagy arra hajlamosító tényező (1 pont)
- **L:** Ingadozó INR (1 pont)
- **E:** 65 év feletti életkor vagy extrém fragilitás (1 pont)
- **D:** Vérzéshajlamot okozó gyógyszerek, drog- vagy túlzott alkoholfogyasztás (1-1-1 pont)

A vizsgálatot a Szegedi Tudományegyetem Intézményi Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (222/2019-SZTE), és megfelel a Helsinki Nyilatkozatban foglalt etikai irányelveknek.

A statisztikai összehasonlításokat az SPSS program (v25) segítségével végeztük. Kategorikus változók összehasonlítása során khi-négyzet-próbát használtunk. Folytonos változók esetében, kettős T-próbát és Mann–Whitney-féle U-tesztet alkalmaztunk normál, illetve nem normál eloszlás függvényében. A normál eloszlás meglétét Kolmogorov–Smirnov-tesztel ellenőriztük.

Eredmények

Vizsgálatunkba összesen 367 beteget vontunk be; 2010-ben 55, 2015-ben 146, 2020-ban pedig 166 beteg részesült pulmonálisvéna-izolációban intézményünkben. A betegek kiindulási klinikai jellemzőit az 1. táblázat szemlélteti. Az ablációra kerülő betegek körében az átlagéletkor tekintetében szignifikáns emelkedés volt megfigyelhető 2015-re, bár ezt követően további emelkedés nem volt. A nemek arányában nem volt érdemi változás nyomon követhető. A katéterabláció indikációja a betegek jelentős hányadában mindhárom vizsgálati évben paroxizmális jellegű pitvarfibrilláció volt, a redo beavatkozások aránya viszont csökkenő tendenciát mutatott.

A betegek trombembóliás és vérzéses rizikó-paramétereit a 2. táblázat mutatja. Mind a CHA₂DS₂-VA score-t, mind pedig a HAS-BLED score-t illetően folyamatos szignifikáns emelkedést figyelhattunk meg a betegek körében 2010 és 2020 között (1. és 2. ábra). A leggyakrabban előforduló rizikó-paraméter a magas vérnyomás, cukorbetegség és a hyperlipidaemia volt. A magas vérnyomás előfordulása a betegek körében 2010-ben 65,5% volt, míg 2020-ra ez már az ablációra kerülők 84,4%-át érintette. Említésre méltó a diabetes mellitusszal küzdő betegek prevalenciája is, a 2010-ben megfigyelt 10,9%-os előfordulás 2020-ra 21,7%-ra emelkedett.

A kórházi felvételtkor dokumentált antikoaguláns-kezelés hatóanyag és dózis szerinti megoszlását a vizsgálati években a 3. táblázat és a 3. ábra szemlélteti. 2010-ben a katéterablációban részesülő betegek 78,2%-a részesült K-vitamin-antagonista kezelésben, a fennmaradó betegek pedig vagy sc. LMWH-t kaptak, vagy véralvadásgátló készítményt egyáltalán nem szedtek.

2015-re a K-vitamin-antagonistát szedő betegek aránya 66,4%-ra csökkent, a betegek 24,7%-a pedig már DOAK-terápiában részesült (3. táblázat, 3. és 4. ábra). Ebben az évben, a leggyakrabban használt DOAK a rivaroxaban volt, a betegek 14,4%-a kapta ezt a hatóanyagot. 2010-hez képes a LMWH-terápiában részesülő betegek aránya 3,4%-ra, az antikoaguláns nem szedők aránya pedig 5,5%-ra csökkent.

2020-ra már a 2016-os európai kardiológiai ajánlás

1. TÁBLÁZAT. Kiindulási betegjellemzők

	2010 (n=55)	2015 (n=146)	2020 (n=166)	p-érték
Életkor, átlag $\pm$ SD (év)	57 $\pm$ 10	63 $\pm$ 10	63 $\pm$ 11	2010 vs. 2015: <0,01 2010 vs. 2020: <0,01 2015 vs. 2020: 0,17
Férfi nem (%)	29 (52,7%)	87 (59,6%)	85 (51,2%)	0,32
Perzisztens PF (%)	9 (16,4%)	47 (32,2%)	41 (24,7%)	0,07
Redo PVI	21 (38,2%)	53 (36,3%)	41 (24,7%)	2010 vs. 2015: 0,81 2010 vs. 2020: 0,05 2015 vs. 2020: 0,03
Egyéb kiegészítő abláció a beavatkozás során	16 (29,1%)	24 (16,4%)	38 (22,9%)	0,12

szerint elsőként választandó DOAK véralvadásgátlók váltak vezető antikoagulánsokká, a PVI-re felvett betegek 65,1%-a részesült DOAK-kezelésben (3. táblázat, 3. és 4. ábra). 30,1%-kal a leggyakrabban alkalmazott hatóanyaggá az apixaban vált, 22,3%-ban rivaroxaban, 8,4%-ban dabigatran, és 4,2%-ban edoxaban kaptak a betegek. A VKA-k alkalmazásának aránya 2020-ra 28,9%-ra csökkent. Ezek mellett az LMWH-t használó és nem antikoagulált betegek számában is további csökkenés volt megfigyelhető.

A hospitalizáció során 2010-ben a betegek 9,1%-át, 2015-ben 5,5%-át, 2020-ban pedig 4,8%-át érintette az antikoaguláns-terápia módosítása (5A–C ábra). Az érintett betegek többségét azok adták, akik korábban nem kaptak véralvadásgátló-kezelést. A 2015-ben egy VKA-kezelés mellett felvett betegnél sem történt DOAK-ra való átállítás a kórházi kezelés során, de ilyen jellegű terápiaváltást még 2020-ban is csak 48-ból 4 betegnél figyeltünk meg (5C ábra).

Megbeszélés

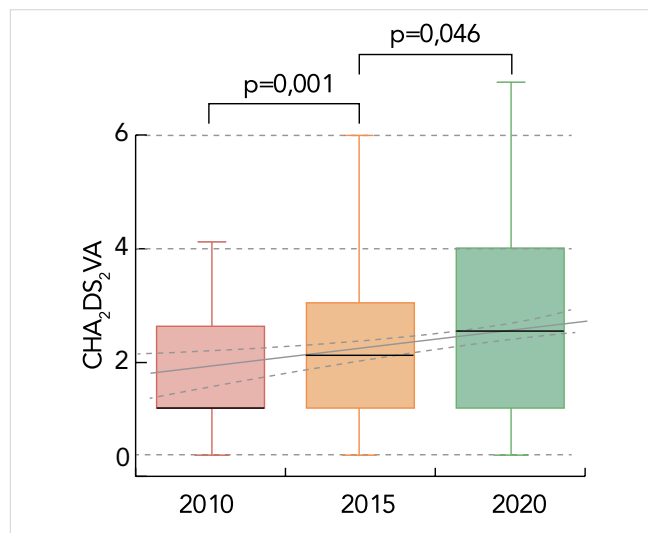
Főbb megállapítások

A 2010 és 2020 között végzett retrospektív, obszervációs tanulmányunk célja volt megjeleníteni, hogy milyen antikoagulálásban részesülnek a PVI-re kerülő betegek Magyarország egyik vezető, tercier kardiológiai központjában. Vizsgálatunkban, amely az első hazai keresztmetszeti tanulmány ebben a kérdéskörben, a trombembóliás/vérzéses rizikó folyamatosan emelkedő tendenciáját figyeltük meg az évek előrehaladtával a PVI elvégzése céljából felvett betegek körében. Bár 2020-ra az ajánlások alapján elsőként választandó DOAK-ok váltak a vezető antikoagulánsokká a vizsgált betegpopulációban, a betegek közel egyharmada még ekkor is VKA-kezelésben részesült.

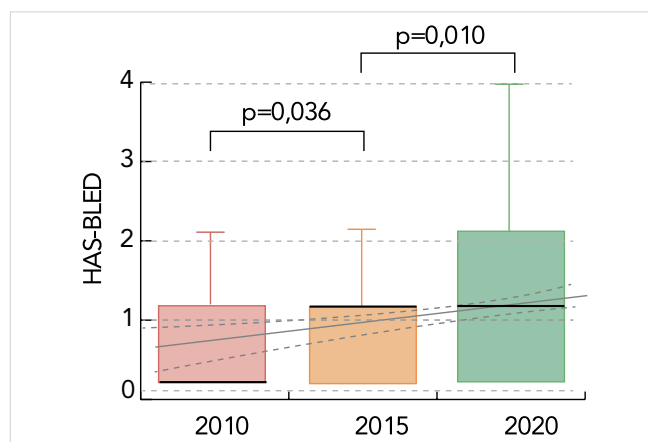
A trombembóliás és vérzéses rizikó becslése pitvarfibrilláció esetén

A pitvarfibrilláció tüneteinek megszüntetését, mindemellett a sinusritmus visszaállítását célzó gold standard intervenciós kezelés jelenleg a pulmonálisvéna-izoláció (5, 6). A bal pitvarban végzett, komplex

katéterablációs beavatkozás során a – ritmuszavar kapcsán már eleve fokozott – stroke-rizikó hatványozottan emelkedik, így a perioperatív időszakban minden beteg számára antikoaguláns-terápia javallott.



1. ÁBRA. A CHA₂DS₂-VA score alakulása 2010 és 2020 között pitvarfibrilláció miatt katéterablációra felvett betegek körében



2. ÁBRA. A HAS-BLED score alakulása 2010 és 2020 között pitvarfibrilláció miatt katéterablációra felvett betegek körében

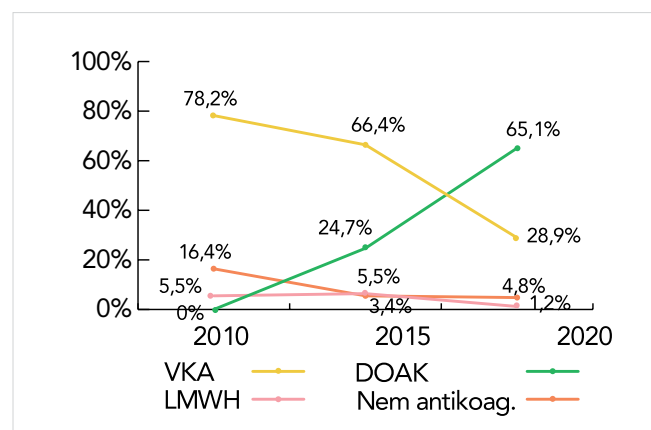
2. TÁBLÁZAT. A vérzéses és trombembóliás rizikót befolyásoló klinikai jellemzők felvételkor

	2010 (n=55)	2015 (n=146)	2020 (n=166)	p-érték
Trombembóliás rizikófaktorok				
Szívelégtelenség	6 (10,9%)	21 (14,4%)	30 (18,1%)	0,40
Magas vérnyomás betegség	36 (65,5%)	121 (82,9%)	140 (84,35%)	2010 vs. 2015: 0,01 2010 vs. 2020: <0,01 2015 vs. 2020: 0,73
Diabetes mellitus	6 (10,9%)	19 (13,0%)	36 (21,7%)	0,06
Stroke/TIA	2 (3,6%)	8 (5,5%)	13 (7,8%)	0,47
Vaszkuláris betegség	0 (0,0%)	16 (11,0%)	22 (13,3%)	2010 vs. 2015: 0,01 2010 vs. 2020: <0,01 2015 vs. 2020: 0,52
Hyperlipidaemia	17 (30,9%)	57 (39,0%)	59 (35,5%)	0,55
Dohányzás	3 (5,5%)	8 (5,5%)	6 (3,6%)	0,70
Malignitás	0 (0,0%)	6 (4,1%)	12 (7,2%)	0,08
CHA ₂ DS ₂ -VA score	1,6±1,3	2,3±1,3	2,6±1,5	2010 vs. 2015: <0,01 2010 vs. 2020: <0,01 2015 vs. 2020: 0,05
Vérzéses rizikófaktorok				
Kontrollálatlan magas vérnyomás betegség	1 (1,8%)	14 (9,6%)	27 (16,3%)	2010 vs. 2015: 0,06 2010 vs. 2020: 0,01 2015 vs. 2020: 0,08
Csökkent vese- és/vagy májfunkció	6 (10,9%)	8 (5,5%)	16 (9,6%)	0,30
Stroke	2 (3,6%)	8 (5,5%)	13 (7,8%)	0,47
Vérzés vagy arra hajlamosító tényező	4 (7,3%)	11 (7,5%)	17 (10,2%)	0,64
Ingadozó INR	2 (3,6%)	4 (2,7%)	11 (6,6%)	0,25
Drog- vagy túlzott alkoholfogyasztás	0 (0,0%)	5 (3,4%)	4 (2,4%)	0,38
HAS-BLED score	0,53±0,7	0,77±0,8	1,06±1,0	2010 vs. 2015: 0,04 2010 vs. 2020: <0,01 2015 vs. 2020: 0,01

A hosszú távú antikoaguláns-terápia indikációjának felállítása a rizikófaktorokon alapuló stroke-kockázatbecslés, a CHA₂DS₂-VASc score alkalmazásával történik. A pitvarfibrilláció kezelésére vonatkozó európai ajánlás alapján a CHA₂DS₂-VASc score 2 (férfiak esetén) illetve 3 (nők esetén) vagy annál nagyobb értékkel rendelkező betegeknél, illetve ettől függetlenül műbillentyűvel vagy közepes-súlyos mitrális stenosisal élők esetében tartós antikoagulálás ajánlott (IA ajánlási osztály) (3). Az 1 CHA₂DS₂-VASc ponttal rendelkező férfiak és a 2 ponttal rendelkező nők esetén a véralvadást gátló szintén megfontolandó (IIa ajánlási osztály). Tekintettel arra, hogy újabb vizsgálati eredmények a női nemet nem tekintik a kockázati pontrendszer egyéb paramétereivel azonos súlyú rizikófaktorának, vizsgálatunkban a tradicionális CHA₂DS₂-VASc score helyett az egyszerűsített CHA₂DS₂-VA pontrendszert használtuk (3, 10).

A trombembóliás rizikó-paraméterek vizsgálata mellett javasolt a vérzéses események kockázatának felmérése is az antikoaguláns-kezelés bevezetése kapcsán, amelyre az egyik leggyakrabban használt eszköz a HAS-BLED pontrendszer. Fontos hangsúlyozni, hogy a magas vérzéses kockázati pontszám önmagában nem

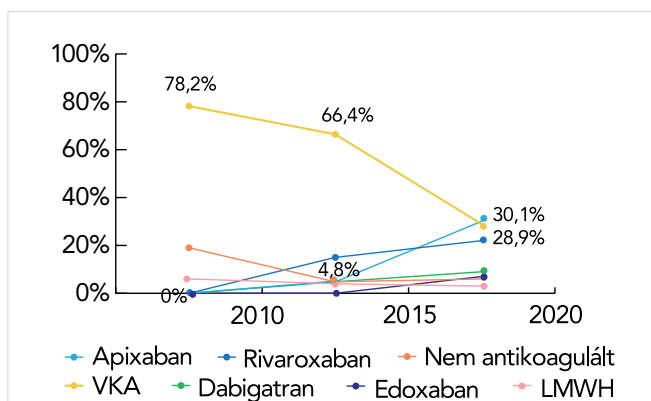
jelenti a véralvadást gátló kontraindikációját, de ezen betegek szorosabb utánkövetést és a korrigálható vérzéses rizikófaktorok lehetőség szerinti kezelését igénylik (3). Vizsgálatunkban mind a CHA₂DS₂-VA score-t, mind pedig a HAS-BLED score-t illetően folyamatos szignifikáns emelkedést figyeltünk meg a vizsgálat 10



3. ÁBRA. A különböző típusú antikoagulánsok arányának alakulása 2010 és 2020 között pitvarfibrilláció miatt katéterablációra felvett betegek körében

3. TÁBLÁZAT. A felvételkor alkalmazott véralvadásgátló-kezelés hatóanyaga és dózisa a vizsgálati években

	2010 (n=55)	2015 (n=146)	2020 (n=166)	p-érték
VKA	43 (78,2%)	97 (66,4%)	48 (28,9%)	2010 vs. 2015: <0,01 2010 vs. 2020: <0,01 2015 vs. 2020: <0,01
LMWH	3 (5,5%)	5 (3,4%)	2 (1,2%)	
Nem antikoagulált	9 (16,4%)	8 (5,5%)	8 (4,8%)	
DOAK	0	36 (24,7%)	108 (65,1%)	
Apixaban				
• összes	0	7 (4,8%)	50 (30,1%)	
• 2×5 mg	0	6 (4,1%)	50 (30,1%)	
• 2×2,5 mg	0	1 (0,7%)	0	
Dabigatran				
• összes	0	8 (5,5%)	14 (8,4%)	
• 2×110 mg	0	3 (2,1%)	1 (0,6%)	
• 2×150 mg	0	5 (3,4%)	12 (7,2%)	
• 1×150 mg	0	0	1 (0,6%)	
Edoxaban				
• összes	0	0	7 (4,2%)	
• 1×60 mg	0	0	7 (4,2%)	
• 1×30 mg	0	0	0	
Rivaroxaban				
• összes	0	21 (14,4%)	37 (22,3%)	
• 1×20 mg	0	21 (14,4%)	35 (21,1%)	
• 1×15 mg	0	0	2 (1,2%)	



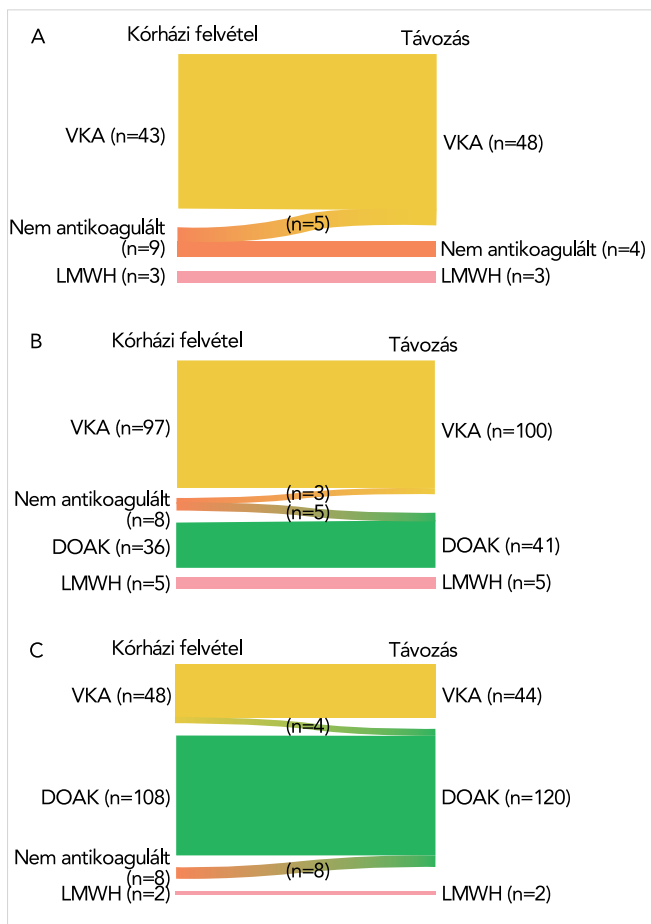
4. ÁBRA. Különböző típusú antikoagulánsok hatóanyag szerinti alakulása 2010 és 2020 között

éve alatt, amely a PVI indikációs körének kibővülését jelezi, azaz a katéterablációt idősebb, több társbetegségben szenvedő betegek esetében is elvégeztük. Jóllehet, az ablációra kerülő betegek életkora 2015 és 2020 között érdemben nem nőtt, és nemzetközi összehasonlításban relatív alacsonynak tekinthető.

Az orális antikoagulánsok trendjének változása

2010-től több olyan új generációs orális antikoaguláns (DOAK) is jóváhagyást kapott az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerfelügyeleti Hatóságától (FDA), amelyek nem rendelkeznek a K-vitamin-antagonistákra jellemző korlátokkal (pl. rendszeres INR-kontroll szükségessége, étkezéssel való interakció stb.) – a dabigat-

ran 2010 októberében, a rivaroxaban 2011 novemberében, az apixaban 2012 decemberében és az edoxaban 2015 januárjában (7, 11). Ezek a gyógyszerek legalább olyan hatékonynak vagy hatékonyabbnak bizonyultak a warfarinnal szemben a trombembóliás események megelőzésében, kedvezőbb biztonságossági profil mellett (7–8) (11). Ezen, jól alátámasztott klinikai eredmények tükrében nem meglepő, hogy már a 2016-os európai ajánlás is első vonalban javasolta a használatukat pitvarfibrilláló betegek körében (9). Ezt az álláspontot a 2020-as guideline is megerősítette, sőt azoknál a betegeknél, akik VKA-terápiában részesülnek, és a terápiás tartományban töltött idejük alacsony (vagyis az INR nem tartható 2 és 3 között az esetek több mint 70%-ában), DOAK-kezelésre való váltás javasolt (3). Vizsgálatunkban a DOAK-ok használata 2010 és 2020 között folyamatosan emelkedett, 2015-ben már a betegek 24,7%-a kapta ezt a kezelést, amely 2020-ra 65,1%-ra emelkedett. Bár 2020-ra a DOAK-ok váltak vezető antikoagulánsokká a katéterablációra felvett, pitvarfibrilláló betegek körében, intézetünkben a DOAK-ok arányának növekedése mérsékeltebb ütemben történt a nemzetközi irodalommal való összehasonlításhoz képest. Egy hasonló kérdéskörrel foglalkozó norvég tanulmányban, amelyben általános pitvarfibrilláló betegcsoportot vizsgáltak, a saját vizsgálatunkban megfigyelt, 2020-as DOAK-alkalmazási arányokat Norvégia már 2015-ben megközelítette, ugyanis ott a betegek több mint fele már 2015-ben DOAK-terápiában részesült (12). Egy hasonló belgiumi vizsgálatban, a pitvarfibrilláló betegek DOAK-használati prevalenciája 2019-ben



5. ÁBRA. A különböző típusú antikoagulánsok arányának alakulása a hospitalizáció során 2010-ben (A), 2015-ben (B) és 2020-ban (C) Sankey-diagrammon ábrázolva

81% volt, amelyről a hazai, PVI-re kerülő betegcsoportban megfigyelt 2020-as arány szintén jelentősen elmarad (13). A VKA-k használatának párhuzamos, hazai csökkenése (2010 és 2020 között 78,2%-ról 28,9%-ra) szintén elmarad a nemzetközi irodalomban, hasonló időben végzett tanulmányok eredményeihez képest. Egy, az Amerikai Egyesült Államokban készült vizsgálatban például az újonnan felírt warfarinkezelés aránya 2010 és 2020 között 19,1%-ról 2,0%-ra csökkent az újonnan diagnosztizált, 65 évnél idősebb, pitvarfibrilláló betegek körében (14).

Bár hazánkban a DOAK-ok használati aránya elmarad a nyugat-európai országokétól, vannak olyan területek is, ahol ezek még a hazai trendekhez képest is mérsékelt arányokat mutatnak. Latin-Amerika területén a DOAK-ok használata, de még az egyéb hatóanyagú véralvadásgátlásban részesülő, pitvarfibrilláló betegek száma is rendkívül alacsony. Egy 2019-es vizsgálatban a térség országai közül Mexikóban figyelték meg a legmagasabb DOAK-használati arányt, 28,9%-kal (15).

Az egyik lehetséges magyarázata annak, hogy hazánkban a DOAK bevezetése jelentősen elmaradt a nemzetközi trendektől és az ajánlások alapján várttól, a finanszírozási háttér korlátai. A szakmai érvekkel kevésbé

indokolható hazai szabályozás szerint stroke és szisztémás embolizáció megelőzésére nem billentyűeredetű pitvarfibrillációban szenvedő felnőtt betegeknél szakorvosi támogatás csak abban az esetben adható egy DOAK kedvezményes (70%-os) felírásához, ha VKA alkalmazásának ellenjavallata áll fenn, a beteg VKA-kezelés ellenére szenvedett el stroke-ot vagy szisztémás embolizációt, vagy 6 hónapot meghaladó VKA-kezelés során a mért INR-értékek kevesebb mint 60%-a esik terápiás tartományba, és egyidejűleg további kockázati tényezők állnak fent. Ez a szűkített támogatási keretrendszer nemcsak a szakmai irányelveknek mond ellent, de költséghatékonyság szempontjából sem tűnik észszerűnek, mert a DOAK-ok tartós, hosszú távú használata nemcsak az egyén, de az ellátórendszer számára is költséghatékonyabbnak bizonyulhat (16, 17).

Vizsgálatunkban 2020-ra a leggyakrabban alkalmazott hatóanyag az apixaban lett, amely szintén a legnagyobb arányban használt DOAK volt a korábban hivatkozott országok mindegyikében (12–14). Ennek legvalószínűbb oka, hogy bár a DOAK-ok hasonló vagy jobb hatékonysági/biztonságossági profillal rendelkeznek a K-vitamin-antagonistáknál, a vérzési kockázat tekintetében jelentős eltérések lehetnek a különböző hatóanyagok között. A DOAK optimális, egyéni tulajdonságokat és vérzési rizikót figyelembe vevő kiválasztására vonatkozó szempontokat számos tanulmány vizsgálta (18), amelyek összefoglalója magyar nyelven is hozzáférhető (19).

Orális antikoaguláns-kezelés alacsony stroke-rizikó esetén

Vizsgálatunkban kis számban előfordultak olyan pitvarfibrilláló betegek is, akik nem részesültek antikoaguláns-kezelésben a betegfelvétel pillanatában, sőt még távozáskor sem. Az aktuális ajánlások szerint az alacsony stroke-rizikóval rendelkező betegek (CHA₂DS₂-VA score 0) esetén is ajánlott az antikoagulálás, legalább 3 héten át az abláció előtt, illetve a posztablációs időszakban minimum 2 hónapig (3). 2010-ben ez a gyakorlat még nem volt egységes, így fordulhatott elő, hogy néhány beteg orális antikoaguláns-terápia nélkül távozott az intézményből (5A ábra). 2015-ben ezen betegek kisebb részénél VKA-, nagyobb részénél DOAK-terápiát állítottak be (5B ábra), 2020-ban pedig már egységesen DOAK-kal távoztak (5C ábra). Ezen betegek tették ki a vizsgált időszak alatt előfordult kórházi terápiaváltások jelentős százalékát. A fennmaradó esetekben a terápiamódosítás a már előzetesen, de más hatóanyaggal végzett kezelésben részesülő betegek DOAK-terápiára való váltása kapcsán fordult elő. Bár a DOAK-ok már a 2016-os ESC-ajánlás óta (9) is elsővonalban ajánlott véralvadásgátló szerek, VKA-ról DOAK-ra történő váltás csak a betegek kis százalékát érintette, ezt csupán 2020-ban figyelhettük meg a páciensek 2,4%-nál. Ennek oka leginkább a már korábban tárgyalt DOAK-finanszírozási rendszer elégtelenségében keresendő.

Limitációk

Vizsgálatunk korlátjaként említendő annak retrospektív jellege és az ebből fakadó adatgyűjtési anomáliák, úgymint kódolási vagy téves besorolási hibák, hiányzó klinikai vagy laboratóriumi paraméterek. A vizsgálati időszak 10 évéből részletes adatfeldolgozás csak 3 évben történt, amely nem biztos, hogy reprezentatív a többi évre vonatkozóan, különös tekintettel 2020-ra, amikor az egészségügyi ellátását számos ponton befolyásolta a COVID-19-pandémia (pl. az elektív beavatkozásnak tekinthető pulmonálisvéna-izolációk csak limitáltan voltak elvégezhetőek).

Konklúziók

Intézményünkben a 2010 és 2020 között, PF miatt pulmonálisvéna-izolációban részesült betegek száma jelentősen megemelkedett. Az évek előrehaladtával a betegkör trombembóliás, illetve vérzéses rizikófaktorai folyamatosan emelkedő tendenciát mutattak, amely még fontosabbá tette az antikoagulálás témakörét, és a PVI indikációs körének kibővülését is jelzi. A véralvadásgátló-terápiát illetően számos változás következett be a vizsgálati időszakban a DOAK-ok és használatukat támogató ajánlások megjelenésének köszönhetően. Bár a jobb biztonságossági és hatékonysági profilú, és a nemzetközi ajánlások alapján is első vonalban javasolt DOAK-ok használatának gyakorisága folyamatosan emelkedést mutatott, alkalmazásuk továbbra is elmarad a nemzetközi gyakorlatétól. Az ajánlásoknak megfelelő, széles körű DOAK-alkalmazás elterjedését valószínűleg nagyban előremozdítaná a finanszírozási háttér szakmai szempontokhoz való igazítása, de az aktuálisan megjelenő, kedvezőbb árú generikus készítmények is elősegíthetik azt.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők ezúton fejezik ki köszönetüket dr. Zsigmond Előd-Jánosnak a kézirat ábráinak elkészítésben nyújtott segítségéért.

Nyilatkozat

Dr. Szili-Török Tamás oktatói/tanácsadói kapcsolatban áll a Biotronik céggel, és 2022-ig oktatói/tanácsadói/termékfejlesztési kapcsolatban állt az Ablacon Inc., Abbott, Acutus Medical, Biosense Webster és Stereotaxis cégekkel. Dr. Vámos Máté tanácsadói/előadói szerződésben áll a Biotronik és Pfizer cégekkel. A többi szerző kijelenti, hogy az eredeti közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

- Vad OB, Paludan-Müller C, Diederichsen SZ, Olesen MS. Tackling a growing healthcare challenge: atrial fibrillation epidemiology, prevention, and underlying causes. *Lancet Reg Health Eur* 2024; 37: 100827. Published 2024 Feb 1. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100827>
- Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellini G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge (published correction appears in *Int J Stroke* 2020 Jan 28; 1747493020905964). *Int J Stroke* 2021; 16(2): 217–221. <https://doi.org/10.1177/1747493019897870>
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC (published correction appears in *Eur Heart J* 2021 Feb 1; 42: 507.) (published correction appears in *Eur Heart J* 2021 Feb 1; 42: 546–547.) (published correction appears in *Eur Heart J* 2021 Oct 21; 42: 4194.). *Eur Heart J*. 2021; 42(5): 373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- Vámos M, Kupó P. A pitvarfibrilláció transzkatóteres kezelése: Az újabb vizsgálatok eredményei. *Medical Tribune* 2020. május 29; 18(5): 44–46.
- Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017; 14(10): e275–e444. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.05.012>
- Rottner L, Bellmann B, Lin T, et al. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: State of the Art and Future Perspectives. *Cardiol Ther* 2020; 9(1): 45–58. <https://doi.org/10.1007/s40119-019-00158-2>
- Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation (published correction appears in *Europace*, 2021 Jun 28). *Europace* 2021; 23(10): 1612–1676. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383(9921): 955–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50(5): e1–e88. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw313>
- Nielsen PB, Overvad TF. Female Sex as a Risk Modifier for Stroke Risk in Atrial Fibrillation: Using CHA₂DS₂-VASc versus CHA₂DS₂-VA for Stroke Risk Stratification in Atrial Fibrillation: A Note of Caution. *Thromb Haemost* 2020; 120(6): 894–898. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710014>
- Zhu J, Alexander GC, Nazarian S, Segal JB, Wu AW. Trends and Variation in Oral Anticoagulant Choice in Patients with Atrial Fibrillation, 2010–2017. *Pharmacotherapy* 2018; 38(9): 907–920. <https://doi.org/10.1002/phar.2158>
- Kjerpeseth LJ, Ellekjaer H, Selmer R, Ariansen I, Furu K, Skovlund E. Trends in use of warfarin and direct oral anticoagulants in atrial fibrillation in Norway, 2010 to 2015. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73(11): 1417–1425. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2296-1>
- Grymonprez M, De Backer TL, Capiau A, et al. Trends in oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation in Belgium from 2013 to 2019: A nationwide cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2023; 89(4): 1360–1373. <https://doi.org/10.1111/bcp.15582>
- Ko D, Lin KJ, Bessette LG, et al. Trends in Use of Oral Anticoagulants in Older Adults With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation, 2010–2020. *JAMA Netw Open* 2022; 5(11): e2242964. Published 2022 Nov 1. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.42964>
- Jerjes-Sanchez C, Corbalan R, Barretto ACP, et al. Stroke prevention in patients from Latin American countries with non-valvular atrial fibrillation: Insights from the GARFIELD-AF registry. *Clin Cardiol* 2019; 42(5): 553–560. <https://doi.org/10.1002/clc.23176>
- Lorenzoni V, Pirri S, Turchetti G. Cost-Effectiveness of Direct Non-Vitamin K Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists for the Management of Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Based on Available "Real-World" Evidence: The Italian National Health System Perspective. *Clin Drug Investig* 2021; 41(3): 255–267. <https://doi.org/10.1007/s40261-021-01002-z>
- Sun KX, Cui B, Cao SS, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists for Venous Thromboembolism in China. *Front Pharmacol* 2021; 12: 716224. Published 2021 Oct 20. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.716224>
- Ballestri S, Romagnoli E, Arioli D, et al. Risk and Management of Bleeding Complications with Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: a Narrative Review. *Adv Ther* 2023; 40(1): 41–66. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02333-9>
- Vámos M. A gyógyszerválasztás klinikai bizonyítékokon alapuló szempontjai a direkt orális antikoagulánsokkal kezelt betegeknél. *Orvostovábbképző Szemle* 2023 április; 30(4): 85–87.

Vena axillaris behatolás a pacemaker végleges beültetése esetében

Riba Ádám¹, Kató Dorottya¹, Furák Ádám¹, Párkányi Boglár¹,
Németh Barnabás¹, Árvai Ferenc^{1,2}, Kardos Attila¹,
Lupkovics Géza¹, Tahin Tamás^{1,3}



Szerzői videó-összefoglaló

¹Zala Vármegyei Szt. Rafael Kórház, Kardiológia Osztály, Zalaegerszeg

²Vas Vármegyei Markusovszky Kórház, Sürgősségi Osztály, Szombathely

³Heart and Vascular Centre, Mater Private Hospital, 72 Eccles Street, Dublin 7, Ireland

Levelező szerző:

Dr. Riba Ádám PhD, 8900 Zalaegerszeg, Zrínyi út 1., e-mail: adam8804@gmail.com

Pacemakerbeültetés esetén az axillaris vénás behatolás még egy kevésbé elterjedt technika a hazai és a külföldi intézményekben. Cikkünkben bemutatjuk ezen módszer meghonosítását egy olyan centrumban, ahol még nem volt vele korábbi tapasztalat. Vizsgálatunk során a betegeket két csoportra osztva, retrospektív módon összehasonlítottuk a subclavia és az axillaris szúrás siker- és szövődményrátáját. Eredményeink alapján a vena axillarison keresztüli elektródabevezetés a subclavia szúrással megegyező hatékonyságú, és annál biztonságosabb. Külön képzés nélkül is könnyedén elsajátítható olyan elektrofiziológus számára, aki jártas a vena subclavia kanülálásában.

Kulcsszavak: vena axillaris, Seldinger-technika, pacemakerbeültetés, pneumothorax, röntgensugár

Axillary vein puncture in permanent pacemaker implantations

In case of pacemaker implantation, axillary vein puncture remains a less common technique in both domestic and foreign institutions. In our article, we present the implementation of this method in a center where there was no prior experience with it. During our study, dividing the patients into two groups, we retrospectively compared the success and complication rates of subclavian and axillary punctures. Based on our results, introducing the electrode through the axillary vein is equally effective and safer than subclavian puncture. It can be easily mastered even without specific training by an electrophysiologist experienced in subclavian vein cannulation.

Keywords: axillary vein, Seldinger technique, pacemaker implantation, pneumothorax, X-ray

Bevezetés

A pacemaker- és defibrillátor-rendszerek részét képező intrakardiális elektródák transzvenás úton történő beültetése már 55 éve általános gyakorlat. A behatolás történhet a vena cephalica preparálásán keresztül, valamint Seldinger-technika használatával az axillaris vagy subclavia vénák szúrásán keresztül.

Vena cephalica

A legtöbb operátor a napi gyakorlata során a vena cephalica megközelítést választja elsőként. Helyi érzéstelenítés után kb. 5 cm hosszú metszést ejtünk a sulcus deltoidepectoralis felett, és tompán preparálva feltárjuk a vénát. Az éren történő bemetszés segítségével közvetlenül be tudjuk vezetni az elektródát a vénás rend-

szerbe. Ennek a módszernek az előnye az, hogy minimalizálja a pneumothorax (PTX) kockázatát; azonban időigényesebb, és több vezeték bevezetése nem mindig lehetséges. Magas vénás nyomás esetén számottevő vérveszteség alakulhat ki.

Vena subclavia

Sok esetben, sikertelen vena cephalica behatolás után, a vena subclavia Seldinger-módszerrel történő szúrása következik. A vena subclavián keresztül több vezeték is nagyobb gond nélkül bevezethető. A véletlen tüdőpunkció és PTX kialakulása valós kockázat ennél a technikánál. A clavicula és az I. borda között futó elektróda élettartam szempontjából kevésbé optimális. A váll mozgásából adódó nyíróerő károsíthatja az elektróda szigetelését, végső esetben teljes szakadást is okozhat (1).

Vena axillaris

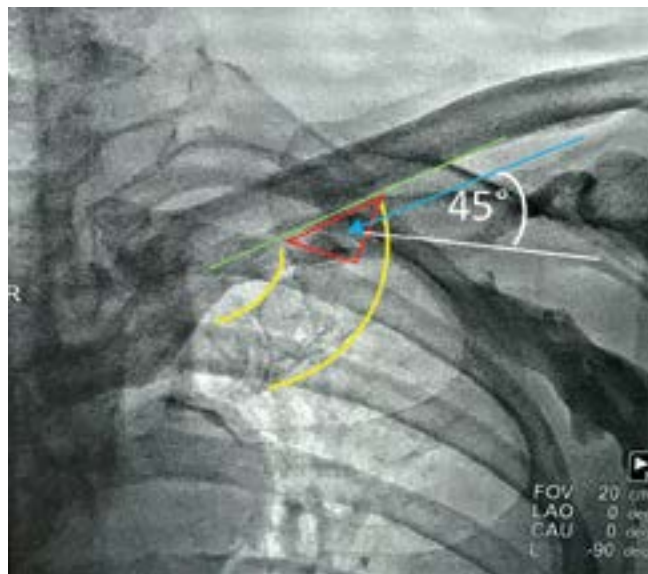
Már a 90-es években publikálták a vena subclavia szúrás alternatívájaként az axillaris behatolást ultrahangos vagy fluoroszkópos kontroll mellett, intravénás kontrasztanyaggal vagy anélkül (2, 3). Mivel a tű az I-es (II-es) borda felett halad, a PTX kockázata minimális, ha nem haladunk túl a borda mediális szélén. A pacemaker elektróda sérülésének vagy törésének is jóval alacsonyabb az esélye ennél a technikánál. Egy amerikai munkacsoport egy számos közleményt feldolgozó metaanalízis során arra a következtetésre jutott, hogy a vena axillaris szúrás effektív és ugyanolyan biztonságos módja az elektróda bevezetésnek, mint a vena cephalicán történő behatolás (4).

A fentiek miatt az Európai Kardiológus Társaság a 2021-ben kiadott irányelvében elsőként választandó behatolási kapunak véleményezte a vena subclaviával szemben (5).

Módszerek

Korábban publikált leírások és videoanyagok alapján kezdtük el intézményünkben az axillaris punkció alkalmazását autodidakta módon (6). A beavatkozást végzőknek korábban nem volt tapasztalatuk az axillaris véna szúrásával, mindazonáltal megfelelő rutinnal rendelkeznek a subclavia behatolás terén, amelyhez általában sikertelen vena cephalica preparálási kísérlet után folyamodunk.

Leggyakrabban röntgenkontroll mellett, az I-es borda felé történő orientációval végezzük az axillaris szúrást, először kontrasztanyag nélkül. Az alábbiakban részletesen ismertetjük ezt a technikát.



1. ÁBRA. Az axillaris szúrás célzóját bemutató, AP irányú röntgenfelvétel. A bal kar irányából áramló kontrasztanyag jelöli a véna futásának helyét röntgensugár alatt. **SÁRGA VONALAK:** az I-es borda laterális és mediális szélei. **ZÖLD VONAL:** a clavicula alsó széle. **PIROS HÁROMSZÖG:** a szúrás helye az I-es bordán. **KÉK NYÍL:** a punkciós tű iránya és a mellkas síkjával bezárt szöge

A szúrási technika

A preferált bemetszésünk a sulcus deltoideopectoralis fölé esik, vagy enyhén mediálisan fut tőle. Az eszköz helyéül szolgáló zsebet is elkészítjük a beavatkozás elején. Ez a bemetszés lehetőséget ad szükség esetén konverzióra, vagyis a vena cephalica preparálására, és lehetővé teszi, hogy a tű felszínesen haladjon, amint a tű az axillaris vénához közeledik. Az axillaris behatolás elméleti alapja, hogy a véna mindenképp elhalad az I-es és II-es borda felett. Többféle képalkotó módszer segíthet minket az ér lokalizációjában. Mindennapi gyakorlatunk során AP (anteroposterior) fluoroszkópia alatt a tűt az első borda régiójába irányítjuk, 1-2 cm-rel a kulcscsont alatt (lásd a háromszöget az 1. ábrán). Egy fecskendő segítségével, állandó szívás mellett, 45 fokos szögben szúrunk rá közvetlenül az I-es bordára. (Ha a bemetszéstől messze van a borda, akkor a 45 foknál kisebb szögben vezetjük a tűt a borda laterális széléig, azt elérve emeljük a szöveget 45 fokra vagy fölé. Fontos, hogy a borda mediális szélét sose haladjuk meg a tű hegyével. Ha a bordát elértük, de érbe nem jutottunk, a bordán, a tűvel cranialis irányba „lépegetve” keressük a vénát (1. ábra).

Véletlen artériás szúrás gyakran előfordulhat. Ez esetben a punkció helye könnyedén komprimálható a bordára kézzel rányomva. Amikor a vérzés elállt, a korábbi szúrás helyétől caudalis irányba kell folytatnunk a véna keresését.

1. TÁBLÁZAT. Betegdemográfiai és procedurális adatok (COPD: chronic obstructive pulmonary disease; TAG: thrombocytáaggregáció-gátló; NOAC: novel oral anticoagulant; ISZB: iszkémiás szívbetegség)

	Axillaris (n=27)	Subclavia (n=33)	p
Női nem	10	14	0,438
Életkor	73,78	74,61	0,972
Hipertónia	25	29	0,437
Cukorbetegség	10	12	0,584
COPD	5	6	0,615
TAG-kezelés	6	11	0,255
Kettős TAG-kezelés	2	7	0,129
K-vitamin-antagonista	4	0	0,036
NOAC	15	17	0,480
Cardiomyopathia	10	12	0,584
ISZB	12	17	0,388
Billentyűbetegség	19	23	0,591
Pneumothorax	0	2	0,007

Vastagabb zsírszövettel rendelkező betegeknél nehezebb az I. borda lokalizációja. Előfordulhat, hogy túl lapos szűrési szög esetén a borda alá kerülünk. Ha meredek, 90 fokhoz közeli szöggel szúrunk, ezt elkerülhetjük, azonban a meredek út a vénába az elektróda megtöréséhez vezethet.

További eszközök, amelyek segíthetik az érbe jutást

Az AP caudalis irányú, 35 fokos röntgennézet segíthet minket abban, hogy megfelelő szögben érkezzünk a tűvel a vénába. Ezzel a nézettel jól érzékelhető a tű hegyének a tüdő szélétől való távolsága (7).

Az ér vizualizációjára vaszkuláris ultrahangot is alkalmazhatunk. A steril izoláló fóliába helyezett lineáris ultrahangfejet közvetlenül a műtéti metszésbe helyezzük, és így vizualizáljuk a vena és arteria axillaris. Folyamatosan nyomon követhető a tű útja a vénába. Ezzel csökkenthetjük a sugárhasználatot is, és gyakorlott kézben nem növekszik tőle szignifikáns mértékben a procedúraidő (8, 9). A módszernek természetesen vannak hátrányai. Például az operátor keze a röntgensugárban van, főleg meredek szögű szúrás esetén. Volumenhiányos pácienseknél az összeesett vénába nehézkes lehet a vezetődrót behelyezése.

Eredmények

Retrospektív módon megvizsgáltuk a subclavia és az axillaris behatolási technikák siker- és szövődményr-

táját. A betegdemográfiai adatok tekintetében nem volt különbség a két csoport beteganyaga között. A procedurális paraméterekben sem volt szignifikáns eltérés. A subclavia csoportban észleltünk két, mellkascsővezést igénylő PTX-et. Az axillaris csoportból – sikertelen szűrési kísérlet miatt – egy beteg átkerült a subclavia csoportba (1. táblázat).

Megbeszélés

Az axillaris vénás hozzáférési technikánk gyors, legtöbb esetben nem igényel intravénás kontrasztot, reprodukálható, és minimális kockázattal jár. Rutinszerűen nem végzünk venográfiát a műtétek előtt, csak szükség esetén, a beavatkozás közben. Az AP caudalis nézet lehetővé teszi a tüdő határa és az első borda optimális vizualizációját, és ezáltal csökkentheti a pneumothorax kockázatát. Jelen vizsgálatunkban mind a subclavia, mind az axillaris csoport hasonló procedúraidővel bírt, míg az axillaris behatolás a szövődményarányt tekintve jobbnak bizonyult.

Sikertelen vena cephalica behatolás esetén előnyben részesítendő a vena subclaviával szemben, hisz elkerülhető annak két gyakori szövődménye: a PTX és a késői elektródadiszfunkció (10).

Az axillaris punkció elsőként választható módszer lehet akár a vena cephalica behatolással szemben is, mivel már korábban is kimutatták, hogy rövidebb procedúraidőt jelent megegyező kockázatprofil mellett (6).

Nem lehet eléggé hangsúlyozni, hogy az új készülégek elsajátításának sarokköve a gyakorlott operatőrök által történő betanítás, azonban hazánkban sem alkalmazza még a centrumok többsége a cikkünkben bemutatott szűrési technikát. Eredményeink azt mutatják, hogy bármely, vena subclavia punkcióban jártas elektrofiziológus biztonságosan megpróbálhatja az axillaris vénás behatolást, akkor is, ha nincs képzettsége vagy korábbi tapasztalata ebben a technikában.

Összefoglalva, a röntgensugár alatt végzett, kontrasztanyag nélküli axillaris szúrás a subclavián keresztüllinél biztonságosabbnak tekinthető eljárás. A szintén alacsonyabb kockázatúnak számító cephalicus behatolásnál pedig gyorsabb. Eredményeink pedig ösztönözhetnek más centrumokat ezen technika meghonosítására.

Limitációk

A tanulmány limitációját képezi, hogy egyetlen centrum nem randomizált eredményeit és tapasztalatait mutatja. A relatív alacsony esetszám miatt eredményeink korlátozott statisztikai értékkel bírnak. A későbbiekben nagyobb esetszámmal is tervezzük az adatok feldolgozását.

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

1. Chan NY, Kwong NP, Cheong AP. Venous access and long-term pacemaker lead failure: comparing contrast-guided axillary vein puncture with subclavian puncture and cephalic cutdown. *Europace* 2017; 19(7): 1193–7. <https://doi.org/10.1093/europace/euw147>
2. Byrd CL. Safe Introducer Technique for Pacemaker Lead Implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; 15(3): 262–7. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1992.tb06494.x>
3. Byrd CL. Clinical Experience with the Extrathoracic Introducer Insertion Technique. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; 16(9): 1781–4. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1993.tb01810.x>
4. Atti V, Turagam MK, Garg J, Koerber S, Angirekula A, Gopinathannair R, et al. Subclavian and Axillary Vein Access Versus Cephalic Vein Cutdown for Cardiac Implantable Electronic Device Implantation: A Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2020; 6(6): 661–71. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.01.006>

5. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021; 42(35): 3427–520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>
6. Squara F, Tomi J, Scarlatti D, Theodore G, Mocerì P, Ferrari E. Self-taught axillary vein access without venography for pacemaker implantation: prospective randomized comparison with the cephalic vein access. *Europace* 2017; 19(12): 2001–6. <https://doi.org/10.1093/europace/euw363>
7. Yang F, Kulbak G. A new trick to a routine procedure: taking the fear out of the axillary vein stick using the 35° caudal view. *Europace* 2015; 17(7): 1157–60. <https://doi.org/10.1093/europace/euv066>
8. Buzançais G, Roger C, Bastide S, Jeannes P, Lefrant JY, Muller L. Comparison of two ultrasound guided approaches for axillary vein catheterization: a randomized controlled non-inferiority trial. *Br J Anaesth* 2016; 116(2): 215–22. <https://doi.org/10.1093/bja/aev458>
9. Davis L, Chik W, Kumar S, Sivagangabalan G, Thomas SP, Denniss AR. Axillary vein access using ultrasound guidance, Venography or Cephalic Cutdown – What is the optimal access technique for insertion of pacing leads? *J Arrhythm* 2021; 37(6): 1506–11. <https://doi.org/10.1002/joa3.12639>
10. Burri H, Sunthorn H, Dorsaz PA, Shah D. Prospective study of axillary vein puncture with or without contrast venography for pacemaker and defibrillator lead implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 128 Suppl 1: S280–3. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2005.00039.x>

Pulsed field ablation – Elektroporáció

Ferencz Arnold Béla, Salló Zoltán, Gellér László,
Szegedi Nándor

Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és
Érgyógyászati Klinika, Elektrofiziológiai Munkacsoport



Video-összefoglaló és
CH-Live kerekasztal

Levelezési cím:

Dr. Ferencz Arnold Béla, 1122 Budapest, Városmajor u. 68., e-mail: ferencz.arnold@semmelweis.hu

A pitvarfibrilláció (AF) a leggyakoribb szívritmuszavar, amelynek kezelésében elsődleges szerepet a tüdővéna-izoláció (pulmonálisvéna-izoláció, PVI) játszik. A PVI ma már biztonságos és hatékony beavatkozásként tartható számon. Rend-
szerint eddig a PVI-t a termikus energia segítségével végeztük (krio-, illetve rádiófrekvenciás abláció). A pulsed field
abláció (PFA), azaz elektroporáció egy új, nem termikus energiát használó abláció, amely során kialakuló elektromos
mező a szívizomsejtek szelektív károsításához vezet. A preklinikai vizsgálatok kitérnek a PFA-lézió létrehozásának biz-
tonságosságára, szövettani képek által is bizonyítva a szívizom szelektív ablációját a környező szövetek ép struktúrájának
megtartása mellett. A klinikai vizsgálatok során vizsgálták a különböző rendszerek, illetve az ezekhez tartozó katétereket,
segítségével elvégzett PVI-k hosszú távú hatásosságát. A klinikai vizsgálatok során alkalmazott utánkövetési módszerek
nem voltak egységesek, némely klinikai vizsgálatban akár invazív bal pitvari újratérképezést végeztek.
Másokban csak a klinikai, vagyis tünet-, illetve panaszorientált utánkövetést választották, kiegészítve noninvazív vizs-
gálatokkal (EKG meghatározott időben, illetve Holter-EKG), így megkapva a ritmuszavarmentesség arányát.

Kulcsszavak: katéterabláció, pulsed field ablation, elektroporáció

Pulsed field ablation – Electroporation

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia and pulmonary vein isolation (PVI) is the primary treat-
ment. PVI is the most common electrophysiological intervention and therefore safety and efficacy are essential. PVI
has so far been performed with thermal energy sources (cryo- or radiofrequency ablation). Pulsed field ablation (PFA)
is a new ablation technique using non-thermal energy, which is tissue selective, i.e. they only induce cell death in the
myocardium. The preclinical studies address the safety of creating a PFA lesion, demonstrating by histological images
the selective ablation of the myocardium whilst preserving the intact structure of the surrounding tissue. Clinical stud-
ies have investigated the long-term efficacy of PVIs performed using different systems and their associated catheters.
The follow-up methods used in clinical trials have not been uniform, with some clinical trials even involving invasive left
atrial remapping. In others, only clinical, i.e. symptom or complaint-oriented follow-up was chosen, supplemented with
non-invasive tests (ECG at a specific time or Holter ECG) to obtain the rate of arrhythmia-free follow-up.

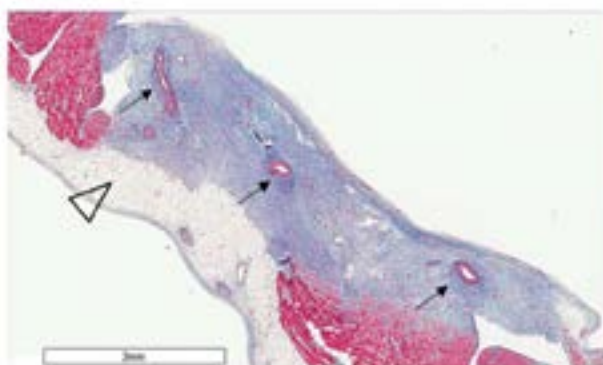
Keywords: catheter ablation, pulsed field ablation, electroporation

A pitvarfibrilláció (AF) a leggyakoribb tartós szívritmus-
zavar. A sinusritmus fenntartásának leghatékonyabb
módszere a katéterabláció, amely során a gold stan-
dard módszer a pulmonális vénák izolációja (PVI) (1). A
modern elektrofiziológiai laboratóriumokban a legtöbbet
végzett beavatkozás a PVI, ezért fontos szempont a biz-
tonságosság, a hatásosság, illetve a magas sikerarány.
A közelmúltig PVI-t termikus energia segítségével végez-
tük (krio-, illetve rádiófrekvenciás abláció, RFA). A termi-

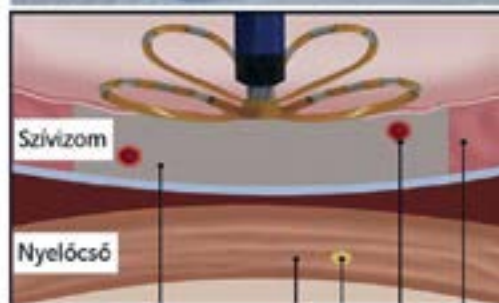
kus energiák segítségével elvégzett abláció nemcsak a
szívizmot károsította, hanem a környező szövetekre is
hatással volt. Az ebből adódó potenciális komplikációk a
tüdővéna- (PV-) stenosis, az atriooesophagealis, illetve
a pericardiooesophagealis fistula (1, 2).

A pulsed field abláció (PFA), azaz az elektroporáció
egy új, nem termikus energiát használó ablációs mo-
dalitás, amely során a leadott elektromos impulzusok
eddiggi kutatások szerint szövetszelektívek, vagyis a

Pulsed field abláció



- Egy új, nontermikus ablációs forma
- Szívizomszelektív
- A környező szöveteket nem roncsolja



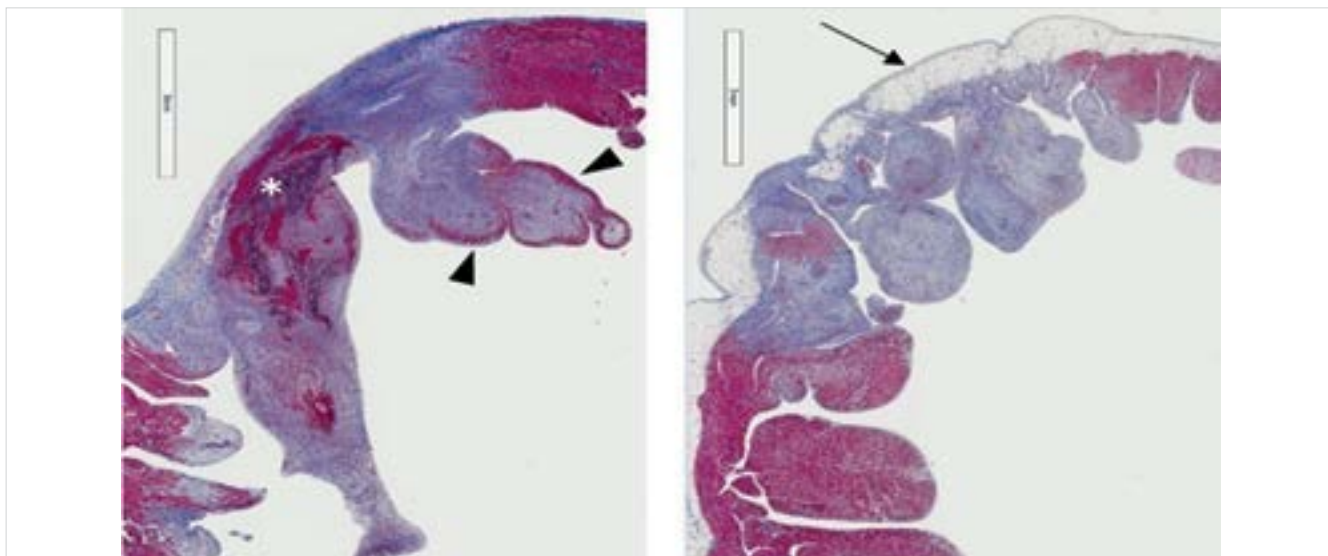
GRAFIKAI ABSZTRAKT – GRAPHICAL ABSTRACT

megfelelő beállítások mellett csak a szívizomban idéznek elő sejtelhalást, miközben a környező szöveteket (idegek, erek, nyelőcső) nem károsítja. A tartós lézió létrehozásában több paraméter is fontos szerepet játszik: az energialeadás vektora (amely főleg a katéter formájától és méretétől függ), az impulzus amplitúdója, időtartama, száma és az elektromos feszültség nagysága. Számos tanulmányban vizsgálták a tartós, transzmurális lézió létrehozásához szükséges impulzusformákat (2–4).

Preklinikai vizsgálatok

A PFA során a rövid idejű, magas feszültségű elektromos impulzusok a sejt difosfolipid-membránján pórusokat hoznak létre. Az irreverzibilis pórusképződés miatt az extracelluláris és intracelluláris tér közötti ionkülönbség megszűnik, a sejt elhalását eredményezve (2). *In vitro* bizonyították először, hogy az elektroporáció során leadott léziók biztonságosak és effektívek, amelyeket *in vivo* ellenőriztek. A preklinikai vizsgálatok során számos impulzusbeállítással kísérleteztek a megfelelő energialeadást kutatva, amellyel a tartós, transzmurális, mégis biztonságos léziók létrehozása kivitelezhető (2). *Sugrue és munkatársai* összesen 16 állattanulmány eredményét összegezték. PFA-t végeztek kamrai és pitvari szívizomzatban, nyelőcsőben. Emellett a célpontok

között volt a nervus phrenicus, a szív körüli ganglionok és a koszorúerek is. Szövettani szempontból a megfelelő transzmurális lézió létrehozása függött az energialeadás mértékétől, az impulzus amplitúdójától, illetve ezek hosszúságától és a formájától. Minél nagyobbak voltak ezen paraméterek, annál valószínűbb volt az irreverzibilis és transzmurális lézió létrehozása. A ganglionokat 83%-ban sikeresen ablálták, az ereket az energialeadás nem befolyásolta. A nyelőcsőben szöveti károsodás nem jött létre (5). Egyik vizsgálatban a nyelőcsőre kifejtett hatását vizsgálták, ezért 84 új-zélandi nyúlón végeztek nyelőcső-ablációt. 16 hét után nem jelentkezett lumenstenosis, nyálkahártyasérülés, fekély, illetve fistula sem (6). *Hunter és munkatársai* pedig bizonyították az elektroporáció szívizomszelektivitását, vagyis a szívizomsejtek lényegesen magasabb számban károsodnak, mint a simaizomsejtek (7). *Lavee és munkatársai in vivo* PFA során a sikeres transzmurális lézió létrehozása mellett nem észleltek lokális hőmérséklet-emelkedést (4). *Stewart és munkatársai in vivo* sertés ablációja után 2 héttel szövettani vizsgálatot készítettek az ablációs területekről. A képeken a jobb pitvari fülcse (RAA) és a bal pitvari fülcse (LAA) látható RF-et és PFA-t követően. Az RFA utáni szövettani képeken a lézió egy heterogén zónát alkot, amelyben bevérzés látható, az arteriolák intimájának és mediájának a hyperplasiája, lumenének trombóza és következményes fibrózis. Az RFA-lézió alatti epicardialis zsírszövetben is fibrózis és



1. ÁBRA. A jobb pitvari fülcsében RFA- (bal oldalon) és PFA- (jobb oldalon) léziók szövettani képe (2 héttel az abláció után) (8)

lipogranulomatosis gyulladás látható. A PFA által képződött lézió szövettani képe egy homogén zónát alkot, vagyis egyenletesebb a szövetben létrejövő regeneráció. Az arteriolák épek, és a lézió alatti epicardialis zsírszövet nem sérült. Az endocardium neointimális megvastagodását találták, ugyanakkor felszíne intakt volt, illetve azon thrombus sem volt látható (posztoperatív terápia részeként 60 mg enoxaparin adása történt intravénásan kétszer naponta, ha pedig az intravénás terápia nem volt lehetséges, clopidogrel 1×75 mg adása történt) (8) (1. ábra).

Younis és munkatársai *in vivo* körülmények között a redo, vagyis második RFA- és PFA-abláció hatásait hasonlították össze. Első körben létrehozták a primer léziókat RFA-val: a jobb pitvarban intercavalis vonalat ablálták megszakításokkal, a bal pitvarban PVI-t (gapeket hagyva), és a bal kamrában is végeztek ablációt. Ezután randomizálták az állatokat RFA- vagy PFA-reablációra, amelyet 5 héttel később végeztek el, majd 5 nap után szövettani vizsgálatokat végeztek a reablált területekről. Az eredményben szembevetendő, hogy a bal kamrában korábban létrehozott krónikus RFA-lézió befolyásolja az ismételt RFA-lézió leadását (a hatékonyságát rontotta), de a hatékony PFA-lézió létrehozását nem akadályozza. Az ismételt PFA-abláció mélysége a krónikus lézió szignifikánsan nagyobb volt az RFA-hoz képest (9). Ez az eredmény azt jelentheti a jövőre nézve, hogy a korábbi hegben PFA-val nagyobb méretű lézió képezhető, így pl. posztinfarktusos vagy korábban ablált betegek ablációja során a hatékonyság fokozható.

Klinikai vizsgálatok

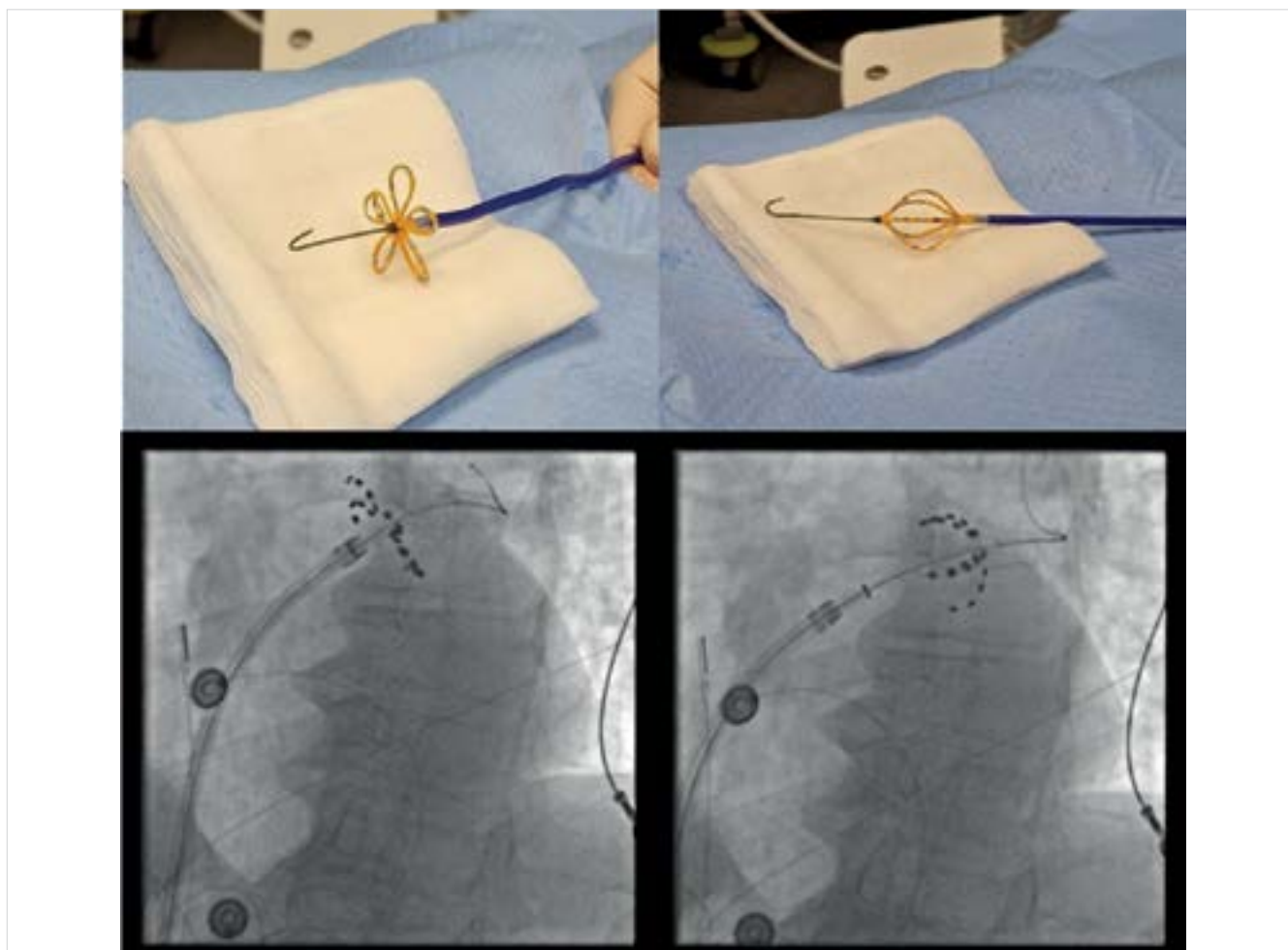
Az IMPULSE-, a PEFCAT- és a PEFCAT-II-vizsgálatok keretein belül végeztek az elsők között elektroporáció segítségével PVI-t, és szolgáltattak hosszú távú

eredményeket (2. ábra). Az IMPULSE-tanulmány során monofázisos energialeadás történt, miközben a PEF-CAT-vizsgálatokban ezzel szemben bifázisos PFA-t végeztek. Ezen tanulmányokat a Boston Scientific Fara-pulse™ rendszer használatával végezték. A tüdővéna akut izolációs rátája 100%-os volt, amelyhez átlagosan $7,2 \pm 2,2$ ablációs léziót adtak le tüdővénaenként. 110 betegben 3 hónapnál (75-90 nap) egy invazív bal pitvari újratérképezést végeztek a PV-rekonnekciók detektálása céljából, és azt találták, hogy a PV-k 84,8%-a tartósan izolált maradt. A bifázisos hullámforma egyértelműen hatékonyabbnak bizonyult a monofázisosnál, így a klinikai gyakorlatban ma már rutinszerűen ezt alkalmazzuk. Az egyéves utánkövetés során a ritmuszavar-mentesség $81,1 \pm 3,8\%$ volt (10).

Az ADVENT egy prospektív, randomizált, noninferioritási tanulmány, amely során az elektroporációval és a hagyományos (RF- és krio-) energiával történt PVI-t hasonlították össze 607 betegben. Egyéves utánkövetésnél a PFA-csoportban a betegek 73,3%-a volt ritmuszavarmentes, az RF-csoportban pedig 71,3%. Elsődleges biztonságossági végpontesemények az RF-csoportban 1,5%-ban, a PFA-csoportban 2,4%-ban fordultak elő (nem szignifikáns különbség). A vizsgálat alapján a PFA a termikus ablációval szemben noninferiornak bizonyult (11).

A MANIFEST-PF-regiszter 24 centrumban (77 operatőr), 2021. március 1. és 2022. május 30. között 1568, PFA-n átesett, paroxizmálisan vagy perzisztensen pitvarfibrilláló beteg adatait tartalmazza. Itt is a Fara-pulse™ rendszer használatával elvégzett katéteres abláción átesett betegeket vonták be. Részletes statisztikai analízist végeztek, amely során a centrumokat (felosztásuk az elvégzett beavatkozás számától függött) is összehasonlították egymást között.

99,2%-os sikeres akut tüdővéna-izolációs rátát értek el. Az egyéves ritmuszavar-mentesség 78,1% volt, ez magasabb volt a paroxizmális PF esetében a perzisz-



2. ÁBRA. A Boston Scientific Farapulse™ rendszerében használt Farawave ablációs katéter. A bal oldali képeken „flower” konfigurációban, a jobb oldali képeken „basket” konfigurációban

tens PF-hez képest (81,6% vs. 71,5%, $p=0,001$). Súlyos nemkívánatos esemény 1,9%-ban fordul elő, viszont kiemelendő, hogy PV-stenosiszt, illetve nyelőcsősérülést nem regisztráltak (12) (2. ábra).

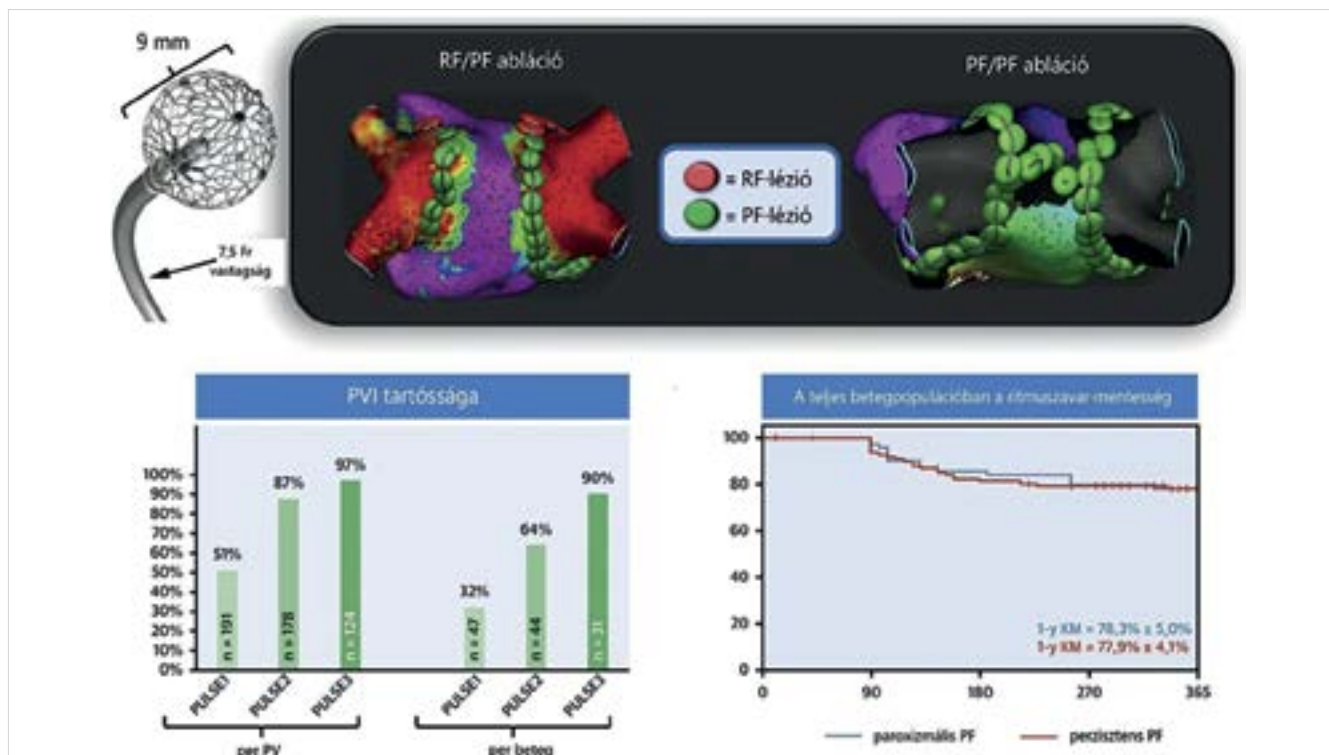
A PULSED AF egy multicentrikus, nem randomizált, prospektív vizsgálat, amelybe paroxizmális és perzisztens pitvarfibrilláló betegeket vontak be 1:1 arányban. A beavatkozásokat a Medtronic PulseSelect™ rendszer segítségével kiviteleztek, bifázisos sokkok leadásával. A betegek utánkövetése 1 évig zajlott, hetente telefonos, 3, 6 és 12 hónapnál EKG-, illetve 6 és 12 hónapnál Holter-EKG-monitorizálással. Az indexbeavatkozás során a beteg 100%-ánál sikeresen izolálták a tüdővéna-kat. 1 évnél a paroxizmális PF-ben szenvedő betegek 66,2%-a és a perzisztens PF-ben szenvedő betegek 55,1%-a volt ritmuszavarmentes. Az elsődleges biztonságossági végpont 1 betegnél fordult elő mind a két csoportban (a paroxizmális PF-csoportban egy stroke fordult elő, amely a beavatkozás napján jelentkezett; a perzisztens PF-csoportban egy pericardialis tamponád volt). A vizsgálat során a nervus phrenicus károsodása, atrioesophagealis fistula nem jelentkezett, illetve miokardiális infarktus sem alakult ki.

Két alcsoporttanulmányt is végeztek, amely során egyikben szív-MRI-vel vizsgálták a tüdővéna-stenosis megjelenését, összehasonlítva a preoperatív és 3 hónapos posztoperatív szív-MRI-vizsgálatot (13). Tüdővéna-stenosis nem jelentkezett. A másik alcsoportvizsgálat során koponya-MRI segítségével 4 betegnél igazoltak tünetmentes agyi embolizációt (silent cerebral embolism, SCE) (13) (3. ábra).

Az INSPIRE-vizsgálat során a Biosense Webster™ PFA-abláció-rendszerét tesztelték 226 betegen. A vizsgálat végén 70,9%-os volt a ritmuszavar-mentesség (14). Reddy V. Y. és munkatársai egy kisebb felületű katétert is vizsgáltak, amelynek vége egy kis rácsos ballon.



3. ÁBRA. A Medtronic PulseSelect™ PFA-katéter (13)



4. ÁBRA. A Reddy és munkatársai által elvégzett klinikai vizsgálat Affera Sphere-9™ katéterrel (15)

A Medtronic-Affera Sphere-9™ egy olyan, térképezésre és ablációra egyaránt képes katéter, amellyel úgy PFA-ablációt, mint RF-ablációt lehetséges végezni. A vizsgálat során két csoportra osztották a betegeket, akiknél a PVI során a cirkuláris izolációs vonal hátsó falra (wide area circumferential ablation, WACA) eső részét PFA-, a többit pedig RF-energiával (RF/PF) végezték, a második csoport esetén pedig a teljes WACA PFA-val (PF/PF) lett elvégezve. A PFA-csoporton belül az irrigáció és az energialeadás idejétől függően itt is 3 csoport jött létre (PULSE 1, 2, 3). Az energia szerint csoportosítva a PVI-t RF/PF konfigurációban 79 (44,4%) betegen, és a PF/PF konfigurációban 99 (55,6%) betegen végezték. Akut rekonnekciókat is észleltek (a PV-k 10%-ában), itt a gapeknek megfelelően addicionális applikációkat adtak le. Az akut rekonnekciók döntő többsége a PFA-val ablált régióban volt. 3 hónapos ismételt, bal pitvari invazív térképezés során azt találták, hogy akinél a PULSE3 beállítással lett a PVI végezve, a pulmonális vénák tartós izolációs siker-rátája 97% az RF/PF konfigurációban, a PF/PF-ben pedig 96%. Betegeként vizsgálva ez azt jelentette, hogy az összes PV a páciensek 90%-ában tartósan izolált maradt, ami kitűnő eredménynek számít. Emellett a bal pitvari felső falon (roof line), illetve mitrális és cavotricuspidalis (PFA-val) lineáris ablációvonalakat is létrehozottak 100%-os akut sikerrátával. A 3 hónapos invazív újratérképezés során a bal pitvari roof, a mitrális és a cavotricuspidalis vonalak 82%, 68% és 87%-ban voltak tartósak (4. ábra).

1 éves utánkövetésnél a paroxizmális PF-csoportban

78,3%±5,0%, a perzisztens PF-csoportban 77,9%±4,1% volt. A konfigurációk közül a PULSE3-csoportban a 84,8%±4,9% volt a ritmuszavar-mentesség. Ebben a vizsgálatban sem fordul elő PV-stenosis, illetve atrio-oesophagealis fisztula (124 betegen végeztek poszt-procedurális felső panendoszkópiát, 3-nál találtak minor nyálkahártya erythemát) (15).

Nakatani és munkatársai 41 betegnél elvégzett termikus és PFA-abláció után 3 óránál és 3 hónagnál végeztek szív-MRI-vizsgálatot. A 3 órás felvételeken a PFA-csoportban az ödéma 20%-kal kevesebb volt, a három hónapos felvételeken már az akut PFA-lézióra jellemző eltérések eltűntek. Az adatok alapján az RFA-hoz képest csökkent fibrózisra lehet következtetni a PFA-csoportban (16).

A felsorolt klinikai vizsgálatokban a használt katéterek és az utánkövetési módszerek nagyban különböztek egymástól, ezért a kapott eredmények direkt nem összehasonlíthatóak.

Megbeszélés

A preklinikai vizsgálatok bizonyították a PFA szövet-szelektivitását és az irreverzibilis miokardiális lézió létrehozásának lehetőségét. A PFA szövettani hatásai csökkent gyulladást és fibrózist mutattak az RFA-hoz képest, amelyek nagyobb valószínűséggel vezetnek abláció után optimálisabb remodellinghez, a pitvari funkció kevésbé károsodik. Az úgynevezett single-shot eszközökkel – a méretük miatt – nagyobb pitvari terüle-

tek ablációs kezelése válik lehetővé, amelynek hosszú távú relevanciája még kérdéses (2, 3, 7).

Kiemelkedő előnye a termikus energiákkal szemben a PFA szívizom- szelektivitása, amely során nem károsodnak a környező szövetek. A klinikai vizsgálatok során, megfelelően beállított paraméterek mellett nem írtak le PV-stenosiszt, illetve súlyos fokú nyelőcsősérülést (atrioösophagealis fisztulát). A MANIFEST-PF-regiszterben átmeneti nervus phrenicus idegbénulást regisztráltak, amelyből csak 1 volt tartós (12). Az irodalomban leírtak koszorúérspasmust PFA-abláció kapcsán (17). A jelenleg legtöbbször használt ablációs paraméterek függnek az adott rendszertől, de alapvetően 10-90 impulzust adnak le, általában 100 mikroszekundum impulzushosszal, 1-10 Hz frekvenciával, amely paraméterek egy kb. 500 és 3000 V/cm közötti elektromos mezőt generálva érik el az ablációs hatást. A sikeres applikációk leadásához azonban propofolnarkózis szükséges, szemben a termális ablációs modalitásokkal szemben, ahol fentanylérzéstelenítés elegendőnek bizonyult (2). Az ADVENT-vizsgálat hasonlította össze a termikus és a PFA-ablációt, amely során a PFA noninferiornak bizonyult. Természetesen, tekintettel a klinikai PFA-alkalmazások rövid időtartamára (világszerte 2022 óta alkalmazzák), számtalan nyitott kérdés van még ezen ígéretes technológia kapcsán. További adatokra van szükségünk (nagyobb betegszámon) ahhoz, hogy a PVI tekintetében hosszú távú következtetéseket vonhassunk le (11). A PFA alkalmazásánál az is kérdéses, hogy hol lesz a helye a „single-shot” katéterek használat mellett a „point-by-point” katétereknek. További adatokra van szükségünk a PFA („single-shot”, illetve „point-by-point”) pitvarfibrilláció kezelésében elfoglalt szerepének pontos meghatározásában. Mérlegelni szükséges a magas biztonsági profilt és a rövidebb beavatkozási időt, hogy mennyiben ellensúlyozza a PFA-val járó magasabb költséget, illetve azt, hogy mindig propofolnarkózis szükséges. További kérdés, hogy mely betegek profitálhatnak ezen modalitásból, első PVI-hez használandó, vagy pedig reablációk elvégzésénél lehetséges a magasabb sikerarány. Továbbá kevés adat áll rendelkezésre a klinikai használatban a PFA kamrákban történő alkalmazásáról. Néhány esetet írtak le, akár kiáramláspálya-kamrai extrasystolia vagy tartós kamrai tachycardiaablációban (18–20).

Összefoglalás

A klinikai fázisban végzett vizsgálatok alapján összességében kimondható, hogy PFA segítségével a PVI biztonságban elvégezhető. Jó hatásfokú és kitűnő biztonságossági profilú beavatkozás. Mivel a Farapulse™ és a PulseSelect™ rendszerek úgynevezett single-shot eszközök, a beavatkozás időtartama is lényegesen rövidebb a termikus ablációkéhoz képest. További fontos

szempont, hogy a single-shot PFA, annak egyszerűsége miatt, kevésbé tapasztalt kezekben is jó hatékonyságú beavatkozást tesz lehetővé.

Nyilatkozat

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

Irodalom

- Hindricks G, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2021; 42: 373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- Di Monaco A, Vitulano N, Troisi F, et al. Pulsed Field Ablation to Treat Atrial Fibrillation: A Review of the Literature. J Cardiovasc Dev Dis 2022; 9(4): 94. <https://doi.org/10.3390/jcdd9040094>
- Rubinsky B, Onik G, Mikus P. Irreversible electroporation: a new ablation modality – Clinical implications. Technol Cancer Res Treat 2007; 6: 37–48. <https://doi.org/10.1177/153303460700600106>
- Lavee J, Onik G, Rubinsky B. A novel nonthermal energy source for surgical epicardial atrial ablation: Irreversible electroporation. Heart Surg Forum 2007; 10: E162–E167. <https://doi.org/10.1532/HSF98.20061202>
- Sugrue A, et al. Irreversible electroporation for catheter-based cardiac ablation: A systematic review of the preclinical experience. J Interv Card Electrophysiol 2019; 55: 251–265. <https://doi.org/10.1007/s10840-019-00574-3>
- Song Y, Zheng J, Fan L. Nonthermal Irreversible Electroporation to the Esophagus: Evaluation of Acute and Long-Term Pathological Effects in a Rabbit Model. J Am Heart Assoc 2021; 10: e020731. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020731>
- Hunter DW, et al. In Vitro Cell Selectivity of Reversible and Irreversible Electroporation in Cardiac Tissue. Circ Arrhythm Electrophysiol 2021; 14: e008817. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.008817>
- Stewart MT, Haines DE, Verma A, et al. Intracardiac pulsed field ablation: Proof of feasibility in a chronic porcine model. Heart Rhythm 2019; 16(5): 754–764. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.10.030>
- Younis A, Buck E, Santangeli P, et al. Efficacy of Pulsed Field vs. Radiofrequency for the Reablation of Chronic Radiofrequency Ablation Substrate: Redo Pulsed Field Ablation. JACC Clin Electrophysiol 2024 Feb; 10(2): 222–234. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2023.09.015>
- Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, et al. Pulsed Field Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: 1-Year Outcomes of IMPULSE, PEFCAT, and PEFCAT II. JACC: Clinical Electrophysiology 2021; 7(5): 614–627. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.02.014>
- Reddy VY, Gerstenfeld EP, Natale A, et al. Pulsed Field or Conventional Thermal Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2023 Nov 2; 389(18): 1660–1671. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307291>
- Turagam MK, Neuzil P, Schmidt B, et al. Safety and Effectiveness of Pulsed Field Ablation to Treat Atrial Fibrillation: One-Year Outcomes From the MANIFEST-PF Registry. Circulation 2023; 148: 35–46. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064959>
- Verma A, Haines DE, Boersma LV, et al. Pulsed Field Ablation for the Treatment of Atrial Fibrillation: PULSED AF Pivotal Trial. Circulation 2023; 147: 1422–1432. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.063988>
- Duytschaever M, De Potter T, Grimaldi M, et al. Paroxysmal Atrial Fibrillation Ablation Using a Novel Variable-Loop Biphasic Pulsed Field Ablation Catheter Integrated With a 3-Dimensional Mapping System: 1-Year Outcomes of the Multicenter insPIRE Study. Circulation Arrhythmia and Electrophysiology 2023 Mar; 16(3): e011780. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.122.011780>
- Reddy VY, Peichl P, Anter E, et al. A Focal Ablation Catheter Toggling Between Radiofrequency and Pulsed Field Energy to Treat Atrial Fibrillation. JACC: Clinical Electrophysiology 2023; 9(8): 1786–1801. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2023.04.002>
- Nakatani Y, et al. Pulsed field ablation prevents chronic atrial fibrotic changes and restrictive mechanics after catheter ablation for atrial fibrillation. Europace 2021; 23: 1767–1776. <https://doi.org/10.1093/europace/euab155>
- Gunawardene MA, et al. Coronary Spasm During Pulsed Field Ablation of the Mitral Isthmus Line. JACC: Clin Electrophysiol 2021; 7: 1618–1620. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.08.016>
- Reddy VY, et al. Pulsed Field Ablation for Pulmonary Vein Isolation in Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol 2019; 74(3): 315–326. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.021>
- Reddy VY, Gerstenfeld EP, Natale A, et al. Pulsed Field or Conventional Thermal Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2023; 389: 1660–1671. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307291>

Vena cava superioron keresztül végzett pulmonálisvéna-izoláció elzárt vena cava inferior esetén

Párkányi Boglár¹, Tahin Tamás^{1,2}, Riba Ádám¹

¹Zala Vármegyei Szt. Rafael Kórház, Kardiológia Osztály, Zalaegerszeg

²Heart and Vascular Centre, Mater Private Hospital, 72 Eccles Street, Dublin 7, Ireland



Szerzői videó-összefoglaló

Levelezési cím:

Dr. Riba Ádám, 8900 Zalaegerszeg Zrínyi út 1., e-mail: adam8804@gmail.com

A pulmonálisvéna-izoláció elsőként választható terápiás lehetőség pitvarfibrillációban, különösen szívelégtelenséggel járó vagy gyógyszeres terápiára rezisztens esetekben. A beavatkozás több technikával is végezhető, de a kezdeti lépések között mindig szerepel a combvéna perkután punkciója, majd a katéterek jobb pitvarba juttatása. Ritkán ez nem kivitelezhető a szokásostól eltérő érfejlődési variáció, például elzárt vena cava inferior miatt, ilyenkor alternatív behatolási kapu használata jön szóba. Esetünkben egy elzárt vena cava inferiorral élő, 48 éves, perzisztens pitvarfibrilláló nőbeteg vena jugularis punkciót követő, vena cava superior felől végzett sikeres ablációjának menetét és körülményeit mutatjuk be.

Kulcsszavak: pitvarfibrilláció, katéteres abláció, elzárt vena cava inferior, alternatív behatolási kapu, transzszeptális punkció

Pulmonary vein isolation through superior vena cava in case of interrupted inferior vena cava - case report

Pulmonary vein isolation is a primary therapeutical option for controlling atrial fibrillation, particularly in cases complicated with heart failure or previously ineffective pharmacological antiarrhythmic treatment. Different techniques share the puncture of the femoral vein followed by the insertion of endocardial catheters through the inferior vena cava. When an interrupted vena cava inferior is present, another approach is needed to reach the target area for ablation. We present a case and the circumstances of a 48-year-old female, when transjugular pulmonary vein isolation was performed due to persistent atrial fibrillation.

Keywords: atrial fibrillation, catheter ablation, interrupted inferior vena cava, alternative approach, transseptal puncture

Bevezetés

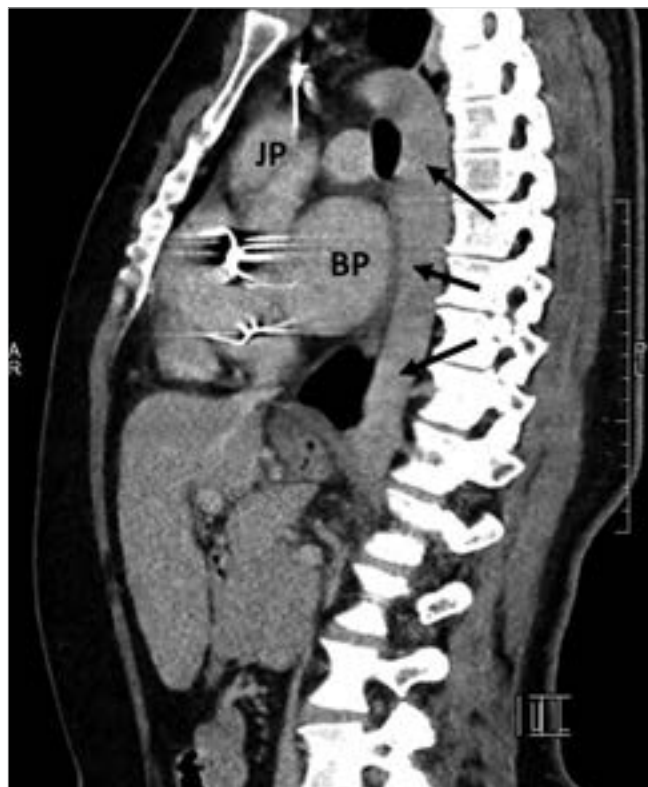
A pitvarfibrilláció (PF) kezelésében – a ritmuskontroll elérésére – hatékony módszer a pulmonális vénák katéterabláció útján végzett izolációja (PVI), amely különösen a rekurrens, tünetes, illetve csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval és szívelégtelenséggel szövődött esetekben nagy jelentőségű. Az ESC jelenleg érvényes ajánlása szerint a PF katéteres ablációja javasolt, illetve megfontolandó, ha egy I. vagy III. osztályú

antiaritmiás szerrel (IA/B) vagy béta-blokkolóval (IIaB) történt sikertelen vagy nem tolerálható kezelés után tünetes paroxizmális vagy perzisztens pitvarfibrilláció jelentkezik (1). A 2017-ben közzétett CASTLE-AF-vizsgálat eredménye alapján a PVI a vizsgálatba bevont paroxizmális vagy perzisztens pitvarfibrilláló, csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelen betegeknél a mortalitást és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció gyakoriságát is csökkentette (2). Az abláció célja a pulmonális vénák különböző technikákkal történő izolációja, amelyhez

alapvető lépés a bal pitvar katéteres megközelítése. A gyakorlatban a centrális vénás rendszer, leggyakrabban a vena femoralisok *Seldinger* szerinti kanülálása után a vena cava inferior (VCI) és a jobb pitvar felől transzseptális punkcióval jutunk a bal szívfélbe (3). Ritkán előfordulnak olyan esetek, amikor – például egy vena cava inferiort érintő ritka fejlődési rendellenesség miatt – a rutinszerű eljárás nem alkalmazható. Ha az ajánlások szerint mégis indokolt a PVI elvégzése, az abláció célpontját más módon is megközelíthetjük.

Esetismertetés

A 48 éves, gyermekkorában subvalvularis aortasteno-sis miatt vizsgált, később sinuscsomó-betegség okozta bradycardiával gondozott nőbeteget antiaritmias kezelés mellett is rekuráló, panaszokat okozó PF miatt utalták ambulanciánkra. A beteg anamnézise alapján a ritmuszavar bradycardia-dependens megjelenése is felmerült, így először DDD pacemaker beültetését végeztük, később a beteg változatlanul fennálló panaszai miatt PVI mellett döntöttünk. A tervezett beavatkozás alatt a vena cava inferior szokásostól eltérő lefutását észleltük a katéterek felvezetése során, ezért a vizsgálatot befejeztük. Az anatómiai viszonyok tisztázására mellkasi és hasi CT-angiográfiát kértünk, amely kimutatta a beteg ritka veleszületett fejlődési anomáliáját: a VCI folytonossága a vesevénák szintjében megszakadt, az alsó testfél vénás elvezetése a feltágult vena azygoson keresztül a vena cava superioron (VCS) át történt. A májvénák egy rövid VCI-ben folytatódtak a jobb pitvar felé, a vesevénák és a máj közötti VCI-szakasz hiányzott, ezeken kívül variáns jobb arteria subclavia, részleges situs inversus és többgócú lép ábrázolódott (1. ábra). Tekintettel a beteg fiatal életkorára, panaszokat okozó ritmuszavarára és a PF mellett észlelt csökkent szisztolés bal kamrai pumpafunkciójára, az abláció VCS felőli elvégzése mellett döntöttünk. Intubációs narkózisban, jobb vena jugularis interna behatolásból, transoesophagealis echocardiographia (TEE) vezérelten transzseptális punkciót végeztünk egy T3-as görbületű transseptális sheath (Braidin™ Cross transseptal needle and sheath, 8.5 Fr, T3, APT Medical) segítségével, amelyet ezután egy rövidebb hajlítható cseréltünk ki (Agilis™ Epi, 40 cm, 8.5 Fr, St. Jude Medical) (2A–C ábra). CARTO rendszer és Pentaray (Biosense Webster Inc.) katéter segítségével bal pitvari elektroanatómiai térképet vettünk fel a bal pitvarról. Ezután ablációs katéter (ThermoCool Smart-Touch™ 8 Fr, Biosense Webster) használatával sikeres point-by-point PVI-t végeztünk, a beavatkozás végén, elektromos kardioverzió után a sinusritmus helyreállt (2D ábra). A pulmonális vénák bidirekcionális vezetési blokkját Pentaray katéterrel és pacing manőverekkel igazoltuk. A beavatkozás ideje 145 perc, a bal pitvari idő 78 perc volt. A sugáridő 28 perc 43 mp volt. A beavat-

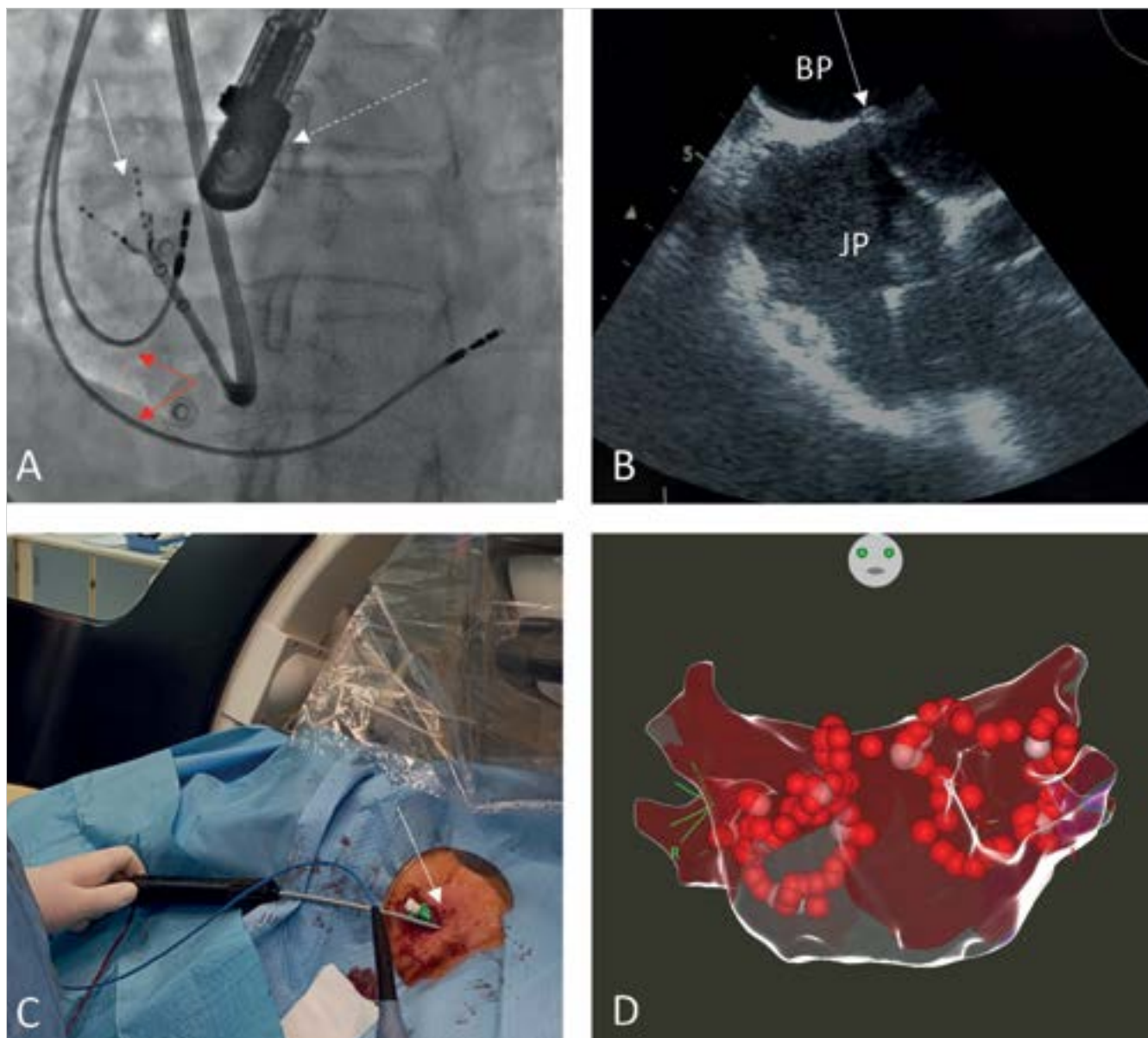


1. ÁBRA. Mellkas-hasi CT-angiográfiai felvétel. A nyilak a kitért vena azygost mutatják, amely a bal pitvarra hátról megkerülve a vena cava superiorba ömlik. Rövidítések: JP: jobb pitvar; BP: bal pitvar

kozás után, a pericardiumban kevés, hemodinamikai instabilitást nem okozó folyadék jelent meg, amely két-napos obszerváció során spontán regrediált. A beteg utánkötése során, a hazabocsátása utáni 10. napon a PF kiújulását észleltük, ezért amiodaron-előkezelés után elektromos kardioverziót végeztünk. Sinusritmusát a legutóbbi, 3. havi kontrollig béta-blokkoló-kezelés mellett tartotta, az amiodaronkezelés folytatására nem volt szükség.

Megbeszélés

Az irodalomban több esetismertetést közöltek, amelyben a fentihez hasonló fejlődési rendellenesség esetén végeztek PVI-t, a vena cava superioron keresztül. A VCI ritka anatómiai variációjához néhány esetben többgócú lép és gyakran strukturális szívbetegség, illetve ingerképzési zavar is társul (4–7). E fejlődési rendellenesség incidenciája 0,6%. Ezekben az esetekben a VCI felől a pulmonális vénák szájadékai a szokványos módon történő transzseptális punkcióval nem közelíthetők meg. Mivel ilyenkor a szokásostól eltérő irányból jutunk a bal pitvarba, és a beavatkozáshoz használt eszközöket is vena cava inferioron keresztüli használatra tervezték, még gyakorlott elektrofiziológusoknak is kihívás egy ilyen abláció elvégzése. *Kupics*



2. ÁBRA. A: AP irányú röntgenkép, amelyen a bal pitvar jobb felső pulmonális vénájában lévő Pentaray térképező katéter, Agilis sheathben (folytonos fehér nyíl) TEE-fej (szaggatott fehér nyíl) és pacemaker-elektrodák (piros nyilak) látszanak. B: TEE-kép. A transzszeptáló tű benyomja a pitvarok közti sövényt a bal pitvar felé (nyíl). C: Az Agilis sheath és az ablációs katéter bevezetésének pontja a vena jugularisba (nyíl). D: Bal pitvari elektroanatómiai térkép. Piros pöttyök = az ablációs pontok kört formáznak a bal és a jobb pulmonális vénák körül. Rövidítések: JP: jobb pitvar; BP: bal pitvar

és munkatársai egy hiányosan kifejlődött vena cava inferiorral élő, 53 éves férfi beteg pulmonálisvéna-izolációját végezték a jobb vena subclavia és a jobb vena jugularis interna felől (3), hasonló érfejlődési rendellenességgel született betegek esetében Kato és munkatársai szintén a jobb vena jugularis internán és a jobb vena subclavián át (5), Saglietto és munkatársai pedig csak transjugularis behatolásból közelítették meg a bal pitvart (6). Iatrogén eredetű, vena cava interruptio esetében végzett pulmonálisvéna-izolációra is található példa: Usman és munkatársai jobb subclavia és bal axilláris vénákon keresztül végezték el a beavatkozást

egy korábban vena cava filter beültetésén átesett betegnél (8). A fentiekben ismertetetthez hasonló fejlődési rendellenesség esetén PVI végzésére a VCS használatán kívül, alternatív megoldásként torakoszkópiás abláció vagy perkután transzhepatikus punkcióval, a májvéna-rendszeren keresztül végzett PVI lehetséges, azonban ezek a relatíve magas kockázat és a nehezebb megvalósítás miatt kevésbé elterjedtek (4, 6, 7). Az esetismertetések szerzői minden esetben kiemelték a hagyományostól eltérő behatolási kapun keresztül végzett ablációk nehézségeit. A transzszeptális punkció megkönnyítésére a Brocken-

brough-tű manuális meghajlítását vagy rádiófrekvenciás energiát használtak (4, 6). A hatékony abláció eléréséhez pedig elengedhetetlen a katéter hajlítható sheath-tel történő mozgatása, ehhez a rövidebb, epikardiális ablációhoz kifejlesztett változat bizonyult a legalkalmasabbnak (4, 6). A transzszeptális punkció fokozott óvatossággal, TEE-vezérelten történt az ismertett példákban, intubációs narkózisban vagy éber szedációban. Összességében a fentihez hasonló ritka esetekben a végső döntés meghozatala előtt a beteg anatómiai adottságait, társbetegségeit, a beavatkozást végző munkacsoport tapasztalatát és a rendelkezésre álló felszerelést javasolt számításba venni, hogy optimális megoldás szülessen.

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. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of

the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. European Heart Journal. 2020.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>

2. Marrouche NF, Kheirikhahan M, Brachmann J. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. N Engl J Med 2018; 379(5): 492. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1806519>

3. Sallo Z, Kupo P, Szegedi N, Zima E, Csanady Z, Kardos A et al. Összefoglaló az ESC 2020-as pitvarfibrilláló betegek ellátására vonatkozó irányelveiről. Cardiologia Hungarica 2021; 51: 177–182. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2021.51.3.177>

4. Kupics K, Jubele K, Nesterovics G, Erglis A. A case report of pulmonary vein isolation performed in a patient with polysplenia and interrupted inferior vena cava. Eur Heart J Case Rep 2021; 5(12): ytab480. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytab480>

5. Kato H, Kubota S, Goto T, Inoue K, Oku N, Haba T, et al. Trans-septal puncture and catheter ablation via the superior vena cava approach for persistent atrial fibrillation in a patient with polysplenia syndrome and interruption of the inferior vena cava: contact force-guided pulmonary vein isolation. Europace 2017; 19(7): 1227–32. <https://doi.org/10.1093/europace/euw095>

6. Saglietto A, De Ferrari GM, Ferraris F, Anselmino M. Pulmonary vein isolation through trans-jugular approach in a patient with inferior vena cava interruption. J Interv Card Electrophysiol 2022; 64(2): 267–8. <https://doi.org/10.1007/s10840-021-01114-8>

7. Singh SM, Neuzil P, Skoka J, Kriz R, Popelova J, Love BA, et al. Percutaneous transhepatic venous access for catheter ablation procedures in patients with interruption of the inferior vena cava. Circ Arrhythm Electrophysiol 2011; 4(2): 235–41. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.110.960856>

8. Usman SR, Adela BG, Suraj K. Atrial Fibrillation and Atrial Flutter Ablation – An Unconventional Approach. J Atr Fibrillation 2019; 12(1): 2106. <https://doi.org/10.4022/jafib.2106>

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



O L O H U



orvosi lapok online

MAGYARORSZÁG LEGNAGYOBB

ORVOSI SZAKPORTÁLJA

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

A bal Tawara-szár-terület ingerlése által optimalizált kardiális reszinkronizáció – a jónál is jobbat ígér?

Ezer Péter, Vilmányi Gábor, Szűcs Kitti Dorina,
Lukács Réka Alíz, Kónyi Attila



Szerzői videó-összefoglaló

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Szívgyógyászati Klinika,
Pacemaker Munkacsoport, Pécs

Levelezési cím:

Dr. Ezer Péter, e-mail: ezer.peter@pte.hu

A szív vezetőrendszerének ingerlése forradalmasíthatja a konvencionális pacemakerterápiát. Mind a His-köteg, mind a bal Tawara-szár-terület ingerlése alkalmas nemcsak antibradycardia indikációban a jobb kamrai ingerlés által okozott cardiomyopathia megelőzésére, de szívelégtelen, intraventrális vezetési zavarral rendelkező betegek esetén hatékonyabbá teheti a kardiális reszinkronizációs kezelést is. A szerzők két eset bemutatása kapcsán szeretnék ismertetni a bal Tawara-szár-területi ingerlés nyújtotta potenciális előnyöket a napi klinikumból.

Kulcsszavak: vezetőrendszeri ingerlés, bal Tawara-szár-területi ingerlés, kardiális reszinkronizáció

Left bundle branch area pacing optimized cardiac resynchronization – a promise of way better?

Conduction system pacing may revolutionize conventional pacemaker therapy. Both His- and left bundle branch area pacing (LBBAP) can prevent right ventricular pacing induced cardiomyopathy in bradycardia pacemaker indications, furtheron they might improve effectivity of cardiac resynchronization in heart failure patients with intraventricular conduction delay. Authors would like to present the potential benefits of LBBAP pacing in two patient-cases from the daily clinical scenario.

Keywords: conduction system pacing, left bundle branch area pacing, cardiac resynchronization

Bevezetés

A szív ingerületvezető rendszerének ingerlése (conduction system pacing, CSP) egy jelenleg forrongó és technikájában dinamikusan fejlődő területe a pacemakerterápiának.

Ismert tény, hogy a jelentős arányú (>20–40%) konvencionális jobbkamra-csúcsi pacemakeringerlés pacemaker indukálta cardiomyopathia (PICM) kifejlődéséhez vezethet, amely a balkamra-funkció progresszív romlásával, disszinkroniával és remodellinggel társul, főleg már a beültetés előtt csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval rendelkező betegeknél. Ebben az alternatív jobb kamrai ingerlési helyek (pl. szeptális lokáció) alkalmazása sem hozott érdemi változást.

A DAVID-vizsgálatban tünetes szisztolés szívelégtelen betegeknél a jobb kamrai ingerlési arány minden 10%-

os emelkedésével 16%-kal nőtt a szívelégtelenség miatti hospitalizáció, illetve mortalitás kompozit végpontja 18 hónapos utánkövetés során (1).

Szintén a jobb kamrai ingerlés detrimentális hatásait igazolta nemrég a BUDAPEST CRT Upgrade-vizsgálat is. Az utóbbi nagyszabású tanulmány evidenciát szolgáltatott szisztolés szívelégtelenségben jelentős jobb kamrai ingerlési aránnyal élő betegek sürgető CRT (kardiális reszinkronizációs terápia) upgrade beavatkozásának irányában, ezzel nagy arányban javítva a biventrális ingerlésben részesülő betegek prognózisát mind morbiditás, mortalitás, mind reverz remodeling kompozit végpontja tekintetében (2).

A CSP alkalmazásával a fent említett PICM kialakulása megelőzhető lehet jelentős kamrai ingerlési igénnyel rendelkező betegeknél, mivel az ingerület terjedése a szív

saját vezetőrendszerén okoz depolarizációs hullámot, így kisebb intra- és interventrikuláris disszinkronia keletkezik, mint konvencionális jobb kamrai miokardiális ingerléssel. Mindezek mellett a CSP-nek jelentős szerepe lehet nemcsak antibradycardia indikációban, illetve PICM megelőzésében; megfelelő ingerlési technika mellett kamrai reszinkronizációra is alkalmas lehet.

Kardiális fiziológiás ingerlésnek (cardiac physiologic pacing, CPP) nevezzük minden olyan ingerlési formát, amely lehetőség szerint megtartja, illetve visszaállítja a kamrai kontrakció elektromechanikus szinkronitását. Ennek formája lehet a konvencionális biventrikuláris ingerlés, azaz CRT, illetve a szív saját vezetőrendszerének ingerlése (conduction system pacing, CSP) is (3).

CSP-ingerlésnek nevezzük mind a szelektív, illetve nonszelektív His-kötegben vagy bal Tawara-szárban, anterior vagy posterior fasciculusban, illetve intramiokardiálisan elhelyezkedő faszikuláris hálózatában bekövetkező konzekvens capture-t. Nonszelektív ingerlés során a vezetőköteg melletti környező myocardiumterület depolarizációja is észlelhető, amely a felszíni EKG-n többnyire úgynevezett pszeudodelta-hullám formájában jelenik meg. Szelektív vezetőrendszeri ingerlés esetén, adott ingerlési energia mellett a bal kamrai aktivációs idő abrupt és konzekvens csökkenését tapasztaljuk, amely többnyire az ingerelt QRS-morfológia keskenyedésével társul (4).

Irodalmi adatok alapján a His-terület ingerlése és a bal Tawara-szár-terület ingerlése (left bundle branch area pacing, LBBAP) hatékonyságban nem marad el egymástól, bár a His-területi ingerlés általában keskenyebb QRS-morfológiát és potenciálisan hatékonyabb QRS-korrekciót tesz lehetővé. A His-területi ingerléssel kapcsolatos utánkövetések során azonban gyakrabban számolnak be magas ingerléshatárértékről, pitvari oversensing vagy kamrai undersensing jelenségről, amely utóbbiak reoperációt igénylő komplikációt jelentenek a betegek akár 5-20%-ánál. Részben a fenti problémák miatt pacemakerdependens betegeknél az implantáció során jobb kamrai back-up-elektroda beültetése is szükségessé válhat.

Az LBBAP hatékonyságban noninferior eredményt mutat His-területi ingerléssel szemben a szívelégtelenség miatti hospitalizációk tekintetében vagy reszinkronizációs indikációban a bal kamrai reverz remodelling mértékében. Kiemelendő továbbá, hogy az LBBAP könnyebben kivitelezhető, és az utánkövetés során kevesebb reoperációt igénylő szövődmény lép fel, ezek mellett pedig nem igényli jobb kamrai back-up-elektroda beültetését sem (5, 6).

A fent említett tényezők alapján nem véletlen, hogy az Európai Kardiológus Társaság által nemrégiben ismertett nemzetközi felmérés alapján a legtöbb CSP-beavatkozást végző európai centrumban LBBAP irányú preferencia érvényesül (6).

Kiemelendő továbbá, hogy a bal Tawara-szár-területi ingerlés nem egészen analóg fogalom a bal Tawara-

szár szelektív/nonszelektív ingerlésével, hiszen az előbbi halmazba sorolhatjuk a bal kamrai szubendokardiális, szeptális miokardiális ingerlést (left ventricular septal pacing, LVSP) is, amelynek pontos jelentősége és hatékonysága egyelőre nem ismert, de az eddig rendelkezésre álló adatok szerint jobb effektusú mind a PICM megelőzésében, mind a bal kamrai reszinkronizációban, mint a konvencionális jobb kamrai pacemakeringerlés. Egyes szerzők hatékonyságban a vezetőrendszeri ingerléshez hasonló effektusú ingerlési technikaként tekintenek rá (8).

Intézetünkben a fent említett relatív előnyök miatt szintén a bal Tawara-szár-területi ingerlési technikát (LBBAP) részesítjük előnyben. Beavatkozásaink során egy speciális preformált sheattal (Biotronik Selectra 3D™) irányított, aktív fixációs elektródát (Biotronik Solia S 60™) használunk folyamatos unipoláris pace-mapping alkalmazása mellett.

Az LBBAP-ingerlés sikerességét az Európai Aritmológiai Társaság (EHRA) által idén áprilisban megjelentetett expert-konszenzuszdokumentum kritériumrendszerre alapján mondtuk ki (9).

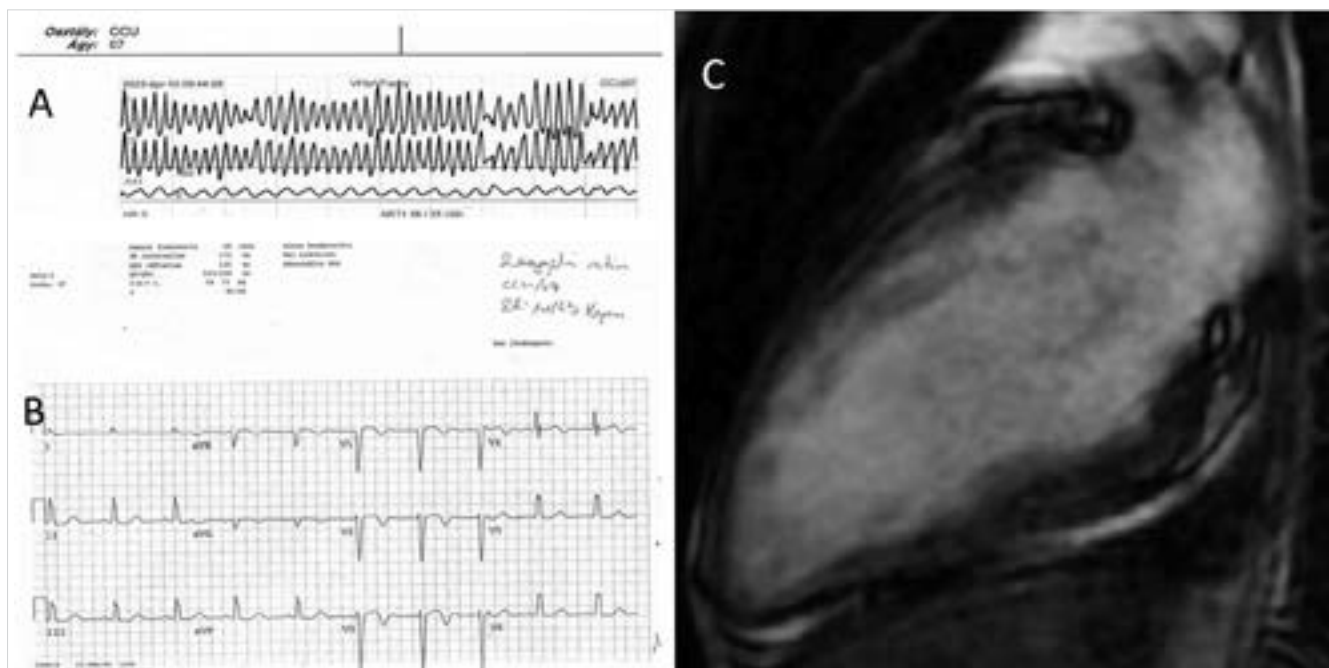
Az alábbiakban két eset kapcsán szeretnénk a szerzők ismertetni a bal Tawara-szár-területi ingerlés nyújtotta potenciális előnyöket QRS-korrekció, illetve elektromechanikus kamrai reszinkronizáció tekintetében.

I. eset: LBBAP-optimalizált ICD-terápia (LOT-ICD) familiáris long QT szindrómában

61 éves, negatív kardiovaszkuláris anamnéziséű, jó általános állapotú hölgy beteg került felvételre többszöri torsades de pointes kamrai tachycardia, kamrafibilláció miatti reanimáció után intézetünkbe. Kálium- és magnéziumpótlás, intravénás lidokain hatására az állapota stabilizálható volt. Felvételi echokardiográfiás vizsgálata során mérsékelten csökkent bal kamrai ejekciós frakciót (LVEF: 45%), bal kamrai diffúz hypokinesis mellett normálisan tág üregméreteket, durva valvuláris vitiumot nem mutató echokardiográfiás kép volt látható. Akut koronarográfia során iszkémia gyanúját felvető koronáriszűkület nem volt észlelhető. Állapota stabilizálódása után felszíni, 12 elvezetéses EKG-n jelentős, inkomplett bal Tawara-szár-blokk-szerű intraventriculáris vezetési zavar, szekunder repolarizációs eltérések és jelentősen megnyúlt cQT-(QT_c-) intervallum volt észlelhető. Mint kiderült, a hölgy elsőfokú rokonainál long QT szindróma (I. típus) igazolódott, amelyet genetikai vizsgálat is verifikált, illetve a közeli családban is előfordult hirtelen szívhalál.

Szív-MR-vizsgálat történt, amely szintén a mérsékelten csökkent szisztolés balkamra-funkciót (LVEF: 45%), illetve az anteroapicalis területek kifejezett nonkompaktációját igazolta (1. ábra). Késői típusú gadolínium-kontrasztalmozás nem volt észlelhető. Genetikai mintavétel történt.

A fent említett, mérsékelten csökkent szisztolés bal-



1. ÁBRA. (A) Kardiológiai intenzív osztályunkon is recidív torsades de pointes kamrai tachycardia jelentkezett, amely több esetben hemodinamikai megingással járt, és azonnali DC-sokk leadását tette szükségessé. (B) A 12 elvezetéses nyugalmi EKG-n inkomplett bal Tawara-szár-blokk-szerű, intraventrikuláris vezetési zavar látható; 125 ms-os QRS-sel, illetve 528 ms-os QT_c-idővel, szekunder repolarizációs zavarokkal. (C) A szív-MR-vizsgálat a bal kamrai anterioapicalis régiók kifejezett hypertrabecularisatióját, illetve a non-compact cardiomyopathia képalkotó diagnosztikai kritériumainak megfelelő képet mutatott.

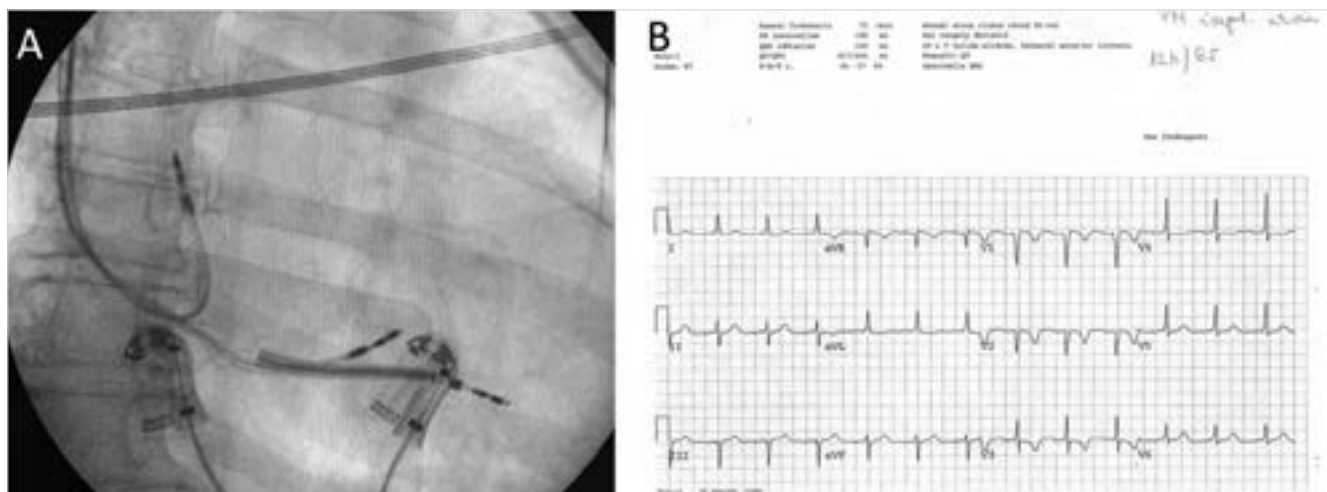
kamra-funkció, kifejezett intraventrikuláris vezetési zavar miatt egy, a bal Tawara-szár ingerlését végző, szekunder profilaktikus beültethető kardioverter-defibrillátor (implantable cardioverter-defibrillator, ICD) beültetése mellett döntöttünk. Mérsékelt sinusbradycardia-tendencia mellett és a későbbiekben feltitrálendő propranololigény miatt potenciális pitvari ingerlést végző, kétüregű ICD-rendszer beültetése jött szóba.

Ezen túlmenően a fent látott inkomplett bal Tawara-szár-blokk-morfológia és mérsékelt csökkenő bal kamrai ejekciós frakció tekintetében szintén felmerült a reszinkronizáció, így a bal kamrai de- és repolarizációs mintázat visszaállítására irányuló kamrai ingerlés lehetősége. Jelen QRS-szélességnél a CRT-kezelés azonban kontraindikált, és egyelőre ugyan CSP-vel sem rendelkezünk evidenciákkal, de a fenti bal kamrai de- és repolarizációban történő korrekció jelentős előnyöket jelenthet betegünk klinikai javulásában.

A fenti indikációban végzett CSP-ingerlés tekintetében jelenleg európai szakmai ajánlással nem rendelkezünk, viszont a Heart Rhythm Society (HRS) ebben az évben megjelent szakmai ajánlása valamivel megengedőbb (3). Az implantáció során 3 dimenziós, speciális görbített sheath (Selectra 3D™) segítségével történő folyamatos, unipoláris ingerlési mapping technikával azonosítottuk az LBBAP-ingerléshez megfelelő régiót az interventrikuláris septumon, majd szintén a fenti sheath segítségével az elektródát a septumba kontrollált körülmények között becsavarva értük el a vezetőrendszeri ingerléshez megfelelő, intraszeptális elektródamélységet.

A 2. ábrán látható a folyamatos pitvari és kamrai (LBBAP) ingerléssel működő, kétüregű ICD. A beavatkozás egyik feltétele a DF-1-es csatlakozójú sokkelektroda, amely a jobb kamra apikális régiójába lett aktívan fixálva. Az IS-1-es csatlakozójú, LBBAP-ingerlést végző pacemaker-elektrodán nemcsak a kamrai ingerlés valósul meg, hanem ezen a vezetéken keresztül zajlik az ICD érzékelése is, amely miatt csakis kifogástalan sense-funkció lehetett megfelelő a hátrahagyott elektródán. Beültetés során a V6-os elvezetésben mért bal kamrai aktivációs idő (left ventricular activation time, LVAT) 73 ms-ra redukálódott, a V₁-V₆ elvezetések között lévő R-R hullám közti intervallum (interpeak interval) 38 ms-os volt, így igazoltuk a vezetőrendszeri ingerlés tényét. Az output csökkentése mellett bal kamrai septalis (LVS) nem szelektív bal Tawara-szár-capture-átmenet volt provokálható.

Szintén a 2. ábrán látható a folyamatos pitvari és kamrai ingerlést végző, LBBAP-optimalizált (LOT) DDD ICD-rendszer működés közben. Feltűnő a pacelt kamrai QRS-t megelőző pseudodelta-hullám, amely non-szelektív vezetőrendszeri ingerlésre utal. Jól érzékelhető a QRS-szélesség, így a kamrai depolarizáció, illetve a kamrai repolarizációt jellemző QT_c-idő jelentős rövidülése. A korrigált QT-időintervallum pontos hossza azonban mind intraventrikuláris vezetési zavar, mind pacelt kamrai QRS esetén fenntartásokkal értékelhető ily módon, és az EKG által számolt intervallumhossz minden esetben manuális számítással is ellenőrizendő. 4 hónapos posztoperatív kontroll során betegünk arit-



2. ÁBRA. (A) A bal Tawara-szár ingerlésére optimalizált ICD-rendszer (LOT-ICD) fluoroszkópos képe implantáció után. (B) Posztoperatív, 12 elvezetéses EKG-felvétel folyamatos pitvari és kamrai ingerlés mellett (a pacelt kamrai QRS-t megelőző pszeudodelta hullámmal, jelentős QRS-korrekciónal [104 ms], illetve a repolarizációs idő rövidülésére utaló QT_c-idővel).

mia- és panaszmentes volt; 4×40 mg *pro die* propranolol mellett tartós vagy nem tartós kamrai ritmuszavar nem ismétlődött, a páciens kiváló funkcionális állapotnak örvendett, és bal kamrai ejekciós frakciója 60%-osnak bizonyult.

A nagyon jelentős bal kamrai reverz remodelláció fenti példája folyamatos vezetőrendszeri ingerlés mellett volt észlelhető, ez így felhívhatja a figyelmet a bal kamrai elektromechanikus restitúció kiemelendő szerepére.

Mind a pitvari, mind a kamrai ingerküszöb és érzékelési paraméterek tekintetében kiváló és biztonságos eredményt értünk el.

Genetikai vizsgálata type I. long QT szindrómát igazolt a KCN gén mutációjával.

II. eset – LBBAP-optimalizált, kardiális reszinkronizációs terápia (LOT-CRT)

47 éves, klinikánkon csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség (HFrEF) miatt gondozott, noniszkémiás etiológiájú, dilatatív cardiomyopathiás férfi betegnél az utóbbi időben jelentős funkcionális állapotbeli romlás következett be, így jelenleg NYHA III. funkcionális osztályba került. Korábban már volt szívelégtelenség miatti hospitalizációja is.

A romlás után végzett koronarográfia – a korábbi koronária-képkalkotóhoz hasonlóan – negatív eredményű, mind intervenciót indokló, mind egyéb szűkületek tekintetében. Gyógyszeres terápiája 2×97/103 mg sacubitril/valsartan kombinációból, 1×10 mg empagliflozinból, 1×25 mg eplerenonból, illetve 2×2,5 mg bisoprololból épült fel, NT-proBNP-szintje azonban így is emelkedettnek (1450 pg/ml) bizonyult.

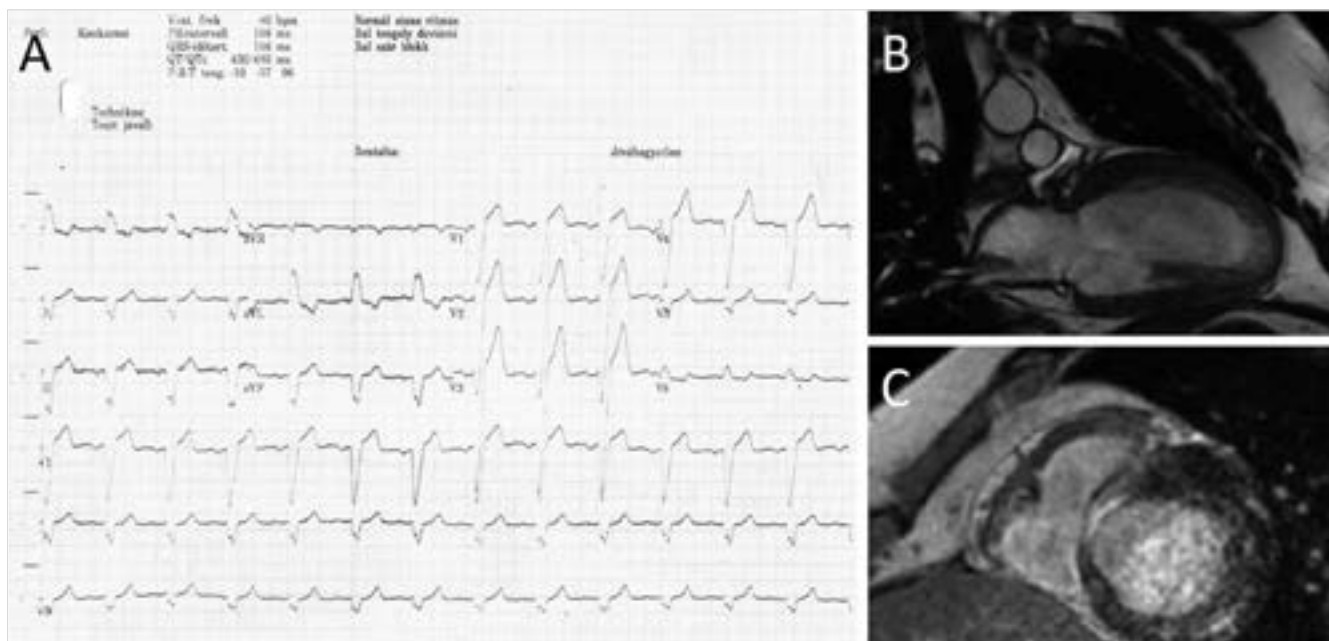
Funkcionális státuszának romlása mellett a nyugalmi EKG-ján az eddigi bal anterior hemiblokk-morfológia után egy komplett bal Tawara-szár-blokk alakult ki (3.

ábra). Bal kamrai ejekciós frakciója súlyos fokban csökkent volt (LVEF: 30%) tág bal kamrai és pitvari üregméretek, illetve mérsékelt fokú mitrális insuficiencia mellett. A szív-MR-vizsgálat az interventrikuláris septum, illetve a bal kamrai inferolaterális fal bazális területén kiterjedt, többgócú, midmiokardiális, késői gadolíniumhalmozást mutatott.

A fenti klinikai képnek megfelelően CRT-D-beültetésre jegyeztük elő betegünket, azonban a fiatal életkor, a noniszkémiás etiológia és a jelentős disztális vezetőrendszeri betegségre utaló, széles QRS-morfológia miatt bal Tawara-szár-területi ingerlést alkalmaztunk a reszinkronizációs kezelés optimalizációja céljából.

A defibrillátor sokkelektrodája és a jobb pitvari elektróda behelyezése után preformált 3D sheat segítségével és Solia S 60™ pacemaker-elektrodával LBBAP-ingerlést kezdtünk, azonban többszöri próbálkozást követően is bal kamrai szeptális szubendokardiális (LVS) ingerlésnek megfelelő elektromos paramétereket és ingerlési morfológiát tudtunk elérni, amely reszinkronizációs szempontból nem jelent közvetlen vezetőrendszeri ingerlést (V6 LVAT: 90 ms, V1-V6 interpeak interval: 32 ms), hanem a bal kamrai szubendokardiális myocardiumban létrejövő capture-t. Az így ingerelt kamrai QRS szélessége 135 ms-osnak bizonyult.

Bár az így elért ingerelt QRS szélessége jelentős redukción mutat a kiindulási QRS értékéhez képest, azonban a jelenleg érvényes szakmai irányelvek alapján a fenti betegnél a bal kamrai sinus coronarius elektróda beültetése I/A erősségű indikációt képez, így egy kvadripoláris bal kamrai elektródát ültettünk be egy kiváló helyzetű és kaliberű sinus coronarius oldalágba. Az intraoperatív mérések alapján a kamrai elektródák érzékelési és ingerlési távolságai, illetve a bal kamrai elektróda pozíciója reszinkronizáció szempontjából kiválóan bizonyultak (RVs-LVs: 108 ms, RVp-LVs: 121 ms, qLV: 132 ms), és így a beavatkozás során kiváló morfológiai eredményű



3. ÁBRA. (A) Nyugalmi, 12 elvezetéses EKG Strauss-féle kritériumoknak megfelelő, 166 ms-os, komplett bal Tawara-szár-blokk-morfológiával. (B) A szív-MR-felvétel jelentősen tágult bal kamrai üregméretekkel, bal kamra csúcsi nonkompaktációval. (C) Kontrasztanyagossal szív-MR-felvétel az interventrikuláris septum, az inferolateralis fal bazális harmadának midmiokardiális területét érintő, késői kontraszthalmozásával.

QRS-t értünk el az atrioventrikuláris (AV) idő optimalizálása után szimultán LBBAP és bal kamrai epikardiális kamrai ingerléssel (4. ábra).

A beavatkozás kapcsán kiemelendő a QRS-szélesség 166 ms-ról 115 ms-ra történő redukciója és az ezzel kapcsolatos klinikai válasz is, hiszen betegünk szuperresponder lett. Itt megjegyzendő, hogy az efajta QRS-redukció mértéke meghaladja a konvencionális biventrikuláris CRT-ingerléssel elérhető QRS-redukció mértékét, még az AV idő optimalizációja után alkalmazott bal kamrai fúziós ingerlés esetén is.

Betegünknek már pár hónapos utánkövetés során is az NYHA szerinti funkcionális osztálya több mint egy egész fokozattal javult, az NT-proBNP-szintje 670 pg/ml-re redukálódott, és az echokardiográfia során 58%-os bal kamrai ejekciós frakció volt észlelhető kifejezett reverz bal kamrai remodelling mellett.

Megbeszélés

A vezetőrendszeri ingerlés és azon belül is a bal Tawara-szár-területi ingerlés ígéretes beavatkozásnak tűnik mind antibradycardiaindikációban, jelentős kamrai ingerlési aránnyal járó pacemakerindikációban a PICM megelőzésében, ezen túlmenően azonban a kardiális reszinkronizációs beavatkozásokban is új fejezetet nyithat.

Klinikánkon eddig mintegy 38 esetben ültettünk be LBBAP-ingerlést végző ICD-, illetve CRT-rendszert, és mintegy 5 esetben His-terület-ingerlésre optimalizált ICD-rendszert. Az eddigi tapasztalatok igen biztatóak,

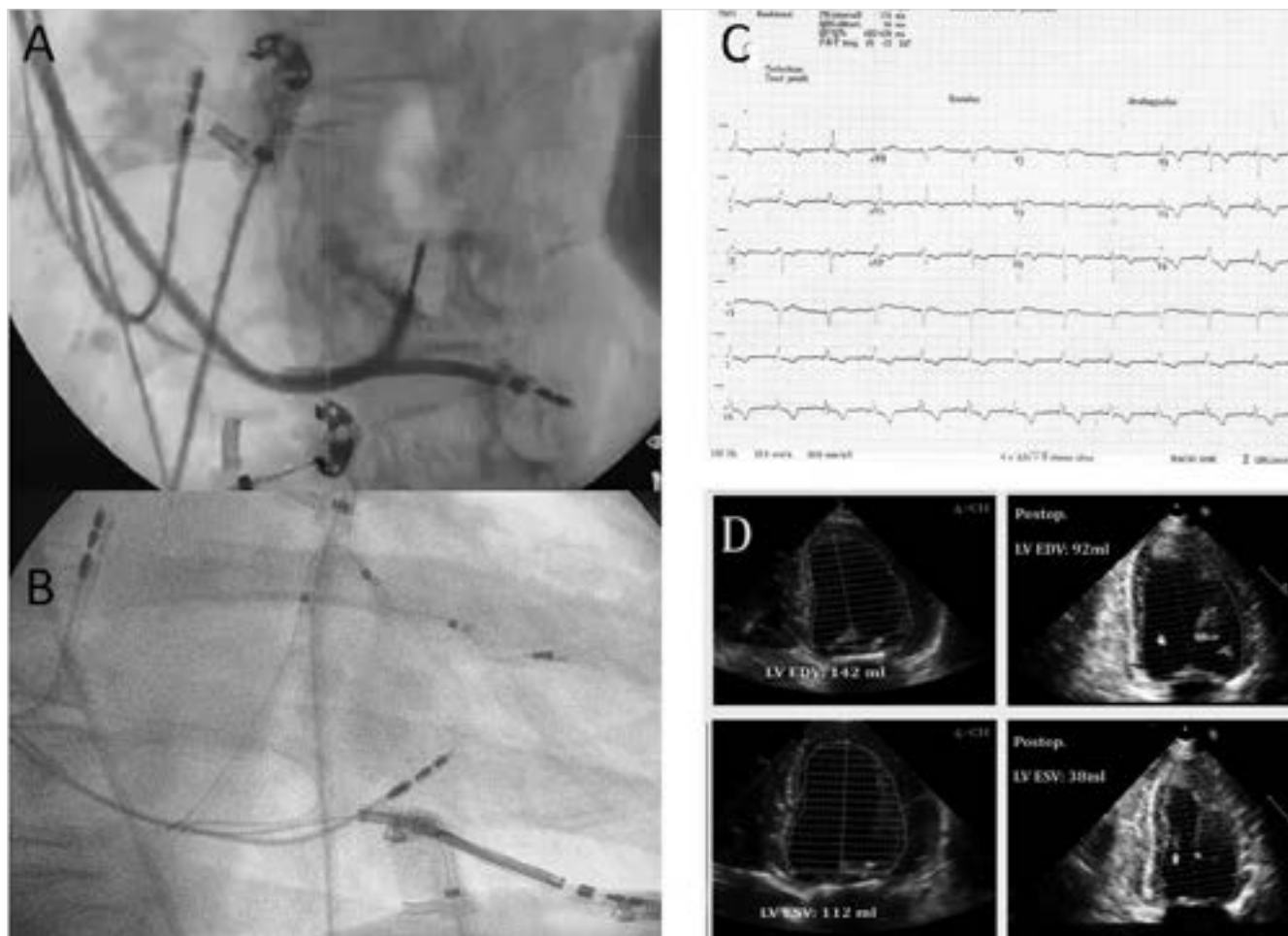
egy esetben volt szükség reoperációra a His-területi ingerküszöb emelkedése végett.

A CSP-vel végzett reszinkronizáció szisztolés szívelégtelenségben megvalósítható, azonban egyelőre kisebb betegpopulációkat felölelő randomizált vizsgálatok, obszervációs vizsgálatok, illetve implantációs regiszterek adatai állnak rendelkezésünkre.

A prospektív, randomizált LBBB Resynch-vizsgálat non-izskémiás etiológiájú, szisztolés szívelégtelen, komplett bal Tawara-szár-blokkos betegeket randomizált LBBAP-versus biventrikuláris CRT ágra. Az LBBAP-ben részesülő betegek szignifikánsan nagyobb arányú bal kamrai ejekciós frakcióbeli javulást mutattak (9).

A LEVEL-AT-vizsgálatban a vezetőrendszeri reszinkronizációban részesülő betegek funkcionális osztálybeli javulása noninferior eredményűnek mutatkozott konvencionális biventrikuláris CRT terápiához képest (10).

Jatzrebski és munkatársai konvencionális CRT-hordozó betegek QRS-eit hasonlították össze LBBAP-ingerléssel, illetve LOT CRT terápiával. Eredményeik szerint még a legelőrehaladottabb intraventriculáris vezetési zavarral rendelkező betegeknél is a LOT CRT segítségével szignifikánsan nagyobb QRS-szélességbeli redukció volt elérhető, mint LBBAP-vel vagy CRT-vel (11). A fenti ismereteken túlmenően azonban kiemelendően fontos annak megemlítése, hogy a vezetőrendszeri ingerlés potenciális szerepéről mind antibradycardia-, mind szívelégtelenséggel kapcsolatos indikációban további, nagy betegpopulációkat felölelő, randomizált klinikai vizsgálatok eredményei szükségesek, hiszen evidenciák és egyértelmű szakmai ajánlások is csak ezek tükrében lesznek megfogalmazhatóak.



4. ÁBRA. (A) Intraoperatíván kontrasztanyag adásával verifikáljuk a mély szeptális bal Tawara-szár-területi ingerlést végző elektróda pozícióját 20 fokos LAO nézetből. (B) LOT-CRT-defibrillátor posztoperatív fluoroszkópos képe 30 fokos RAO nézetből. (C) Posztoperatív, 12 elvezetési EKG-felvétel a QRS-szélesség jelentős redukciójával. (D) Preoperatív és posztoperatív, 3. hónapos transthoracalis echokardiográfiás kontroll; a bal kamrai végszisztolés és végdiasztolés volumen jelentős redukciójával. A bal kamrai ejekciós frakció 30%-ról 58%-ra javult betegünk esetében.

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. Wilkoff BL, Cook JR, Sharma A, et al. Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. JAMA 2002 Dec 25; 288(24): 3115–23. <https://doi.org/10.1001/jama.288.24.3115> PMID: 12495391.
2. Merkely B, Hatala R, Kosztin A, et al. Upgrade of right ventricular pacing to cardiac resynchronization therapy in heart failure: a randomised trial. Eur Heart J 2023 Aug 26; ehad591. Epub ahead of print. PMID: 37632437. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad591>
3. Chung MK, Patton KK, Zeitler EP, et al. 2023 HRS/APHRS/LAHS guideline on cardiac physiologic pacing for the avoidance and mitigation of heart failure. Heart Rhythm 2023; 20(9): e17–e91. ISSN 1547-5271. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2023.03.1538>
4. Meiburg R, Rijks JHJ, Lumens J, et al. Comparison of novel ventricular pacing strategies using an electro-mechanical simulation platform. Europace 2023 Jun 2; 25(6): euad144. PMID: 37306315; PMCID: PMC10259067. <https://doi.org/10.1093/europace/euad144>

5. Tan ESJ, Soh R, Kojodjojo P, et al. Comparison of Pacing Performance and Clinical Outcomes Between Left Bundle Branch and His Bundle Pacing. JACC Clin Electrophysiol 2023 Aug; 9(8 Pt 1): 1393–1403. Epub 2023 Feb 22. PMID: 37558292. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2022.12.022>
6. Keene D, Burri H, Whinnett Z, et al. Conduction system pacing, a European survey: insights from clinical practice. Europace 2023 May 19; 25(5): euad019. PMID: 36916199; PMCID: PMC10227660. <https://doi.org/10.1093/europace/euad019>
7. Zhou Y, Wang J, Wei Y, Zhang W, Yang Y, Rui S, et al. Left ventricular septal pacing versus left bundle branch pacing in the treatment of atrioventricular block. Ann Noninvasive Electrocardiol 2022; 27(3): e12944. <https://doi.org/10.1111/anec.12944>
8. Burri H, Jastrzebski M, Zanon F, et al. EHRA clinical consensus statement on conduction system pacing implantation: executive summary. Endorsed by the Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Canadian Heart Rhythm Society (CHRS) and Latin-American Heart Rhythm Society (LAHRS). Europace 2023 Apr 15; 25(4): 1237–1248. PMID: 37061850; PMCID: PMC10105857. <https://doi.org/10.1093/europace/euad044>
9. Wang Y, Zhu H, Zou J, et al.; LBBP-RESYNC Investigators. Randomized Trial of Left Bundle Branch vs. Biventricular Pacing for Cardiac Resynchronization Therapy. J Am Coll Cardiol 2022 Sep 27; 80(13): 1205–1216. PMID: 36137670. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.019>
10. Pujol-Lopez M, Jiménez-Arjona R, Mont L, et al. Conduction System Pacing vs. Biventricular Pacing in Heart Failure and Wide QRS Patients: LEVEL-AT Trial. JACC Clin Electrophysiol 2022 Nov; 8(11): 1431–1445. Epub 2022 Oct 26. PMID: 36424012. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2022.08.001>
11. Jastrzebski M, Moskal P, Vijayaraman P, et al. Left bundle branch-optimized cardiac resynchronization therapy (LOT-CRT): Results from an international LBBAP collaborative study group. Heart Rhythm 2022 Jan; 19(1): 13–21. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34339851. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.07.057>

A pitvarfibrilláció és az agy

Zádori Dénes, Klivényi Péter

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
Neurológiai Klinika, Szeged

Levelezési cím:

Dr. Zádori Dénes, 6725 Szeged, Semmelweis u. 6. E-mail: zadori.denes@med.u-szeged.hu



Szerzői videó-összefoglaló

Az agyi érkatasztrófa, azaz a stroke amellett, hogy a második leggyakoribb halálok, az egyik leggyakoribb rokkantságot okozó kórállapot. Az esetek közel harmadában kóroki tényezőként kardiális embolizáció, a leggyakrabban pitvarfibrilláció merül fel. A pitvarfibrilláció detektálásának terápiás szempontból is kiemelt jelentősége van, hiszen ilyenkor másodlagos stroke-prevenció céljából az antikoaguláns-kezelés az elsőként választandó, preferáltan direkt orális antikoagulánssal végezve. A stroke mellett vagy azon felül a pitvarfibrilláció az előidézett agyi funkciókárosodás révén kognitív hanyatláshoz is vezethet, amely szintén jelentősen ronthatja a betegek életminőségét. Itt kóroki tényezőként leginkább cerebrális tromboembólia (beleértve a csendes agyi infarktusokat is), hipoperfúzió, illetve mikrovérzések merülnek fel, de gyulladásos folyamatok és genetikai faktorok is szerepet játszhatnak. A kardiovaszkuláris rizikófaktorok csökkentése, az antikoaguláns-kezelés és a megfelelő ritmus- és/vagy frekvenciakontroll révén a kognitív tünetek megjelenése is jelentősen mérsékelhető.

Kulcsszavak: pitvarfibrilláció, stroke, neurokognitív zavar, antikoaguláció

Atrial fibrillation and the brain

Stroke is the second most common cause of death, and one of the most common sources of disability. Cardiac embolization, most frequently caused by atrial fibrillation, is identified in the background in almost one third of the cases. The detection of atrial fibrillation may have special significance from a therapeutic point of view as well, since anticoagulation, preferably with direct oral anticoagulants, is the first treatment of choice for secondary stroke prevention in that case. Beside or in addition to stroke, atrial fibrillation may evoke cognitive impairment as well via its negative impact on brain function, and thereby may have a significant negative influence on the quality of life. Regarding the pathomechanism, cerebral thromboembolism (including silent cerebral infarcts), hypoperfusion, and microbleeds may come into account, but inflammatory processes and genetic factors may have a role as well. This negative impact on cognitive functions may be substantially mitigated by cardiovascular risk reduction, anticoagulant treatment, and appropriate rhythm- and/or rate control.

Keywords: atrial fibrillation, stroke, neurocognitive disorder, anticoagulation

Bevezetés

A kardiovaszkuláris kórképekhez – beleértve a pitvarfibrillációt – társuló szövődmények gyakran érintik a központi idegrendszert. Ez leggyakrabban iszkémiás stroke formájában nyilvánul meg, ugyanakkor emellett vagy ezen felül egyéb módon,

például kognitív tünetek előidézése vagy progressziója révén is okozhat agyi funkciózavart, amelyek jelentősen rontják a beteg életminőségét, és hozzájárulnak a mortalitás növekedéséhez. Jelen rövid összefoglaló közlemény célja, hogy kiemelve a terület diagnosztikus és terápiás szempontból legfontosabb aspektusait.

A pitvarfibrilláció és az iszkémiás stroke

Az agyi érkatasztrófa vagy stroke a második leggyakoribb halálok, mindemellett az egyik leggyakoribb rokkantságot okozó kórállapot mind idehaza, mind a világon. Sajnálatos módon a fiatalkori stroke (<55 év) incidenciája is meredeken emelkedik, akiknél a betegség nem vezethető vissza a klasszikus cerebrovaszkuláris rizikófaktorokra, hanem speciális etiológiával rendelkeznek.

Akik túlélnek a stroke-ot, azoknál gyakran olyan súlyos funkcionális agyi károsodás marad vissza, amely megnehezíti, bizonyos esetekben lehetetlenné teszi az önálló életvitelt, és ezáltal tartós segítségre szorulnak. Ezen károsodások közé tartozik a féloldali gyengeség, beszéd- vagy nyelvi zavar, vagy éppen egyéb kognitív funkciók zavara. Ezek a maradványtünetek, az abból fakadó rokkantság és életminőség-romlás jelentős terhet ró mind a hozzátartozókra, mind a társadalomra (1). Az iszkémiás agyérbetegségek kialakulásához ugyanazok a rizikófaktorok járulnak hozzá, mint a kardiovaszkuláris kórképekhez. Ezek közül kiemelendő az életkor mellett a hipertónia, a diabétesz, a hyperlipidaemia, az obesitas, a dohányzás, a mozgásszegény életmód és a stressz. A stroke kialakulása azonban nem minden esetben vezethető vissza cerebrovaszkuláris arterioszklerózissra vagy éppen az abból fakadó érszűkületekre. Az esetek közel harmadában az ok kardiogén embolizáció, ezen belül is a pitvarfibrilláció. Annak eldöntésére, hogy milyen mechanizmussal alakult ki a betegség, a képalkotó vizsgálaton észlelhető radiomorfológiai eltérések nyújthatnak segítséget. A koponya-MRI-felvételen észlelhető kétoldali, vagy több érterületre lokalizálható kisebb, vagy éppen nagyobb állománykárosodás embóliás eredetet sejtet (2). Éppen ezért is fontos keresni a kardiogén embóliaforrást azokban az esetekben is, amikor a klinikai adatok alapján nem lehet egyértelműen megállapítani a patomechanizmust (embolic stroke of undetermined source, ESUS), hiszen szekunder prevenció során alapvetően más terápiát igényelnek ezek a betegek. Az embóliás mechanizmusú stroke-betegeknek csak egy részénél ismert a pitvarfibrilláció, és köztük is gyakran tapasztalunk insuficiens antikoaguláns-terápiát.

Ha nem ismert a kórelőzményből embolizációra hajlamosító kórállapot, akkor EKG-monitorizálás szükséges. Erre rutinszerűen folyamatos, 48-96 órás regisztráció javasolt olyan eszközökkel, amelyek bizonyos esetekben riasztani is képesek, valamint tárolni az adatokat későbbi ellenőrzés céljából.

Ha pitvarfibrillációt regisztrálunk, neurológiai szempontból az antikoaguláns-terápia elkezdése indokolt, tekintettel arra, hogy a beteget akut stroke tüneteivel kezeljük. A stroke kialakulásának szempontjából klinikailag is releváns paroxizmus időtartalmával kapcsolatban nincs egységes álláspont az irodalomban. Klinikánkon 30 másodpercet meghaladó pitvarfibrilláció és radio-

morfológiailag embóliás eredetűnek tűnő stroke esetén az antikoagulálást megfontoljuk, az irányelveknek megfelelően direkt orális antikoagulánsokkal (DOAK). Ha a kórházi bennfekvésük alatt nem tudunk pitvarfibrillációt (sem egyéb etiológiát) igazolni az ESUS-betegeknél, akkor lehetőségünk van 30 napos EKG-monitorizálásra is (3). Az ajánlások és a tapasztalataink alapján is ezzel a kivizsgálási sémával az esetek döntő többségében sikerül is igazolni a kardiogén embolizáció eredetét. Fontos kiemelni, hogy nem minden embóliás stroke esetén a pitvarfibrilláció az eredete az embolizációnak. Fiatalabb életkorban a patent foramen ovale (PFO) szerepe is fel kell hogy merüljön, azonban hangsúlyozni kell, hogy PFO jelenléte gyakori a populációban. Így annak eldöntésére, hogy ez szerepel-e az embóliás stroke hátterében, további vizsgálatok szükségesek. A jobb-bal sönt, és ezáltal az embolizáció kimutatására alkalmas lehet a rutinszerűen alkalmazott transthoracalis/ transoesophagealis echokardiográfiás vizsgálaton túl a kontrasztos/légbuborékos szívultrahang/ transzkranális Doppler-vizsgálat, emellett szükséges a mélyvénás trombózis igazolása is. A mindennapi gyakorlatban többször fordul elő, hogy PFO-t észlelünk, azonban ez nem feltétlenül jelenti azt, hogy ez lenne az oka a stroke-nak. Ilyen esetekben érdemes bizonyos pontrendszerek (ROPE score) használata mellett interdiszciplináris megbeszélést is folytatni (brain-heart team) (4). Ugyancsak diagnosztikus nehézséget jelenthet az aortaív arterioszklerózisa, amely bizonyos esetekben szintén járhat embolizációval. Szintén hangsúlyoznánk, hogy még ismert pitvarfibrilláció esetén sem minden esetben ez áll a stroke hátterében, hanem például nagyér-arterioszklerózis előfordulhat. Ezért elegendhetetlen a radiomorfológia alapján a stroke feltételezett mechanizmusának meghatározása, majd ezután a releváns kezelés megkezdése.

A pitvarfibrilláció és neurokognitív zavarok

A hétköznapi szóhasználatban gyakran pejoratív hangzatú, az agyi funkciókárosodás következtében kialakult demencia helyett a Mentális Zavarok Diagnosztikai és Statisztikai Kézikönyvének 5. kiadása (DSM 5) (5) a major neurokognitív zavar (NKZ) kifejezés használatát vezeti be. Ez 1 vagy több kognitív doménben bekövetkező olyan mértékű hanyatlást (a vizuospaceális percepció zavara, memóriazavar, nyelvi funkciózavar, figyelemzavar, diszorganizatív szindróma, apraxia, szociális kogníció zavara) takar, amely már a mindennapi aktivitás és az önellátás zavarát eredményezi, a beteg rendszeres gondozásra, gondoskodásra szorul. A kórkép jelentőségét emellett a betegség egyre növekvő gyakorisága adja, 2019-ben prevalenciája elérte a világ lakosságának 1%-át, és további fokozatos növekedésre lehet számítani (6). Leggyakoribb formái az Alzheimer-kór (AK), illetve a vaszkuláris NKZ (VKNKZ),

amelyek az esetek többségében jelentős átfedést mutatnak. A kognitív hanyatlás nonfarmakális megelőzési lehetőségei igen korlátozottak, leginkább a kognitív képességek tanulással történő minél magasabb szintre való fejlesztése, valamint a rendszeres fizikai aktivitás pozitív hatása bizonyított csak (7).

Ugyanakkor a kockázati tényezők száma jelentős, különös tekintettel a kardiovaszkuláris rizikófaktorokra, beleértve a pitvarfibrillációt is (8). Mivel az NKZ-k és a pitvarfibrilláció prevalenciája hasonló tartományban helyezkedik el, és hasonló karakterisztikájú életkorfüggést mutatnak, fontos hangsúlyozni, hogy nem koincidenziáról van szó (7, 9, 10).

A pitvarfibrilláció jelenléte több módon is hozzájárulhat a neurokognitív zavarok kialakulásához és/vagy fokozódásához, leginkább a cerebrális tromboembólia (beleértve a csendes agyi infarktusokat is), hipoperfúzió, valamint mikrovérzések révén, de a gyulladásos folyamatok és genetikai faktorok is szerepet játszhatnak (11, 12). Ezzel összefüggésben stroke után 2,4-szeresére, míg anélkül 1,4-szeresére emelkedik pitvarfibrilláció mellett a kognitív funkciózavar kialakulásának rizikója (13, 14). Cerebrális hipoperfúzió nemcsak szívelégtelenséget, hanem pitvarfibrillációt is kísérhet, a mikrovérzések hátterében pedig hipertenzív kisérbetegség, illetve amiloidangiopathia állhat (11).

A pitvarfibrillációhoz társuló kognitív funkciózavar megelőzésében az ún. ABC-irányelv szerinti ellátás segíthet (15). Az A az antikoaguláns-kezeléssel történő stroke-megelőzést jelenti. Itt a fentiek tükrében a szisztémás embolizáció rizikójának csökkentését érhetjük el az intrakraniális vérzések – beleértve a mikrovérzéseket is – rizikójának növekedése árán. Az antikoaguláció pitvarfibrillációban való indikációjának és kontraindikációjának elbírálásában a CHA₂DS₂-VASc és HAS-BLED skálák lehetnek segítségünkre (16). Ugyan magas heterogenitás mellett, de több metaanalízis is szignifikáns csökkenést mutatott antikoagulált pitvarfibrilláló betegek kognitív funkció-zavarában (17–19). A DOAK-ok a K-vitamin-antagonistáknál hatékonyabbnak bizonyultak e tekintetben (20, 21). Itt fontos kiemelni, hogy az NKZ által leginkább érintett idősebb korosztályban a DOAK-ok biztonságossága eltérő lehet (22). Hosszú távú antikoaguláns-kezelésre alkalmatlan pitvarfibrilláló betegeknél a bal pitvari fülcsézárás jelenthet terápiás alternatívát, azonban viszonylag kevés adat mellett ez utóbbi nem befolyásolta szignifikánsan a kognitív funkciók változását (23). A B a jobb frekvencia- és/vagy ritmuskontrollal történő jobb tünetkontrollt jelenti. Széles körben elfogadott, hogy a katéteres abláció hatékonyabb az antiaritmikumoknál a sinusritmus fenntartásában, emellett így a farmakonok toxikus mellékhatásai is megelőzhetőek. Több tanulmány is igazolta katéterabláció után az NKZ kialakulásának rizikócsökkentését (24–26), amellett, hogy a beavatkozás tünetszegény/-mentes agyi infarktusokkal járhat (27), amelyek megelőzésében az antikoaguláns-terápia kiemelt

jelentőséggel bírhat (28). Ugyanakkor a ritmuskontroll céljából a kizárólag (AFFIRM) vagy a többnyire (EAST-AFNET 4) farmakoterápiát használó vizsgálatok nem igazoltak szignifikáns különbséget a kognitív teljesítményben (29, 30). A frekvenciakontroll vonatkozásában az 50/min alatti, illetve 90/min feletti pulzusszám mellett nagyobb arányú az NKZ megjelenése (31). A C a kardiovaszkuláris rizikófaktorok csökkentését jelenti. A dohányzás és az alkoholfogyasztás elhagyása, valamint a rendszeres fizikai aktivitás szignifikánsan csökkenti az NKZ rizikóját pitvarfibrilláció mellett (32). A vérnyomáskontroll hatása U alakú görbét mutat, azaz 120/80 Hgmm érték alatt az AK, míg felette a VNKZ rizikója növekszik meg (33), így az antihipertenzív terápia megfelelő beállítása kiemelt jelentőségű lehet (34). A lipidszintek kontrollján felül a statinoknak gyulladás-csökkentő hatásuk is van, amely szintén hozzájárulhat a neurokognitív funkciók javulásához (35).

Összefoglalás

Összefoglalva kiemelendő, hogy embóliás stroke gyanúja esetén (hosszú távú) EKG-monitorizálás és szoros kardiológiai együttműködés szükséges a diagnózis pontos megállapításához és az effektív terápia megkezdéséhez.

Az elszennvedett stroke mellett vagy azon felül a pitvarfibrilláló betegek kognitív funkció-romlása is jelentősen ronthatja a betegek életminőségét. Az ABC-irányelv pitvarfibrilláció esetén történő alkalmazásának kiemelt jelentősége van az NKZ incidenciájának csökkentésében is (36).

Nyilatkozat

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

Irodalom

1. Feigin VL, Owolabi MO, World Stroke Organization – Lancet Neurology Commission Stroke Collaboration Group. Pragmatic solutions to reduce the global burden of stroke: a World Stroke Organization – Lancet Neurology Commission. *Lancet Neurol* 2023; 22(12): 1160–206. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(23\)00277-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(23)00277-6)
2. Chen CH, Lee M, Weng HH, et al. Identification of magnetic resonance imaging features for the prediction of unrecognized atrial fibrillation in acute ischemic stroke. *Front Neurol* 2022; 13: 952462. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.952462>
3. Espinosa PS, Espinosa Del Pozo PH, Andrade NF, et al. Paroxysmal Atrial Fibrillation (PFA) Detection With Cardiac Monitoring Devices Implanted by Neurologists in Patients With Embolic Strokes of Undetermined Source (ESUS). *Cureus* 2023; 15: e51168. <https://doi.org/10.7759/cureus.51168>
4. Immens MH, Van den Hoeven V, Van Lith TJ, et al. Heart-Stroke Team: A multidisciplinary assessment of patent foramen ovale-asso-

- ciated stroke. *Eur Stroke J* 2023; 23969873231214862. <https://doi.org/10.1177/23969873231214862>
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013. p. 947. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1176/appi.books.9780890425596>
6. Ding C, Wu Y, Chen X, et al. Global, regional, and national burden and attributable risk factors of neurological disorders: The Global Burden of Disease study 1990–2019. *Front Public Health* 2022; 10: 952161. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.952161>
7. Zhang YR, Xu W, Zhang W, et al. Modifiable risk factors for incident dementia and cognitive impairment: An umbrella review of evidence. *J Affect Disord* 2022 Oct 1; 314: 160–7. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.07.008>
8. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2016; 532: h7013. <https://doi.org/10.1136/bmj.h7013>
9. Kim D, Yang PS, Lip GYH, Joung B. Atrial Fibrillation Increases the Risk of Early-Onset Dementia in the General Population: Data from a Population-Based Cohort. *J Clin Med* 2020; 9: 3665. <https://doi.org/10.3390/jcm9113665>
10. Kjerpeseth LJ, Igland J, Selmer R, et al. Prevalence and incidence rates of atrial fibrillation in Norway 2004–2014. *Heart* 2021; 107: 201–7. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316624>
11. Madhavan M, Graff-Radford J, Piccini JP, Gersh BJ. Cognitive dysfunction in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2018; 15: 744–56. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0075-z>
12. Rivard L, Friberg L, Conen D, et al. Atrial Fibrillation and Dementia: A Report From the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation* 2022; 145: 392–409. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.055018>
13. Kwok CS, Loke YK, Hale R, Potter JF, Myint PK. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2011; 76: 914–22. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31820f2e38>
14. Kalantarian S, Ay H, Gollub RL, et al. Association between atrial fibrillation and silent cerebral infarctions: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 161: 650–8. <https://doi.org/10.7326/m14-0538>
15. Calvert P, Gupta D, Lip GYH. The neurocognitive effects of atrial fibrillation: benefits of the ABC pathway. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2023; 9: 413–20. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvad021>
16. Myat A, Ahmad Y, Haldar S, et al. Is bleeding a necessary evil? The inherent risk of antithrombotic pharmacotherapy used for stroke prevention in atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11: 1029–49. <https://doi.org/10.1586/14779072.2013.815423>
17. Cheng W, Liu W, Li B, Li D. Relationship of Anticoagulant Therapy With Cognitive Impairment Among Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Cardiovasc Pharmacol* 2018; 71: 380–7. <https://doi.org/10.1097/fjc.0000000000000575>
18. Mongkhon P, Naser AY, Fanning L, et al. Oral anticoagulants and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev* 2019; 96: 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.10.025>
19. Lin M, Han W, Zhong J, Wu L. A systematic review and meta-analysis to determine the effect of oral anticoagulants on incidence of dementia in patients with atrial fibrillation. *Int J Clin Pract* 2021; 75: e14269. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14269>
20. Wang W, Fan W, Su Y, Hong K. A comparison of the effects of NOAC and VKA therapy on the incidence of dementia in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2023; 46: 866–76. <https://doi.org/10.1002/clc.24076>
21. Grymonprez M, Petrovic M, De Backer TL, Ikram MA, Steurbaut S, Lahousse L. Comparing the risk of dementia in subjects with atrial fibrillation using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus vitamin K antagonists: a Belgian nationwide cohort study. *Age Ageing* 2023; 52: afad038. <https://doi.org/10.1093/ageing/afad038>
22. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2023; 71: 2052–81. <https://doi.org/10.1111/jgs.18372>
23. Mohanty S, Mohanty P, Trivedi C, et al. Impact of Oral Anticoagulation Therapy Versus Left Atrial Appendage Occlusion on Cognitive Function and Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e019664. <https://doi.org/10.1161/jaha.120.019664>
24. Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, et al. Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke, and dementia similar to patients without atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 839–45. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02035.x>
25. Damanti S, Pasina L, Cortesi L, Rossi PD, Cesari M. Atrial Fibrillation: Possible Influences of Rate and Rhythm Control Strategy on Cognitive Performance. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66: 2178–82. <https://doi.org/10.1111/jgs.15568>
26. Hsieh YC, Chen YY, Chien KL, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation reduces the risk of dementia and hospitalization during a very long-term follow-up. *Int J Cardiol* 2020; 304: 75–81. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.12.016>
27. Gaita F, Caponi D, Pianelli M, et al. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a cause of silent thromboembolism? Magnetic resonance imaging assessment of cerebral thromboembolism in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2010; 122: 1667–73. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.937953>
28. Di Biase L, Gaita F, Toso E, et al. Does periprocedural anticoagulation management of atrial fibrillation affect the prevalence of silent thromboembolic lesion detected by diffusion cerebral magnetic resonance imaging in patients undergoing radiofrequency atrial fibrillation ablation with open irrigated catheters? Results from a prospective multicenter study. *Heart Rhythm* 2014; 11: 791–8. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.03.003>
29. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825–33. <https://doi.org/10.1056/nejmoa021328>
30. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020; 383: 1305–16. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2019422>
31. Cacciatore F, Testa G, Langelotto A, et al. Role of ventricular rate response on dementia in cognitively impaired elderly subjects with atrial fibrillation: a 10-year study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 34: 143–8. <https://doi.org/10.1159/000342195>
32. Park SH, Lee SR, Choi EK, et al. Low Risk of Dementia in Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation and a Clustering of Healthy Lifestyle Behaviors: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc* 2022; 11: e023739. <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/JAHA.121.023739>
33. Kim D, Yang PS, Jang E, et al. Blood Pressure Control and Dementia Risk in Midlife Patients With Atrial Fibrillation. *Hypertension* 2020; 75: 1296–304. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.119.14388>
34. Wändell P, Carlsson AC, Sundquist J, Sundquist K. Antihypertensive drugs and relevant cardiovascular pharmacotherapies and the risk of incident dementia in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2018; 272: 149–54. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.07.106>
35. Lappegård KT, Pop-Purceanu M, van Heerde W, Sexton J, Tendolkar I, Pop G. Improved neurocognitive functions correlate with reduced inflammatory burden in atrial fibrillation patients treated with intensive cholesterol lowering therapy. *J Neuroinflammation* 2013 Jun 28; 10: 78. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-78>
36. Yang PS, Sung JH, Jang E, et al. The Effect of Integrated Care Management on Dementia in Atrial Fibrillation. *J Clin Med* 2020 Jun 2; 9(6): 1696. <https://doi.org/10.3390/jcm9061696>

Direkt hatású orális antikoagulánsok. A sikertörténet

Kiss Róbert Gábor

Észak-pesti Centrumkórház – Honvédkórház, Kardiológia, Budapest

Levelezési cím:

Prof. dr. Kiss Róbert Gábor, e-mail: robertgaborkiss@gmail.com



Szerzői videó-összefoglaló

Rendezzünk egy szép temetést a warfarinnak – mondta *Eugene Braunwald* húsz évvel ezelőtt, amikor a direkt orális antikoagulánsok (DOAC) – leánykori nevükön NOAC-ok (novel oral anticoagulant) – első nagy vizsgálatainak tervezése, megkezdése folyt. Nos, ha ez a temetés nem is történt meg, a mindennapjainkig ható változás, az orális antikoaguláns kezelés sikere, biztonságossága, kényelme, hozzáférhetősége az új szerek révén megtörtént. Ma már ezek a szerek részben generikumként is hozzáférhetőek, ezzel is tovább növelve elterjedésüket. Hogy miért is nem történt meg a kumarinok temetése, azok miért maradtak a praxis részei – erről még lesz szó.

Kulcsszavak: orális antikoagulánsok, pitvarfibrilláció, vénás tromboembólia, műbillentyű

Direct oral anticoagulants. The story of success

Lets organize a nice funeral for warfarin – told by *Eugene Braunwald* twenty years ago, when first large scale studies had been planned and started with direct oral anticoagulants (DOACs), earlier called novel oral anticoagulants (NOACs). However this funeral has not happened yet, the paradigm shift, the success, the safety, the accessibility and the comfort of oral anticoagulant treatment has become part of our praxis. These medicines are currently accessible as generics, improving the general usage of them. Why we could not undertake coumadins, why these drugs still remained part of our medical activities – will be shown next.

Keywords: oral anticoagulants, atrial fibrillation, venous thromboembolism, artificial heart valve

Ha jobban belegondolnak, a K-vitamin-antagonistával végzett kezelés az egyik legveszélyesebb, legnagyobb odafigyelést jelentő krónikus orvosi aktivitás mind a mai napig. Egy olyan interakciót feltételez, amelyben a beteg–kezelőorvos–labor–laboreredményhez való jutás–kezelőorvos–beteg körforgás minden lépcsőjének meg kell ahhoz történnie, hogy az INR-érték alapján a terápiás kumarinadagot meghatározzuk, és ez az információ a beteghez eljutva meg is valósuljon mint kezelési javaslat, a következő vérvétel időpontjának kijelölésével együtt. Mivel a mai világban mindezek az események legtöbbször csak előzetesen foglalt időpontok szerint

tudnak létrejönni, a kívánatos, 4-6 hetes INR-kontrollintervallumok még a legpedánsabb résztvevők esetén is nehezen tarthatók. Nem is beszélve a rendkívül nagy számú nem pedánsokról. Így aztán a kumarinkezelés olykor rémálommá alakul a túl- vagy alulkezelés révén. Ez pedig eltántoríthatja a beteget, orvost a kezelés folytatásától, illetve a következő betegnél való megkezdésétől. Lássuk be, hogy a DOAC-ok mentőöve a legjobbkor érkezett számunkra. De mik is ezek a szerek, miért direkt hatásúak?

Amíg a K-vitamin-antagonisták hatása a véralvadási faktorok szintézisének gyógyszeres elhibázásán ala-

pul, és így valóban teljesen indirekt, addig a DOAC-ok olyan molekulák, amelyek közvetlenül gátolják a véralvadási kaskád egyik-másik pontjának aktivált kulcs-molekuláját. Ez a dabigaTRAN esetén a trombin, a -XABAN-ok esetén pedig az aktivált X. faktor; vagyis a gyógyszer nevének végződése meg is adja a támaszpontot. Ezek a kis molekulájú, orálisan alkalmazható, jól felszívódó gyógyszerek némelyikét előanyag formájában kerül alkalmazni, de az előanyag is aktív. Orális alkalmazhatóságukon kívül a legnagyobb előnyük, hogy hatásuk ellenőrzéséhez, a kezelés vezetéséhez néhány kivételtől eltekintve nem szükséges semmilyen haemostasis-laborvizsgálat. Hatásuk pedig nem különösebben tartós, az alkalmazásuk felfüggesztése után a haemostasis 1-2 napon belül helyreáll (kivéve, ha súlyos veseelégtelenségben alkalmazzuk – hibásan – a dabigatran, ott 4 nap is szükséges lehet erre). Laboratóriumi vizsgálat azért szükséges a DOAC-kezeltek gondozása során is, mert tisztában kell lennünk a vese- és májműködéssel, az esetleges anémia vagy vérvesztés megjelenésével (vérkép, széklet- és vizelet-vérvizsgálat). A beteg és szerveinek fragilitása alapján 3-12 havonta van ezekre a laborvizsgálatokra szükség. A DOAC-ok hatásának haemostasisszintű követése nem mindig egyszerű. A dabigatran esetén a trombinidő pontosan mutatja a hatást, míg a -xabanok esetén a rutin-haemostasisszint nem segít. Itt specifikus X. faktor assay-kre van szükség, amelyek nem állnak minden laborban rendelkezésre. A szerek vérszintje is meghatározható, erre azonban általában nincs szükség.

Betegségek, ahol a DOAC-ok preferáltak

Pitvarfibrilláció

A pitvarfibrilláció a legtöbb esetben krónikus orális antikoaguláns adását teszi szükségessé a klinikai kockázat ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC}$ score), illetve a beavatkozások (kardioverzió, abláció) miatt. Mivel ez a populáció jellemzően idős, multimorbid, csaknem mindig hipertóniás, sérülésekre, csonttörésekre is hajlamos, ezért nem csoda, hogy ebben a betegségben történt a legnagyobb esetszámú OAC-vizsgálati csoport, warfarinnal összehasonlítva a DOAC-ok hatását. Ez alapján már egyértelmű, hogy a DOAC kell hogy legyen a választandó antikoaguláns, ez alól csak kivételek vannak. Érdemes megjegyezni, hogy a csonttritkulást a K-vitamin-antagonisták képesek rontani, ez itt különösen fontos. Vajon melyek azok az esetek, ahol mégis a warfarin legyen a preferált: súlyos veseelégtelenség, közepes vagy súlyos mitralis stenosis, mechanikus műbillentyű, antifoszfolipid-szindróma, transzplantációra várakozók, illetve az olyan rossz compliance, amelyik folyamatos laborkontrollt igényel. A legutóbbi időkig a szegénységet is ide soroltuk, ez hamarosan változni fog a generikumok révén (mármint nem a szegénység, hanem az ár fog változni). A legnagyobb lépés a pit-

varfibrilláció stroke-prevenációjában a DOAC-ok elterjedése volt, mégpedig azért, mert olyan betegeket is tudunk hatékonyan kezelni, akiket a kumarinnal nem lehetett volna biztonsággal kezelni. Ez hazánkban is mérhető javulást hozott a pitvarfibrilláló populáció morbiditási-mortalitási mutatóiban.

Vénás tromboembólia

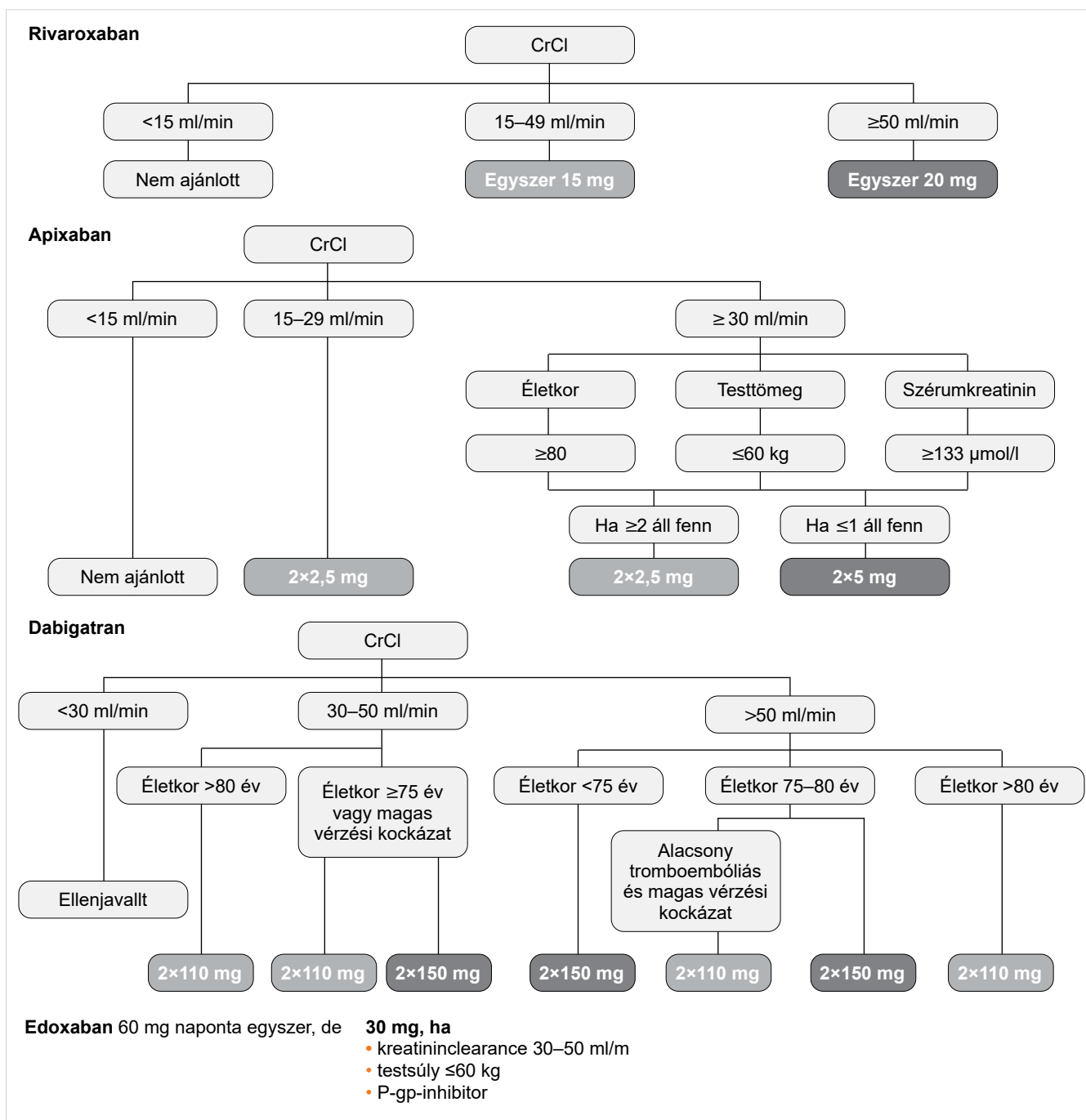
A mélyvénás trombózis és a tüdőembólia kezelésében és megelőzésében tanulmányok sokasága igazolta, hogy a DOAC-ok egyértelműen preferáltak. Mivel hatásuk nagyon gyorsan kifejlődik, két szernél bevezethető az úgynevezett single drug approach, vagyis mindjárt egy átmenetileg emelt adagú DOAC-kal kezdhetünk az apixaban és a rivaroxaban esetében, heparinkészítményre így esetükben nincs is szükség. A másik két szer, a dabigatran és az edoxaban ez irányú vizsgálatait induláskor LMWH-kezelést kívántak meg, így a kezelési javaslat is e módon kezdődik. A másik, valóban paradigmaváltásnak tartható felismerés is az apixabanhoz és a rivaroxabanhoz fűződik: a vénás tromboembólia másodlagos megelőzésében lényegében folyamatos, de fél adagra csökkentett, minimális vérzésveszélyt hordozó, akár évtizedekig alkalmazható orális tromboziszprevenciót tudunk betegeinknek nyújtani. Természetesen ez a felezett mennyiségű adagolás csak a betegség kezeléséhez megkívánt teljes adagú kezelési időtartamot követő időszakaszra vonatkozik.

Az alkalmazásuk a vénás tromboembólia posztoperatív profilaxisában és ortopédiai műtétek után is elterjedt.

Perkután koronáriaintervenciók, akut koronáriszindróma kezelése

Mielőtt felháborodna a kedves olvasó, természetesen nem a koronáriaintervenció antitrombotikus armamentáriumának lesz primer nélkülözhetetlen darabja a DOAC. Csak annak a mintegy egyhatoduknak, akiknél szimultán orális antikoaguláns alkalmazása is szükséges, mert például pitvarfibrilláció áll vagy állt fenn. Ilyenkor a kombinált kettős vérlemezkegátló-kezelés és az orális antikoaguláns együttes alkalmazása a többszörösére növeli a vérzésveszélyt. Ezért az ezzel foglalkozó tanulmányok egyértelműsítették, hogy ebben a kombinációban a DOAC a warfarinnal szemben preferált. A hármas kombinációból az acetilszalicilsavat pedig egy hét, de maximum egy hónap után kihagyjuk, maradt egy P2Y_{12} -gátló és a DOAC. A DOAC adagját lehetőleg a szokásos hatékony adagban adjuk. A kombinált kezelés okán lecsökkentett, lefelezett DOAC-dózisok körüli vita úgy konkludált, hogy azt a legkisebb DOAC-adagot alkalmazzuk, amely még igazoltan hatékony volt a stroke-prevenáció céljából pitvarfibrillációban. Ez a dabigatran esetén a 2×110 mg, de a -xabanok esetén a szokásos teljes adag.

Természetesen DOAC-kontraindikáció esetén a beteg warfarinnal kezelendő, pl. ha mechanikus műbillentyűs betegről van szó.



1. ÁBRA. A DOAC-ok dózismódosítása a gyógyszerek előírása szerint

Onkológiai betegek

Amíg a warfarin kevésbé jól működik malignus tumoros betegek trombóizmegelőzésében és -kezelésében, a sokáig egyeduralkodó huzamos LMWH-kezelés alternatívájaként a legutóbbi években sikeresen felzárkóztak a DOAC-ok. A beteg számára kényelmesebb és olcsóbb DOAC-kezelés a legtöbb tumorfajtában biztonságosan alkalmazható. Olyan tumoroknál, amelyek kint vannak tápcsatornai, esetleg húgyúti nyálkahártyán, a direkt, lokálisan is aktív szerek, a DOAC-ok helyett az LMWH preferálandó. A warfarint lehetőleg kerüljük, ha csaknem mechanikus műbillentyűs a betegünk.

Unikumok

Aterotrombotikus prevenció

Ismert, hogy a trombinképződés az artériás trombózis során karmesteri szerepet játszó vérlemezke-aktiváció kritikus lépése is egyben. Ezért egy orális antikoaguláns képes lehet olyan „crosstalkra”, amelynek révén a vérlemezkédús artériás aterotrombózis is megelőzhető lehet. Erre egyedül a rivaroxabannal történtek vizsgálatok. Először az ATLAS-TIMI 2-tanulmányban derült ki, hogy akut koronáriszindrómában az ultraalacsony adagú (napi 2×2,5 mg) rivaroxaban képes volt halálózascsökkenő hatásra, ha azt a szokásos thrombocytagátló kezeléshez

hozzáadták. De végül a COMPASS-tanulmány igazolta ezt az említett crosstalkot krónikus ateroszklerózisban is, koronáriabetegségben, perifériás artériás betegségben szenvedőkön, ha a 2×2,5 mg rivaroxabant acetilszalicilsavval együtt adták. A másik három DOAC-kal ilyen értelmű vizsgálat nem történt, noha a crosstalkra a -xabanokkal némi indirekt adat van. Ezt a hatást a dabigatranvizsgálatok indirekt módon sem mutatták.

Hemodialízis

Az Amerikai Egyesült Államokban a hemodializált betegek számára megengedett a 2×5 mg apixaban alkalmazása, ha orális antikoaguláns-indikáció áll fenn. Indokuk: a szer részben a májon át választódik ki. Európában warfarinnal kezeljük ezeket a betegeket.

Biológiai műbillentyű

Az első három hónapban, ha a műbillentyű vénás szádékba kerül, akkor a warfarin a preferált. Aortapozícióban ez csak megfontolás tárgyát képezi. Az első három hónapot követően, a beültetés után remélhetőleg nem lesz szükség orális antikoagulánsra, hiszen ezért választottuk ezt a billentyűtípust. Ha később azonban orális antikoaguláns-indikáció keletkezik, akkor Európában a DOAC a preferált.

Mikor melyik DOAC-ot?

Általában a DOAC-kezelés sokkal kevesebb orvos-beteg interakciót kíván a warfarinhoz képest, vagyis a legtöbb DOAC-kezelt betegünkkel nem lesz semmilyen gond, feladat, trombózis vagy vérzés. Van mégis néhány tapasztalatból, DOAC-tanulmányokból lesűrhető preferencia, amelyet a teljesség igénye nélkül megpróbálók felsorolni.

Stroke-prevenció

A 2×150 mg adagban adott dabigatran a stroke előfordulását szignifikánsan csökkentette pitvarfibrillációban a warfarinhoz képest. Ezt a hatást a többi DOAC csak kumulatív trombózis esemény szintjén mutatta.

Gasztrointesztinális vérzés

Mivel direkt hatású, aktív molekulák, ha a tápcsatornán vérzésforrással találkoznak, a lokális vérzés esélyét ronthatják. Ezt a sajátosságot az apixabanon kívül mindhárom szer mutatta, a dabigatran borkósavas kisserelése gyomorbántalmakat okozhat, a rivaroxaban lassabb felszívódása révén alsó traktus vérzéseket fokozhat. Tehát gasztrointesztinálisan panaszos, előzményes betegnél érdemes az apixabant választani.

Veseelégtelenség

Ebből a szempontból a dabigatrannal kell a legjobban vigyázni, mivel ez a szer 80%-ban vesén át ürül. 30-as

kreatininclearance alatt nem adható, viszont szemben a másik három szerrel, a dabigatran dializálható. Dóziscsökkentésre az adott szerek alkalmazási előíratai az irányadók.

Májelégtelenség

A Child–Pugh B stádium legtöbbször már nem engedi meg a DOAC-ok alkalmazását, a magas spontán INR pedig a warfarin alkalmazását teheti lehetetlenné.

Egyszeri vagy kétszeri alkalmazás

A valódi különbség feltehetően elenyésző e tekintetben a DOAC-ok között, még ha erre olykor kereskedelmi reflektorfény vetült is korábban. A betegnek lehet olyan preferenciája, hogy napi egyszeri adagolást szeretne.

Időskor

Maga az időskor megnehezíti az orális antikoaguláns-kezelést, a kísérbetegségek, elesések, mentális hanyatlás, másik oldalról a korral növekvő trombózisveszély voltak azok a körülmények, amelyek miatt a DOAC-ok elterjedtek, és preferáltak a warfarinnal szemben. Nincs olyan extrém idős kor, amikor a kezelés veszélyesebb, mint annak valós indoka e téren. Az edoxaban időskorban meglehetősen biztonságosnak bizonyult egy nagy vizsgálatban.

Konkomitáló ateroszklerózis

A korábbiakban említettük már a rivaroxaban ultrakicsi adagjával észlelt kedvező kimenetel. Ha azonban az indikáció teljes adagú DOAC-kezelést kíván más okból, talán nem hiba, ha manifeszt ateroszklerózisban szenvedő betegnél ekkor is rivaroxabant választunk.

Stentelt beteg

Mind a négy DOAC sikerrel vizsgázott vérlemezkeaglóval együtt adva koronáriastent beültetése után.

Elektromos (vagy kémiai) kardioverzió

Mind a négy DOAC biztonságosan megelőzi a beavatkozáshoz köthető embóliás eseményt warfarinnal összehasonlítva (ha a beteg a gyógyszert beszedte). Ha a compliance-t nem látjuk eléggé erősnek, inkább végezzünk transoesophagealis echokardiográfiát a fülcsetrombus kizárására.

Abláció

Egyre több adat van arra, hogy DOAC-előkészítésben az abláció elvégezhető, a beavatkozáshoz ilyenkor is adunk teljes adagú iv. heparint.

Vérzés

Az antikoagulánssal kezelt betegnél fellépő vérzés értelemszerűen veszélyes momentum. Amíg a K-vitamin-antagonistákkal kapcsolatban megszoktuk, hogy ilyenkor faktorpótlást, friss fagyasztott plazmát, saját megnyugtatótatásunkra K-vitamint alkalmazzunk, a DOAC-ok esetén

kissé mások a feladatok. Mivel ezek viszonylag rövid hatású anyagok, elegendő lehet a kezelés megszakítása, ilyen értelemben a legfontosabb DOAC- antidotum az idő. A friss fagyasztott plazma itt nem fog működni. Négyfaktoros protrombincomplex-koncentrátum (PCC) kihúzhat bennünket a bajból DOAC-vérzés esetén is, életveszély esetén. A vérzés csillapítása, lokális ellátása, transzfúzió nyilván szükséges. Azonban rendelkezésre állnak DOAC-antidotumok is, amelyek valódi, azonnal ható antidotumok, olyasmis hatással, mint például a heparin antidotuma, a protamin-szulfát. Ezek közül a dabigatran antidotuma, az idarucizumab elterjedt szer. Intravénás 5 grammja azonnal leállítja a dabigatran hatását, mivel monoklonális antitest, és így azonnal semlegesíti a molekulát. A beteg műtethető, lizálható prompt. A -xabanok esetén az andexanet-alfa kissé másként vö-nul be a praxisba. Ez egy műszubsztrát, tehát addig hat, amíg megy az infúziója. Ez akár praktikus is lehetne, ha az ára nem lenne csillagászati. A -xaban esetén vérzők számára ezért a PCC a gyakorlat.

Műtétek

A DOAC-ot műtét előtt 1-2 nappal kihagyva általában menedzselni tudjuk a perioperatív időszakot. Ha úgy fogjuk fel a DOAC-ot, mint egy kvázi „tablettás LMWH-t”, akkor a perioperatív átállítás, visszaállítás egyszerű. Minor műtétekhez a szer aznapi kihagyása elégséges. Kis műtétekhez, amelynek során testüreg, illetve üreges szerv megnyitása nem történik, legtöbbször elegendő a műtét előtti nap kihagyni a DOAC-ot. Nagy műtétekhez pedig két napig hagyjuk ki a műtét előtt. Utóbbi esetben kivétel lehet a megromlott vesefunkciójú, dabigatrant szedő beteg, ahol akár négy napnak is el kell telnie a kihagyás után, a műtét előtt. LMWH bridging legtöbbször nem szükséges, a műtét által megkívánt szokásos LMWH-profilaxist kapják meg a betegek. 3 hónapon belüli vénás tromboembólia, korábban stroke-kal szövődött pitvarfibrilláció, 5-6 feletti CHA₂DS₂VASC score esetén jöhet szóba a bridging DOAC esetén is.

Mikor mégis warfarin?

A legfontosabb warfarinindikációk a mechanikus műbil-lentyű, valamint a közepes vagy súlyos mitralis stenosis esetei. Itt a DOAC-ok nem használhatók, ezt érdemi vizsgálatok egyértelműsítették. Hasonlóképpen warfarinterep maradt az antifoszfolipid-szindrómák esete is. A DOAC-ok itt nem működtek megfelelően. A bal kamrai thrombus esetén a DOAC bizonyára működik, azonban ezt kellő számú vizsgálat eddig még nem igazolta, tehát a warfarin választása megfelelő döntés. A súlyos veseelégtelenségben DOAC-ok nem adhatók, itt jobb híján warfarinra kényszerülünk. A rossz compliance esetén bölcsebb a warfarin adása, mivel így megbizonyosodhatunk a beteg gyógyszereszedési sikeréről. Eddig a szegény betegek számára is a warfarin volt a

megfelelő választás, a generikumok megjelenése ezen örvendetesen változtathat majd.

A kedves olvasó számára bizonyára sok minden jól ismert lehetett a fent leírtakból. Mégis talán érdemes volt dióhéjban végigvinnünk a DOAC-ok alkalmazásával kapcsolatban összegyűlt gyakorlati megfontolásokat, hiszen ez a gyógyszeres család olyan perspektívákat nyitott meg, amelyek révén olyan betegeket is érdemi antikoaguláns-kezelésben tudunk részesíteni, akiknél erre korábban a K-vitamin-antagonisták nem adtak lehetőséget.

Nyilatkozat

A cikk a Sandoz Hungária Kft. felkérésére készült. A cikkben megfogalmazott állítások teljes mértékben a szerző saját véleményét tükrözik. Amennyiben a cikk hatóanyagot említi, mindig az azt tartalmazó termék érvényes alkalmazási előírása az irányadó.

Irodalom

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10): 883–91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>
2. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>
4. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al., ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369(22): 2093–104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310907>
5. Hindricks G, Potpara T, Dagres N. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42(5): 373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
6. Steffel J, Collins R, Antz M. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace* 2021; 23(10): 1612–76. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>
7. Gibson CM, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594>
8. Cannon CP, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377: 1513–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454>
9. Lopes RD, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380: 1509–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083>
10. Vranckx P, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019; 394: 1335–43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31872-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31872-0)
11. Polymeris AA, Traenka C, Hert L. Frequency and Determinants of Adherence to Oral Anticoagulants in Stroke Patients with Atrial Fibrillation in Clinical Practice. *Eur Neurol* 2016; 76(3–4): 187–193. <https://doi.org/10.1159/000450750>
12. Farinha JM, Jones ID, Lip GYH. Optimizing adherence and persistence to non-vitamin K antagonist oral anticoagulant therapy in atrial fibrillation. *Eur Heart J Suppl* 2022; 24(Suppl A): A42–A55. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suab152>

A kis dózisú rivaroxaban + acetilszalicilsav kezeléssel kapcsolatos klinikai evidenciák. Kinél alkalmazzunk kettős gátlású antitrombotikus terápiát?

Járai Zoltán

Dél-budai Centrumkórház, Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház,
Kardiológiai Profil, Budapest
Simmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika,
Érsebészeti és Endovaszkuláris Tanszék, Angiológiai Tanszéki Csoport, Budapest



Szerzői videó-összefoglaló

Levelezési cím:
Prof. dr. Járai Zoltán, e-mail: jarzolmik@gmail.com

Az ateroszklerotikus szív- és érrendszeri betegségek okozzák világszerte a legtöbb halált. A kardiovaszkuláris mortalitás csökkentésének egyik kulcsa a szekunder prevencióban alkalmazott megfelelő antitrombotikus kezelés. Speciális formája az antitrombotikus terápiának a kombinált kis dózisú rivaroxaban + acetilszalicilsav kezelés (duális gátlás), amellyel kapcsolatban klinikai evidenciák állnak rendelkezésre nagy kockázatú ateroszklerotikus betegek széles körében (akut koronáriszindróma után, krónikus koronáriszindróma esetében, perifériás verőérbetegség esetében, illetve perifériás érintervenciót követően). Jelen tanulmány célja, hogy összefoglalja e terápiás stratégiával szerzett klinikai tapasztalatokat, és javaslatot tegyen a napi gyakorlat számára a kis dózisú rivaroxaban + acetilszalicilsav kezelésre vonatkozóan.

Kulcsszavak: ateroszklerózis, szív- és érrendszeri betegségek, perifériás verőérbetegség, antitrombotikus terápia, rivaroxaban, acetilszalicilsav

Clinical evidences of low-dose rivaroxaban + acetylsalicylic acid treatment – who should be treated with dual pathway antithrombotic therapy?

Atherosclerotic cardiovascular diseases cause the highest number of deaths worldwide. To reduce cardiovascular mortality, the use of appropriate antithrombotic treatment in secondary prevention is crucial. A special form of antithrombotic therapy is combined low-dose rivaroxaban + acetylsalicylic acid treatment (dual inhibition), for which there is clinical evidence in a wide range of high-risk atherosclerotic patients (after acute coronary syndrome, chronic coronary syndrome, peripheral arterial patients and after peripheral vascular intervention). The aim of this paper is to summarize clinical experience with this therapeutic strategy and to make recommendation for daily practice for low-dose rivaroxaban + acetylsalicylic acid treatment.

Keywords: atherosclerosis, cardiovascular diseases, peripheral arterial disease, antithrombotic therapy, rivaroxaban, acetylsalicylic acid

Bevezető

Magyarországon, akárcsak a világ legtöbb országában, a szív- és érrendszer ateroszklerotikus eredetű betegségei okozzák a legtöbb halált (1). A világon az előrejelzések szerint 2030-ban közel 24 millió haláleset fog bekövetkezni kardiovaszkuláris megbetegedés (CVD) következtében (2). A kardiovaszkuláris halálozás

csökkentése érdekében az életmódbeli változtatások mellett az esetek döntő részében hatékony gyógyszeres stratégia alkalmazása is szükséges, amelyet nagy klinikai vizsgálatokon alapuló evidenciák ismeretében határoznak meg a hazai és nemzetközi irányelvek (3–8). A CV események megelőzését célzó farmakoterápia egyik fontos eleme a vérlemezkegátló-kezelés, amely az artériás vérrögképződés gátlása révén a koronária-

betegség és a perifériás érbetegség kezelésének egyaránt kulcsfontosságú eleme.

A rivaroxaban egy szelektív, direkt Xa faktort gátló készítmény, amely véralvadásgátló hatásánál fogva hatékony a vénás tromboembóliás betegségek megelőzésére és kezelésére (9–11), valamint pitvarfibrilláció esetén a stroke megelőzésére (12). A rivaroxabant azonban az ezen indikációkban alkalmazott dózisoknál (10–30 mg) kisebb adagban is klinikai vizsgálat tárgyává tették különböző indikációs területeken; jelen összefoglaló a napi 2×2,5 mg rivaroxabannal szerzett klinikai tapasztalatokat és tényeket foglalja össze.

Az ATLAS ACS 2–TIMI 51-vizsgálat: akut koronáriszindrómás (ACS-) betegek

Az első nagy klinikai vizsgálat a kis dózisú rivaroxabannal az ATLAS ACS 2–TIMI 51-tanulmány volt (13). A vizsgálatba ACS miatt kezelt betegeket választottak be. ACS során az ateroszklerotikusan érintett koronáriserekben akut artériás trombózis következik be, amelynek kialakulásában a Xa faktornak központi szerepe van. Így a hipotézis az volt, hogy a kis dózisú (2×2,5 mg vagy 2×5 mg adagban alkalmazott) rivaroxaban előnyös ACS-t követő kardiovaszkuláris események kivédése, megelőzése szempontjából.

15 526 beteget vontak be a vizsgálatba, és 2×2,5 mg-os vagy 2×5 mg-os vagy placeboágra randomizálták őket az ACS miatti hospitalizációt követő 7 napon belül, hemodinamikailag stabil állapotban. Minden beteg az akkori irányelveknek megfelelő, standard kezelésben részesült, beleértve a kis dózisú acetilszalicilsavat (99%), illetve thienopyridint (clopidogrelt vagy ticlopidint, 93%). A betegek átlagos életkora 61,8 év volt, 75%-uk férfi volt, és 27%-uknak volt korábban miokardiális infarktusa. Az átlagos utánkövetés 13 hónap (max. 31 hónap) volt. A primer összetett végpont a ma már szokványosnak tekinthető hárompontos major adverz kardiovaszkuláris esemény (MACE) (kardiovaszkuláris halálozás, miokardiális infarktus és stroke) volt.

A placebocsoporthoz képest a rivaroxabannal kezeltekben a primer összetett végpont abszolút kockázata 1,8%-kal kisebb volt (8,9% vs. 10,7%; kockázati arány:

0,84; 95%-os CI: 0,74–0,96; $p=0,008$). A 2×2,5 mg-os adag esetében a kardiovaszkuláris halálozás (2,7% vs. 4,1%; $p=0,002$) és a bármely okból bekövetkező halálozás (2,9% vs. 4,5%; $p=0,002$) külön-külön is jobb volt, amelyet a 2×5 mg-os adaggal nem tapasztaltak. A rivaroxaban alkalmazása növelte a major (2,1% vs. 0,6%; $p<0,001$) és az intracranialis vérzés kockázatát (0,6% vs. 0,2%; $p=0,009$), de a halállal végződő vérzések kockázatát nem (0,3% vs. 0,2%; $p=0,66$). A 2×2,5 mg-os adag mellett kevesebb fatális vérzés volt, mint a 2×5 mg-os adag mellett (0,1% vs. 0,4%; $p=0,04$).

Összefoglalva, ebben a vizsgálatban a kis dózisú rivaroxabankezelés csökkentette a kardiovaszkuláris halálozást, a miokardiális infarktus és a stroke összetett végpontjának kockázatát, valamint emelte a major vérzés és az intracranialis vérzés, de nem a halállal végződő vérzés kockázatát.

A COMPASS-vizsgálat: stabil, nagy kockázatú ateroszklerotikus betegek

A Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS-) vizsgálat egy nagy volumenű, 6 kontinensen és 33 országban zajló, kettős vak, randomizált superioritásvizsgálat volt, amelyben három terápiás stratégiát hasonlítottak össze stabil koronária- és/vagy perifériás verőérbetegség esetében: 1) 100 mg acetilszalicilsavval kombinált 2×2,5 mg rivaroxaban, 2) 2×5 mg-os rivaroxaban-monoterápia, illetve 3) 100 mg-os acetilszalicilsav-monoterápia (14). Az elsődleges, összetett végpont itt is a kardiovaszkuláris halálozás, a miokardiális infarktus és a stroke kockázata gyakorolt hatás volt. A vizsgálat érdekessége volt, hogy azon betegek esetében, akik nem szedtek protonpompagátló készítményt, szintén randomizálva lettek 40 mg pantoprazolra vagy placeboá.

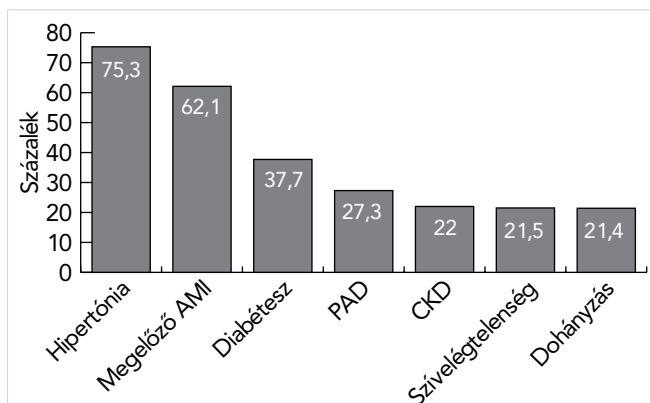
Összesen 27 395 beteget választottak be. A vizsgálatban meghatározták a beválasztható koronáriabetegek és perifériás verőérbetegség ismérveit (1. táblázat) (15). A beválasztott személyek multilokális érbetegség és/vagy nagy kardiovaszkuláris kockázatúak voltak, hiszen a koronáriabetegek esetében, ha 65 évesnél fia-

1. TÁBLÁZAT. A COMPASS-vizsgálatban részt vevő betegek

A stabil koronáriabetegség definíciója	A perifériás verőérbetegség definíciója
- Korábbi MI (megelőző 20 évben), vagy - stabil vagy instabil angina dokumentált legalább 2 ágat érintő koronáriabetegséggel (>50% stenosis angiográfián vagy pozitív stresszteszt, amely legalább 2 koronáriaellátási területre utal, vagy 1 ágat érintő iszkémia + 1 revaszkularizált ág vagy - több eret érintő PCI, vagy - több eret érintő CABG 1 héten belül vagy legalább 4 éve vagy a műtét óta bármikor visszatérő angina vagy iszkémia.	- Korábbi aortofemorális bypassműtét, végtagi bypassműtét vagy az iliac vagy az infringuinalis artériák PTA-ja, vagy - korábbi végtag- vagy lábamputáció artériás betegség miatt, vagy - az anamnézisben: claudicatio intermittens és az alábbiak közül 1 tényező: - boka-kar index $\leq 0,90$ vagy - angiográfiával vagy duplex UH-val dokumentált, szignifikáns perifériás artériastenosis (>50%), vagy - angiográfiával vagy duplex UH-val diagnosztizált tünetmentes carotis stenosis# >50%.

#Nincs azonos oldali stroke vagy TIA 6 hónapon belül.

Rövidítések: MI: miokardiális infarktus; PCI: perkután koronáriaintervenció; CABG: koronáriabypass-műtét; PTA: perkután transluminális angioplasztika



1. ÁBRA. A COMPASS-vizsgálatban részt vevő betegek sokféle, kardiovaszkuláris kockázatot növelő komorbiditással rendelkeztek

talabbak voltak, szükség volt még arra, hogy dokumentáltan legalább két érterületi ateroszklerózis igazolást nyerjen, vagy legalább kettő tényezőnek az alábbiak közül jelen kellett lennie: aktív dohányzás (a randomizációhoz képest 1 éven belüli), cukorbetegség, krónikus vesebetegség (eGFR <60 ml/min), szívelégtelenség, és több mint 1 hónappal korábbi, nem lacunaris stroke. A beválasztott betegek nagy része rendelkezett jelentős, rizikót növelő komorbiditással (1. ábra). A kizárási kritériumok közül kiemelendő a nagy vérzési kockázat, friss vérzéses és/vagy lacunaris stroke, súlyos szívelégtelenség (NYHA III–IV. vagy EF <30%), súlyos vesebetegség (eGFR <15 ml/min), kettős vérlemezkegátló- vagy antikoaguláns- vagy egyéb antitrombotikus terápia szükségessége.

2017 februárjában a vizsgálatot a tervezett befejezés előtt 1 évvel leállították a rivaroxaban 2×2,5 mg + acetilszalicilsav karban észlelt kimagasló hatásossági eredmények miatt, így az átlagos utánkövetési idő 23 hónap volt.

A vizsgálat hatásossági eredménye a korai leállítás ellenére átütő volt: összesen 117-tel kevesebb primer összetett végpont fordult elő a rivaroxaban + acetilszalicilsav terápiát kapó csoportban az acetilszalicilsav-monoterápiát kapó csoporthoz képest (4,1% vs. 5,4%, kockázati arány: 0,76; 95%-os CI: 0,66–0,86; $p < 0,001$). Ugyanakkor a major vérzéses események aránya nagyobb volt a rivaroxaban + acetilszalicilsav terápiát kapó csoportban (3,1% vs. 1,9%; kockázati arány: 1,70; 95%-os CI: 1,40–2,05; $p < 0,001$), de az intracranialis és fatális vérzések aránya között nem volt különbség a kezelési ágakon. A rivaroxaban-monoterápiát (2×5 mg) kapó betegek és az acetilszalicilsav-monoterápiát kapó betegek között a primer összetett végpontban nem volt különbség (kockázati arány: 0,90; 95%-os CI: 0,79–1,03; $p = 0,12$), ugyanakkor több major vérzéses esemény történt (kockázati arány: 1,51; 95%-os CI: 1,25–1,84; $p < 0,001$).

Az összehasonlítás kedvéért érdemes a COMPASS-vizsgálat eredményeit külön értékelni a koronáriabetegek (16) és a perifériás verőérbetegek (17) csoportjában.

Krónikus koronáriabetegség

A COMPASS-vizsgálatba beválasztott 27 395 beteg közül 24 824 betegnek volt stabil (krónikus) koronáriabetegsége. Ebben a betegpopulációban a 2×2,5 mg rivaroxaban + 100 mg acetilszalicilsav kombinációs kezelés jobban csökkentette a primer végpont kockázatát, mint az acetilszalicilsav-monoterápia (4% vs. 6%, kockázati arány: 0,74; 95%-os CI: 0,65–0,86; $p < 0,0001$) (16). A rivaroxaban-monoterápia (2×5 mg) nem volt hatékonyabb az acetilszalicilsav-monoterápiánál (5% vs. 6%, kockázati arány: 0,89; 95%-os CI: 0,78–1,02; $p = 0,094$). A kombinációs kezelésben részesülők esetében kisebb volt a mortalitás (3% vs. 4%, kockázati arány: 0,77; 95%-os CI: 0,65–0,90; $p = 0,0012$) (16).

A major vérzés kockázata az acetilszalicilsav-monoterápiát kapó betegekéhez képest mind a kombinációs kezelési ágon (3% vs. 2%, kockázati arány: 1,66; 95%-os CI: 1,37–2,03; $p < 0,0001$), mind a 2×5 mg rivaroxabant kapó kezelési ágon (3% vs. 2%, kockázati arány: 1,51; 95%-os CI: 1,23–1,84; $p < 0,0001$) nagyobb volt (16).

A major vérzés leggyakoribb formája a gasztrointesztinális vérzés volt (rivaroxaban + acetilszalicilsav: 2%, rivaroxaban-monoterápia: 1%, acetilszalicilsav-monoterápia: 1%). Az intracranialis vérzések és a kritikus szervbe történő vérzések kockázata nem különbözött a betegcsoportokban (16).

Stabil alsó végtagi verőér- és carotisbetegség

A COMPASS-vizsgálatba beválasztott 27 395 beteg közül 7470 betegnek volt perifériás verőérbetegsége (alsó végtagi vagy carotis) (17). Ebben a betegcsoportban is igazolódott, ami a koronáriabetegekben: a rivaroxaban + acetilszalicilsav kombinációs kezelés az acetilszalicilsav-monoterápiához képest jobban csökkentette a primer összetett végpont (a 3 pontos major adverz kardiovaszkuláris esemény [MACE] kockázatát (5% vs. 7%, kockázati arány: 0,72; 95%-os CI: 0,57–0,90; $p = 0,0047$), ugyanakkor a rivaroxaban monoterápia itt sem mutatkozott jobbnak az acetilszalicilsav-monoterápiánál (6% vs. 7%, kockázati arány: 0,86; 95%-os CI: 0,69–1,08; $p = 0,19$) (17).

Ebben az alcsoportelemzésben különösen fontos kérdés volt a végtagi események kockázatának alakulása. A major adverz végtagi események (akut végtagiszkémia [azaz végtagot veszélyeztető akut verőér-obstrukció, amely endovaszkuláris vagy sebészeti intervencióhoz vezetett a tünetek megjelenésétől számított 30 napon belül], krónikus végtagiszkémia, vaszkuláris okból elvégzett amputáció) kockázata a kombinációs kezelés mellett feleakkora volt, mint az acetilszalicilsav-monoterápia mellett (1% vs. 2%, kockázati arány: 0,54; 95%-os CI: 0,35–0,82; $p = 0,0037$). A végtagi események tekintetében egyébként a rivaroxaban 2×5 mg monoterápia is jobb volt az acetilszalicilsavnál (kockázati arány: 0,67; 95%-os CI: 0,45–1,00; $p = 0,05$).

2. TÁBLÁZAT. A nettó klinikai előny analízise a COMPASS-vizsgálatban

	Összetett hatásossági és biztonsági esemény [§] incidenciája 24 hónapnál		1000 betegre jutó megelőzött esemény
	2×2,5 mg rivaroxaban + 100 mg acetilszalicilsav (%)	100 mg acetilszalicilsav (%)	2×2,5 mg rivaroxaban + 100 mg acetilszalicilsav vs. 100 mg acetilszalicilsav
Teljes populáció	5,0	6,6	15,8
Speciális alcsoportok			
Polivaszkuláris betegség	7,6	11,1	35,2
Szívelégtelenség	6,8	9,9	30,7
CKD (eGFR <60 ml/min)	7,6	9,8	22,3
Diabétesz	6,5	8,5	20,3

Nem volt szignifikáns interakció a terápiás karok és a tanulmányozott alcsoportok között a hatásossági és biztonságossági végpontokban.

[§]Esemény: kardiovaszkuláris halálozás, miokardiális infarktus, stroke, fatális vérzés, kritikus szervbe történő tünetes vérzés

A vérzéses (főként a gasztrointesztinális) kockázat növekedését itt is kimutatták: a kombinációs kezelés mellett mintegy 30-kal több vérzés fordult elő (3% vs. 2%, kockázati arány: 1,61, 95%-os CI: 1,12–2,31; $p=0,0089$) az acetilszalicilsav-monoterápiához képest.

Egy további elemzésükben (18) a szerzők azt vizsgálták, hogy az alsó végtagi verőérbetegség csoportjában ($n=6391$) egy elszenvedett major végtagi esemény (MALE) után hogyan alakult a betegek rizikóstatusza. Az eredmények magukért beszélnek: végtagi eseményt követően az ismétlődő hospitalizáció kockázata több mint 7-szeresére (kockázati arány: 7,21; $p<0,0001$), a következményes amputáció kockázata közel 200-szorosára (kockázati arány: 197,5; $p<0,0001$) és a halálozás kockázata több mint 3-szorosára (kockázati arány: 3,23; $p<0,001$) nőtt. Az acetilszalicilsav-monoterápiához képest a rivaroxaban + acetilszalicilsav kombinációs kezelés a MALE incidenciáját 43%-kal ($p=0,01$), a vaszkuláris okból elvégzett amputációkét 58%-kal ($p=0,01$), a perifériás intervenciókét 24%-kal ($p=0,03$) csökkentette (18). Következtetésükben a szerzők hangsúlyozzák, hogy alsó végtagi verőérbetegség esetén a végtagi események megelőzése – amelynek egyik eszköze lehet a rivaroxaban + acetilszalicilsav kombinációs kezelés – a következményes súlyos szövődmények elkerülése érdekében rendkívül fontos.

Összefoglalva a COMPASS-vizsgálat stabil, nagy kockázatú ateroszklerotikus betegek széles körében igazolta a 2×2,5 mg rivaroxaban + 100 mg acetilszalicilsav terápiás stratégia hatékonyságát a major adverz kardiovaszkuláris események kockázatának csökkentésében (2. táblázat) (19). Külön lényegesnek tartom hangsúlyozni, hogy ez a vizsgálat nagyszámú perifériás érbeteg esetében is igazolta ennek a stratégiának a mortalitáscsökkentő hatékonyságát. A kettős terápia fokozott major vérzési rizikóval jár, de a kritikus szervbe történő, a halálhoz vezető vagy az intracranialis vérzések kockázata nem fokozódott az acetilszalicilsav-monoterápiához képest.

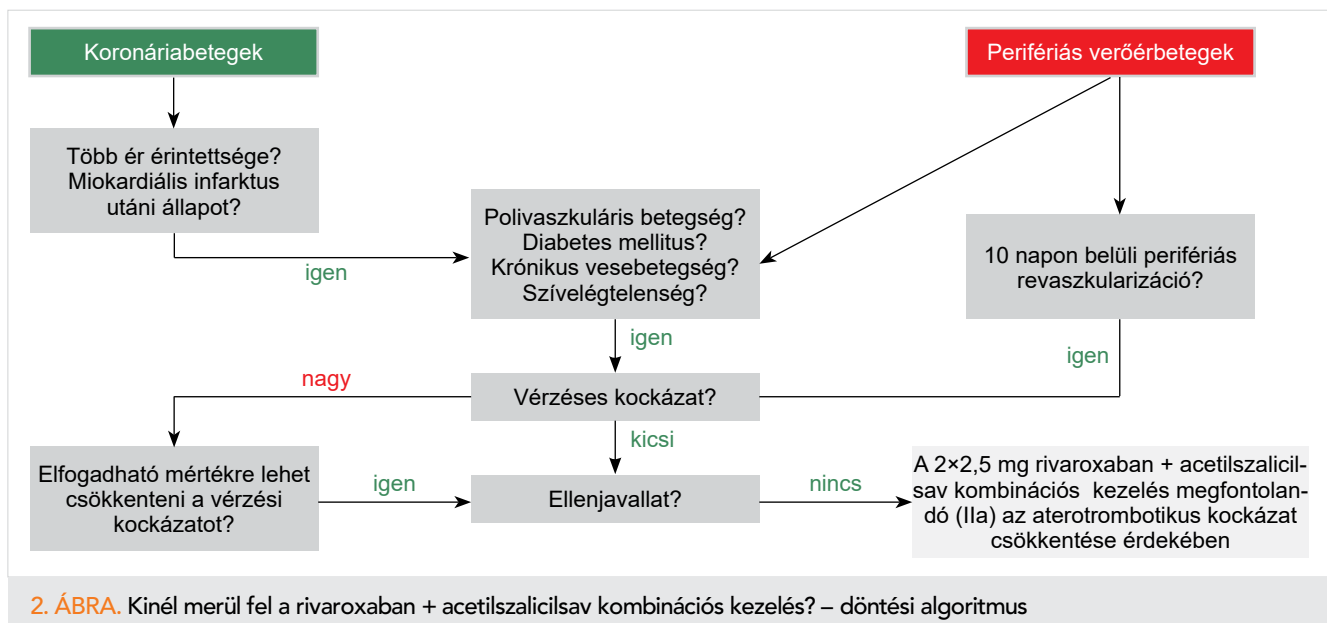
A VOYAGER PAD-vizsgálat: verőérbetegség miatti revaszkularizációt követő kezelés

A COMPASS-vizsgálat ismeretében joggal merült fel a kérdés a kutatókban, hogy vajon azok a betegek, akik alsó végtagi revaszkularizáción esnek át, és mint láttuk, a következményes szisztémás és végtagi események szempontjából nagy kockázatúak, vajon meríthetnek-e előnyt a rivaroxaban + acetilszalicilsav kombinációs kezelésből, ha azt közvetlenül az érbeavatkozás után indítják? Ennek a kérdésnek a megválaszolására született a Vascular Outcomes Study of ASA (acetylsalicylic acid) Along with Rivaroxaban in Endovascular or Surgical Limb Revascularization for PAD (peripheral artery disease), azaz a VOYAGER PAD-vizsgálat, amely egy kettős vak, randomizált, multicentrikus, nemzetközi mérföldkövizsgálat volt (20).

A vizsgálatba 6564, 50 évesnél idősebb, dokumentáltan alsó végtagi verőérbetegséggel élő, a randomizáció előtt 10 napon belül valamilyen revaszkularizációban részesült, de stabil klinikumú beteget vontak be, akiknél nem volt ismert fokozott vérzéses rizikó. A betegek mindegyike részesült kis dózisú acetilszalicilsav-kezelésben, és randomizálva lettek + 2×2,5 mg rivaroxaban- vagy placebokra. A vizsgálók döntésére bízva, a betegek a revaszkularizációt követő első 6 hónapban részesülhettek kiegészítő clopidogrelterápiában.

Az elsődleges hatásossági, összetett végpont az akut végtagiszkémia, a vaszkuláris okból végzett major amputáció, a miokardiális infarktus, az iszkémiás stroke vagy a kardiovaszkuláris halálozás kockázatára gyakorolt hatás volt. Az elsődleges biztonságossági végpont a TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) szerinti és az ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) szerinti major vérzésre gyakorolt hatás volt.

Az elsődleges hatásossági végpontot elérők aránya a rivaroxaban + acetilszalicilsav kezelési ágon 3 év alatt 17,3% volt, míg az acetilszalicilsav-monoterápiában részesülőknél 19,9% (kockázati arány: 0,85; 95%-os CI:



KIEGÉSZÍTŐ TÁBLÁZAT a 2. ábra mellé

A nagy vérzéses rizikó csökkenthető?

- A hipertóniakontroll megfelelő?
- Az alkoholfogyasztás tiltása?
- Emelkedett spontán INR – K-vitamin-hiány?
- Az NSAID-terápia felfüggesztése?
- Gyógyszer-interakció megszüntetése (kombinált P-glikoprotein és erős CYP3A4-gátlók és -induktorok)?

Ellenjavallatok:

- Vérzéses vagy lacunaris stroke
- 1 hónapon belüli iszkémiás, nem lacunaris stroke
- Kettős vérlemezkegátló-kezelés fenntartásának szükségessége
- Terápiás dózisú orális antikoaguláns-kezelés szükségessége
- NYHA III-IV. stádiumú vagy EF <30%-os szívelégtelenség
- Ismert jelentős coagulopathia
- Child–Pugh B vagy C stádiumú krónikus májbetegség
- 5. stádiumú CKD (eGFR <15 ml/min)

0,76–0,96; $p=0,009$). A major vérzések kockázata nagyobb volt a kombinációs kezelés során. TIMI-kategóriák használata esetén ez nem volt szignifikáns (2,65% vs. 1,87%; kockázati arány: 1,43; 95%-os CI: 0,97–2,10; $p=0,07$), míg az ISTH-kategorizálás esetén igen (5,94% vs. 4,06%; kockázati arány: 1,42; 95%-os CI: 1,10–1,84; $p=0,007$) (20).

Mint említettük, ebben a vizsgálatban a vizsgálók döntésének függvényében részt vehetett egy „harmadik szereplő” is, a clopidogrel. A betegek összesen 50,6%-a ($n=3313$) részesült kiegészítő clopidogrelkezelésben, ennek átlagos időtartama a revaszkularizáció után 29 nap volt (21). A rivaroxaban + acetilszalicilsav kezelés az acetilszalicilsav-monoterápiához képest – a clopidogrel adásától függetlenül – jobban csökkentet-

te a primer végpont kockázatát a vizsgálat 3 éves periódusában (kockázati arány: 0,85; 95%-os CI: 0,71–1,01 clopidogrellel vs. kockázati arány: 0,86; 95%-os CI: 0,73–1,01 clopidogrel nélkül) (21). A rivaroxaban + acetilszalicilsav kezelés – szintén a clopidogrel adásától függetlenül – jobban védett az akut 30 napon belüli végtagi iszkémiától az acetilszalicilsav-monoterápiához képest. Érdekes módon a rövid távú vérzési kockázat alakulását sem befolyásolta a clopidogrel adása, ugyanakkor trendszerűen nőtt a vérzési kockázat elhúzódó clopidogrelkezelés esetében (21).

Összefoglalva a VOYAGER PAD-vizsgálat azt bizonyította, hogy perifériás revaszkularizáció után a rivaroxaban + acetilszalicilsav kombinációs kezelés hatékonyan véd az iszkémiás szövődményektől, amelynek ára a vérzési kockázat növekedése. A clopidogrelkezelés sem a hatásossági, sem a vérzési kockázatot jelentősen nem befolyásolta.

Összefoglalás helyett: milyen beteg esetében merüljön fel mindezek alapján a kis dózisú rivaroxaban + acetilszalicilsav kezelés szükségessége?

Az előzőekben részletezett klinikai vizsgálatok természetesen befolyásolták a klinikai irányelvek ajánlásait. Az Európai Kardiológus Társaság (ESC) krónikus koronáriszindrómáról szóló 2019-es irányelve már tartalmaz ajánlást a kettős antitrombotikus kezelésre vonatkozóan a kettős vérlemezkegátló-kezelés mellett, külön megemlítve a rivaroxaban + acetilszalicilsav terápiát (3). Hangsúlyoznunk kell, hogy a hazai gyakorlatban akut koronáriszindróma esetében a kis dózisú rivaroxaban csak acetilszalicilsav + clopidogrel kettős vérlemezkegátló mellett alkalmazható jól szelek-

tált esetekben (ugyanis prasugrellel vagy ticagrelorral történő alkalmazását nem vizsgálták). Az ESC 2019-ben kiadott, a diabéteszről és a kardiovaszkuláris betegségekről szóló irányelve IIa/B erősségű ajánlással javasolja a kis dózisú rivaroxaban + acetilszalicilsav alkalmazását olyan betegeknek, akiknél diabétesz és krónikus, tünetekkel járó alsó végtagi verőérbetegség is fennáll, magas vérzési kockázat nélkül (4), amely ajánlást az irányelv 2023-as kiadása is megerősít (5). A kettős gátláson alapuló antitrombotikus stratégia megjelenik az ESC 2021-es prevenciók irányelvében is, érdekesség, hogy koronáriabetegség esetén IIa/A, perifériás verőérbetegség esetén pedig IIb/B erősséggel (6).

Az Európai Vaszkuláris Medicina Társaság 2019-es irányelve a kettős gátláson alapuló kombinációs kezelést a nem nagy vérzési kockázatú, vagy egyéb ellenjavallattal sem rendelkező PAD-betegek esetében javasolja IIa/B erősséggel (7).

A 2022-ben publikált hazai, a perifériás érbetegség ellátásáról szóló irányelv szintén IIa/B erősségű ajánlásokat fogalmaz meg a kombinációs kezeléssel kapcsolatban. Így megfontolandónak javasolja a kis dózisú alvadásgátló-terápia (2×2,5 mg rivaroxaban/nap) és ASA-kezelés (100 mg/nap) együttesét a kardiovaszkuláris és alsó végtagi események kockázatának csökkentésére, kis vérzéses kockázat, valamint szívelégtelenség, cukorbetegség, veseelégtelenség (GFR <60 ml/min), többszörös ateroszklerotikus érintettség (legalább két érterület) valamelyikének fennállása esetén (70. ajánlás) (8). Hasonló ajánlási erősséggel javasolja a kombinációs kezelést revaszkularizációs beavatkozás után a kardiovaszkuláris és az alsó végtagi események kockázatának csökkentésére, alacsony vérzéses kockázat esetén (102. ajánlás) (8).

A 2. ábra felvázolja azt a döntési algoritmust, amely segíthet a mindennapi gyakorlatban abban, hogy a fenti-ekben részletezett ajánlásokra alapozottan megtaláljuk azokat a betegeket, akik a legtöbbet nyerhetnek a duális gátlás alkalmazásával.

Nyilatkozat

A cikk a Sandoz Hungária Kft. felkérésére készült. A cikkben megfogalmazott állítások teljes mértékben a szerző saját véleményét tükrözik. Amennyiben a cikk hatóanyagot említ, mindig az azt tartalmazó termék érvényes alkalmazási előírása az irányadó.

Irodalom

1. Központi Statisztikai Hivatal, 2023. https://www.ksh.hu/stadat_files/nep/hu/nep0010.html Letöltve: 2023. 02. 24.
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133: e38–360. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000350>
3. Knuuti J, Wijns W, Sarasta A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes *Eur Heart J* 2020; 41(3): 407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>

4. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
5. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *European Heart Journal* 2023; 44: 4043–4140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
6. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021 Sep 7; 42(34): 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
7. Frank U, Nikol S, Belch J, et al. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *Vasa* 2019 Sep; 48(Suppl 102): 1–79. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000834>
8. Sótónyi P, Palásthy Zs, Pécsvárady Zs et al. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a perifériás verőérbetegedések ellátásáról. *Egészségügyi Közlöny* 2022; 4: 541–593.
9. Turpie AG, Lassen MR, Eriksson BI, et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost* 2011; 105: 444–53. <https://doi.org/10.1160/TH10-09-0601>
10. Buller HR, Prins MH, Lensing AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113572>
11. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–510. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007903>
12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>
13. Mega JL, Braunwald E, Wiwiot SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366(1): 9–19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112277>
14. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1319–1330. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118>
15. Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Canadian Journal of Cardiology* 2017; 33: 1027–1035. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.06.001>
16. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 205–18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32458-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32458-3)
17. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 219–229. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32409-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32409-1)
18. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, et al. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease. The COMPASS Trial. *JACC* 2018; 71(20): 2306–15. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.008>
19. Rocha BML, da Cunha GCL, Aguiar CMT. A narrative review of low-dose rivaroxaban in patients with atherothrombotic cardiovascular disease: vascular protection beyond anticoagulation. *Cardiovasc Diagn Ther* 2021; 11(1): 130–141. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-859>
20. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med* 2020; 382: 1994–2004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2000052>
21. Hiatt WR, Bonaca MP, Patel MR, et al. Rivaroxaban and Aspirin in Peripheral Artery Disease Lower Extremity Revascularization. Impact of Concomitant Clopidogrel on Efficacy and Safety. *Circulation* 2020; 142: 2219–2230. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050465>

Hiszed, vagy nem?

Szabó Krisztina Mária, Clemens Marcell

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ,
Kardiológiai és Szívsebészeti Klinika, Debrecen



Szerzői videó-összefoglaló

Levelezési cím:

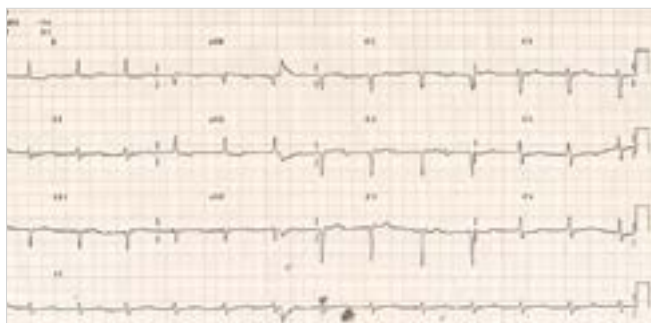
Dr. Szabó Krisztina Mária, 4032 Debrecen, Móricz Zsigmond körút 22.,
e-mail: dr.szabo.krisztina.maria@med.unideb.hu

Esetleírás

Egy 70 éves betegnél, akinek 2019 augusztusában derült fény asthma cardialéval szövődött szívelégtelenségre, szív-ultrahangvizsgálaton 38-40%-os ejekciós frakció, közepesen súlyos mitrális regurgitáció, diffúz bal kamrai hypokinesis igazolódott. Optimális gyógyszeres kezelés indult. A koronarográfia során koronáriszűkület nem igazolódott. 2020 novemberében történt kontrollvizsgálat, ahol a bal kamra szisztolés funkciójának to-

vábbi romlását találtuk (MI III. fokú, EF: 30%, bal kamrai végszisztolés átmérő: 68 mm), magas NT-proBNP-szinttel (1190 ng/l), NYHA III. funkcionális stádiummal. A szívelégtelenség bázisterápiáját optimalizáltuk (Entresto indult, az MRA dózisan emeltünk). Az ekkor készült nyugalmi EKG-n extrém hosszú, I. fokú AV-blokk és bal anterior-hemiblokk volt látható (1. ábra).

Figyelembe véve a panaszait, pacemakerbeültetés mellett döntöttünk (2. ábra).



1. ÁBRA. I. fokú AV-blokk (extrém hosszú PQ-szakasz) + bal anterior hemiblokk keskeny QRS mellett



2. ÁBRA. Szelektív His-ingerlés. A pacemaker spike után rövid izoelektromos vonal látható, ezután jelenik meg a keskeny QRS-komplexus

Mi látható az EKG-n (2. ábra)?

- A:** Biventrikuláris pacemakeringerlés.
B: Nonszelektív His-ingerlés.

C: Szelektív His-ingerlés.

D: Ineffektív pacemakeringerlés.

A feladvány megfejtése a 150. oldalon található.

A jelentős mértékű, hosszú távú lipidcsökkentés biztonsága. Fókuszban az inclisiran, *Braunwald* víziójával

Márk László

Békés Vármegyei Központi Kórház, Pándy Kálmán Tagkórház,
Kardiológia Osztály, Gyula



Szerzői videó-összefoglaló

Levelezési cím:

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

Az atheroszklerózis rizikófaktorai között az egyik legfontosabb a magas koleszterinszint. Napjainkra négy gyógyszer-csoportról (statinok, ezetimib, PCSK9-gátlók és bempedonsav) klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az LDL-koleszterin (LDL-C) csökkentése útján a kardiovaszkuláris események gyakoriságában szignifikáns javulást tudnak okozni. A lipidológiai irányelvek szerint az LDL-C csökkentése minél korábban elkezdendő, és minél jelentősebben, minél hosszabb távon végzendő. Ugyanakkor szem előtt kell tartani azt is, hogy minél nagyobb a kockázat, annál jelentősebb a terápiában rejlő kardiovaszkuláris nyereség. Ennek figyelembevételével, az új biztosítói szabályozás alkalmazásával nagy figyelmet kell fordítanunk arra, hogy igen nagy kockázatú betegeinken minél hamarabb elindítsuk a PCSK9-gátló-kezelést, ha a nagy intenzitású statin és ezetimib kombinációs terápia nem elégséges. Jelenleg a kéthetente adandó evolocumab és a 6 havonta adandó inclisiran áll rendelkezésre. Az utóbbival még nem zárult le randomizált, nagy betegszámú klinikai végpontú vizsgálat, de a szerrel eddig készült vizsgálatok alapján, illetve mivel a PCSK9-gátlás mint hatásmechanizmus monoklonális ellenanyagokkal klinikai tanulmányokban és mendeli randomizációs vizsgálatokban már bizonyított, szakértői konszenzus van abban, hogy megelőlegezve a bizalmat, az inclisiran hatékonyan és biztonságosan adható. Összevont post hoc elemzések az LDL-C-csökkentő hatást 45-55%-osra igazolták, és 3576 beteg 9982 betegévének elemzésével placebóval összehasonlítva nem volt különbség a kezeléssel összefüggő nemkívánatos hatások és a terápia megszakításának gyakorisága között.

Kulcsszavak: lipidcsökkentés, LDL-koleszterin-célértékek, statinok, ezetimib, PCSK9-gátlók

Safety of significant, long-term lipid lowering therapy. Focus on inclisiran, with *Braunwald's* vision

High blood cholesterol is one of the most important risk factors of atherosclerosis. Currently, four groups of drugs (statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitors and bempedoic acid) have large clinical trials proving that the frequency of cardiovascular events can be significantly improved by lowering LDL-cholesterol (LDL-C). According to the lipid guidelines, the reduction of LDL-C should begin as early as possible and should be done as low as possible for a long term. It should also be borne in mind that the greater the risk, the greater the cardiovascular benefit. Taking this into account, using the new domestic health insurance regulations, we should pay great attention to starting PCSK9 inhibitor treatment as soon as possible in our very high-risk patients, if high-intensity statin and ezetimibe combination therapy is not sufficient. Currently, evolocumab given every two weeks and inclisiran given every 6 months are available. A randomized clinical end-point study with a large number of patients has not yet been completed with the latter, but studies have been conducted with this drug so far, and since this mechanism of action with PCSK9 inhibitor monoclonal antibodies has already been proven in clinical studies and Mendelian randomization studies, there is expert consensus that anticipating trust, inclisiran can be given safely and effectively. Pooled post hoc analyses demonstrated an LDL-C-lowering effect of 45-55%, and analysis of 9,982 patient-years of 3,576 patients compared with placebo showed no difference in reported treatment-emergent adverse events and discontinuation of therapy.

Keywords: lipid lowering therapy, LDL-cholesterol target levels, statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitors

A magas koleszterinszint az ateroszklerózis egyik legjelentősebb befolyásolható rizikófaktor, számtalan vizsgálat igazolta, hogy az LDL-koleszterin (LDL-C) csökkentésével kedvező kardiovaszkuláris haszon remélhető. A lipidcsökkentés elsőnek választandó gyógyszerai a statinok, az adásukkal elérhető nyereség sokszorosan bizonyított, a Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTTC) metaanalízis 21 klinikai vizsgálat 170 ezer betegének adatai alapján igazolta, hogy 1 mmol/l LDL-C-csökkentéssel a kardiovaszkuláris események gyakorisága 22%-kal csökken (1). Az LDL-C-szint csökkentése és a kardiovaszkuláris események közötti egyenes arányú kapcsolat a bizonyítékon alapuló orvoslás (BAO) legalaposabb bizonyított összefüggése, és igazolt az is, hogy teljesen mindegy, hogy mivel csökkentjük az LDL-C-t, minél alacsonyabb a szintje, annál kevesebb kardiovaszkuláris esemény várható (2, 3). Az ateroszklerotikus folyamat jellegéből következik, hogy a lipidcsökkentő kezelésnek hosszú távúnak, élet-hosszig tartónak kell lennie, és mendeli randomizációs vizsgálatok igazolják azt is, hogy minél korábban kezdjük azt el, annál kedvezőbb a várható kardiovaszkuláris nyereség (3). A néhány évig tartó klinikai tanulmányok eredményeivel összecseng a mendeli randomizációs vizsgálatokban igazolható hosszú távú haszon. Utóbbiakban a követési idő, mivel veszélyes eltérésekről van szó, mindig annyi, ahány éves a beteg a felmérés elvégzése idején, a randomizálást pedig maga a természet végzi. Tudunk olyan genetikai eltéréseket keresni, amelyek veszélyesülten alacsony LDL-C-szinttel járnak, és az ezzel rendelkező emberek kardiovaszkuláris eseményeinek gyakoriságát a genetikai eltérés nélküli, az átlagos LDL-C-szintűekével hasonlítjuk össze. Itt az 1 mmol/l LDL-C-eltérés, szemben a 3-7 évig tartó vizsgálatokon alapuló CTTC-ben igazolt 22%-kal, a több évtizedig fennálló kedvezőbb LDL-C-szint miatt 54,5%-os különbséget mutat a nagy kardiovaszkuláris események számában (4).

Az első randomizált klinikai vizsgálatot, amely a mai BAO-elvárásoknak megfelel, 40 éve mutatták be. A Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial (LRC-CPPT) 3806, magas koleszterinszintű betegén 7,4 éven át adott epesavkötő gyanta, napi 24 g kolesztiramin a placebóval szemben szignifikánsan, 20%-kal csökkentette az LDL-C-t, és 19%-kal a koronária halálból és a nem halálos szívinfarktusból álló primer végpontot (az összhálozás 7%-kal, nem szignifikánsan csökkent) (5). A lipidcsökkentő terápia felívelése 10 évvel később, a Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) bemutatásával indult, amely 4444 betegen igazolta, hogy simvastatin adásával a kardiovaszkuláris események és az összhálozás is csökkenthető (6). Ha visszatekintünk az elmúlt 30-40 év sikeres klinikai vizsgálataira, az állapítható meg, hogy azokban az aktív ágon elért LDL-C-szintek fokozatosan egyre alacsonyabbak lettek, így a 2017-ben közzétett FOURIER-ben (Further Cardiovascular Outcomes Research With

PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) az evolocumabon az LDL-C átlaga 0,78 mmol/l volt (7). Napjainkban a statinok, az ezetimib, a PCSK9-gátlók és a bempedonsav rendelkeznek teljes értékű evidenciákkal arról, hogy adásukkal az LDL-koleszterin-szinten keresztül szignifikánsan csökkenthetjük a kardiovaszkuláris események gyakoriságát. (Közülük a bempedonsav Magyarországon nincsen forgalomban, elsődleges alkalmazási területe a statinintolerancia lenne, de jól kombinálható PCSK9-gátló és ezetimib mellett, ha tolerálja a beteg, statinnal is.)

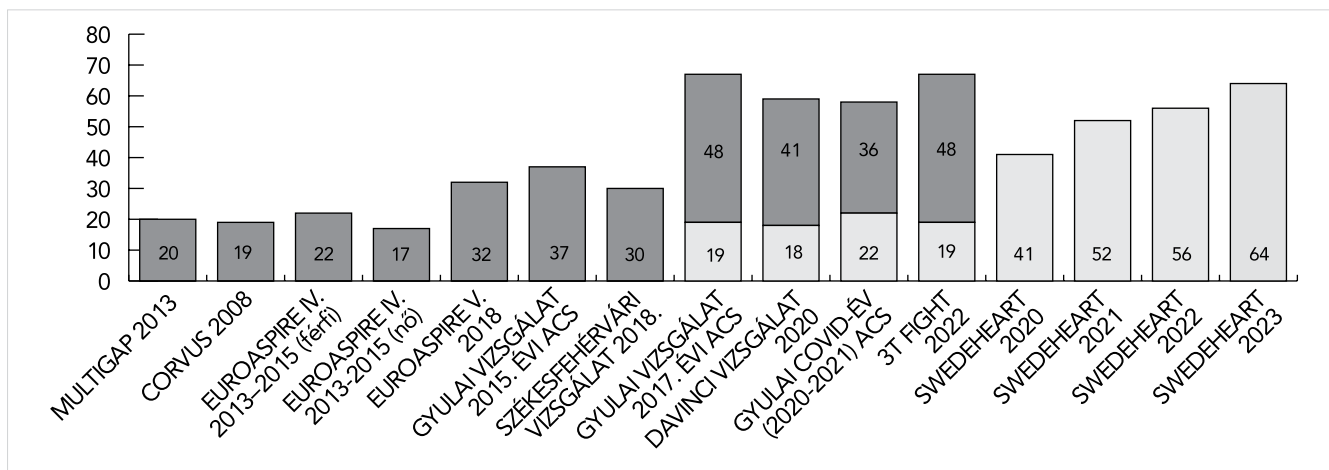
A klinikai vizsgálatok eredményeinek figyelembevételével a kezelési ajánlások a kardiovaszkuláris kockázati kategóriától függő LDL-C-célértékeket írnak elő, de ezek elérése az esetek jelentős részében nem történik meg világszerte. Az 1. ábra az igen nagy kockázatú betegek korábbi 1,8 mmol/l, jelenlegi 1,4 mmol/l célértékeinek elérési százalékát mutatja be (8, 9), illetve a négy utolsó oszlop a SWEDEHEART svéd infarktusregiszter adatai alapján azt szemlélteti (10, 11), hogy a szívinfarktus utáni betegek szisztematikus ellenőrzésével, a kombinációs terápiák alkalmazásával (amelyekben a szakdolgozóknak és a telemedicinának is jelentős szerep jut) figyelemre és irigylésre méltó javulás érhető el a kívánatos szintek elérésében.

PCSK9-gátlók a lipidcsökkenésben

A PCSK9 (proprotein convertase subtilisin-like kexin type 9) egy olyan fehérje, amely a máj sarcoplasmás retikulumában képződik, és a sejt felszínére kikerülve hozzákapcsolódik az LDL-receptor/LDL komplexhez. Az így kialakuló hármass komplex internalizálódik, az endoszómában elbomlik, megsemmisül az LDL-receptor is. Ha PCSK9 hiányában csak LDL-receptor/LDL kettős komplex kerül az endoszómába, csak az LDL bomlik el, az LDL-receptor újra kikerül a májsejt felszínére. A PCSK9 gátlására előrehaladott stádiumú fejlesztés folyik tabletta változattal, jelenleg kétféle injekciós lehetőség adható, a 2 vagy 4 hetente adandó monoklonális ellenanyag evolocumab és alirocumab (utóbbi nálunk már nincs forgalomban) a májsejt felszínén köti meg a PCSK9-et, megakadályozva, hogy az LDL-receptor/LDL komplexhez kötődjön. A 6 havonta adandó inclisiran az mRNS szintjén gátolja a PCSK9 kialakulását.

Az evolocumab és az alirocumab kedvező kardiovaszkuláris hatását nagy betegszámú, randomizált klinikai vizsgálatok igazolták, amelyek eredményei nagymértékben hozzájárultak ahhoz, hogy a 2019-es lipidirányelvekben a korábbiaknál alacsonyabb LDL-koleszterin (LDL-C-) célértékeket adtak meg (3).

A 2017-ben bemutatott FOURIER több mint 27 ezer stabil érbetegen tanulmányozta a statin/ezetimib mellé adott evolocumab vagy placebo hatását. Az LDL-C-szint 59%-kal volt alacsonyabb az aktív ágon, 2,4 mmol/l volt a kontroll-, és 0,78 mmol/l az evolocumab-



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

bal kezelt csoportban. A primer végpont (kardiovaszkuláris halál, nem halálos szívinfarktus vagy stroke, instabil angina vagy revaszkularizáció miatti hospitalizáció) szignifikáns, 15%-os csökkenését, a kardiovaszkuláris halálból, szívinfarktusból vagy stroke-ból álló másodlagos végpont 20%-os, szignifikáns csökkenését találták (7). A 2,2 évig tartó FOURIER úttörő volt az igen alacsony LDL-C-szint klinikai előnyének kimutatásában. A tanulmány 27 ezer betegből 2669-ben az LDL-C-szint 0,5 mmol/l alatt volt, akikben szignifikánsan kevesebb kardiovaszkuláris esemény fordult elő, mint a 0,5–1,3 közötti szintűekben. Az LDL-C-vel párhuzamosan, folyamatosan csökkenő végpontgyakoriságot figyeltek meg, ami érvényes volt még 0,2 mmol/l alatt is, ugyanakkor nem volt több nemkívánatos esemény az alacsony tartományokban (12).

A FOURIER-nek 2022-ben mutatták be a nyílt elrendezésű meghosszabbítását, a FOURIER-OLE-t (Open Label Extension). Ebben az eredeti vizsgálat lezárása után 6634 beteg 5 évig kapott evolocumabot (ezek egyik fele korábban placebo-, a másik fele aktív ágon volt). Az LDL-koleszterin átlaga 0,75 mmol/l volt, szignifikánsan csökkent a kardiovaszkuláris események száma, beleértve a kardiovaszkuláris halált is. Igazolódott a szer hosszú távú adásának klinikai előnye és hosszú távú biztonságossága (13).

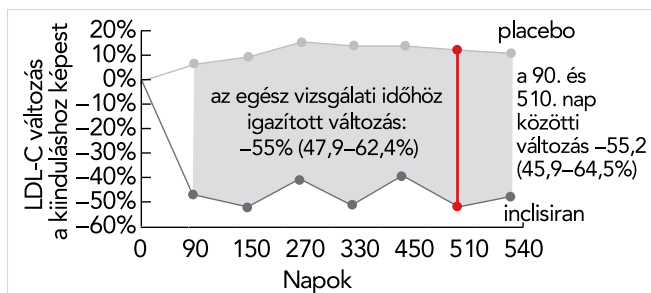
2018 márciusában mutatták be az ODYSSEY Outcome-vizsgálatot, amelyben közel 19 ezer, ACS utáni beteg, akik LDL-C-szintje az alkalmazott lipidcsökkentő terápia mellett a célértékek felett volt, kéthetente kapott 75 vagy 150 mg alirocumabot vagy placebót. A medián követési idő 2,8 év volt. A primer végpont (koronáriaeredetű halál, nem halálos szívinfarktus, iszkémiás stroke, hospitalizáció instabil angina miatt) 15%-os szignifikáns csökkenését találták. Szignifikánsan, 15%-kal csökkent az összhalálozás is (14).

A monoklonális ellenanyagokhoz hasonlóan az inclisiran is injekciós formában adandó, de jóval ritkábban, és nem kell hűtőben tárolni. A második adagot az első

után 3 hónappal, majd 6 havonta kell orvosnak beadnia. A szer a májban raktározódik, ott gátolja az mRNS-en keresztül a PCSK9-szintézist, májelégtelenségben sem mutatható ki a szérumban 96 órával a beadás után. Májbetegség nem ellenjavallja az adhatóságát. Vesebetegségben is adható, bármilyen eredetű veseelégtelenségben szenvedett is a beteg, a beadása után 48 órával nem volt kimutatható a szérumban. Az inclisirankezelés alatt nem volt több izomtűnet és új keletű diabétesz. A monoklonális ellenanyagokhoz képest kissé gyengébb az LDL-C-csökkentő hatása, ez 4 éves követéses vizsgálatban 47%-osnak bizonyult (15). Még nem zárult le a szer nagy, randomizált klinikai végpontú vizsgálata, de a PCSK9-gátlás mint hatásmechanizmus már bizonyított (klinikai tanulmányokban a monoklonális ellenanyagokkal és mendeli randomizációs vizsgálatokban). Szakértői vélemények megelőlegezik a kedvező klinikai eredményeket az inclisirannak.

Új vizsgálatok az inclisiran hatásáról és biztonságosságáról

Wright és munkatársai 7 klinikai vizsgálat (ORION-1, -3, -5, -8, -9, -10, -11) post hoc elemzését végezték a hatóanyag hosszú távú biztonságosságának és tolerálhatóságának felmérése céljából. Ebben 3576 beteg részesült inclisirankezelésben, a leghosszabban 6 évig, placebót 1968 beteg kapott, 1,5 évig. Az elemzés az inclisiran esetében összesen 9982 betegév, a placebo esetében 2647 betegév adatai alapján történt. A kezeléssel összefüggő nemkívánatos események (máj-, vese- és izomesemények, kreatin-kináz-, kreatininemelkedés, új keletű diabétesz) vagy a kezelés megszakításának gyakoriságában nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. Numerikusan kevesebb nemkívánatos eseménynek nyilvánított nagy kardiovaszkuláris történes zajlott le az inclisirancsoportban, és ritka volt a szer elleni ellenanyagok megjelenése (4,6%). Még ritkábban for-



2. ábra. Az LDL-koleszterin változása (% 95% CI) az inclisiran hatására a placebohoz képest (16)

dult elő, hogy ezek tartósabban jelen maradtak (1,4%), és kiemelhető, hogy nem vezettek nemkívánatos eseményhez vagy a kezelés megszakításához. Az elemzésből azt a tanulságot vonták le, hogy az inclisiran adása hosszú távon (akár 6 éves időtartam alatt) sem eredményezett aggodalomra okot adó tüneteket, nagyon jól tolerálhatónak bizonyult, ami a nagy kockázatú betegeken való hosszú távú alkalmazhatósága mellett szól (16).

Koenig és munkatársai az ORION-9, -10, -11-vizsgálatok 3660 primer és szekunder prevenció betegei közül post hoc elemzésük kapcsán kiválasztották azt a 202 főt, akiknek cerebrovaszkuláris eseményük volt. Az indulási LDL-C 2,80 mmol/l volt a 110 inclisiran, és 2,85 mmol/l a 92 placebo kapó ágon. Az inclisiran kapókban a 90. és 510. nap összehasonlításakor 45,7%-kal csökkent az LDL-C-szint, a placeboágon 9,5%-kal nőtt, a különbség 55,2% (95% CI: 45,9–64,5; $p < 0,0001$). Az egész vizsgálati időhöz igazított változást elemezve 540 napig 45,6% csökkenés volt az inclisiran, és 9,6% növekedés a placebo kapókban, a placebo korrigált változás -55,2% (95% CI: 47,9–62,4; $p < 0,0001$) (2. ábra) (17).

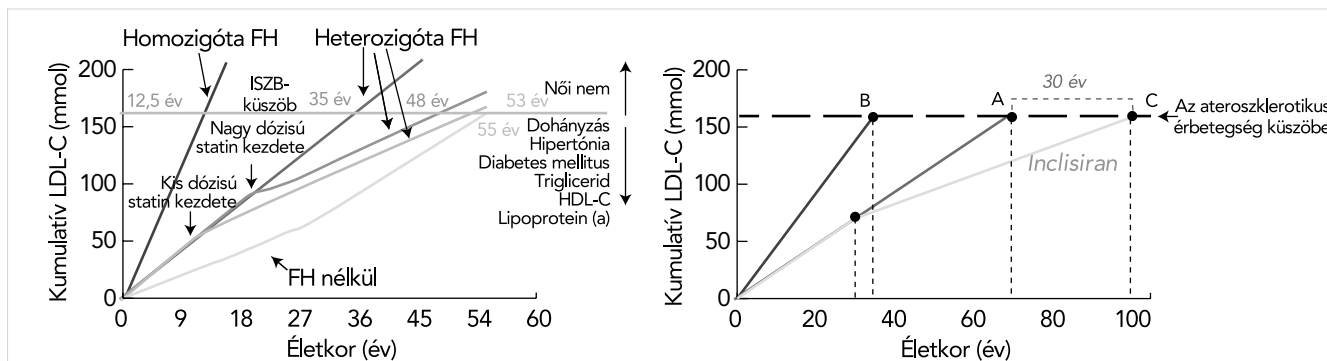
Braunwald, kumulatív LDL, az inclisiran jövője és jelene

Látható, hogy az inclisiran a 45-50%-os LDL-C-szint-csökkentéssel egy hatékony, hosszú távon jól tolerált szernek mondható, azzal a kivételes tulajdonsággal, hogy csak évi 2 alkalommal kell beadni. Tudjuk, hogy

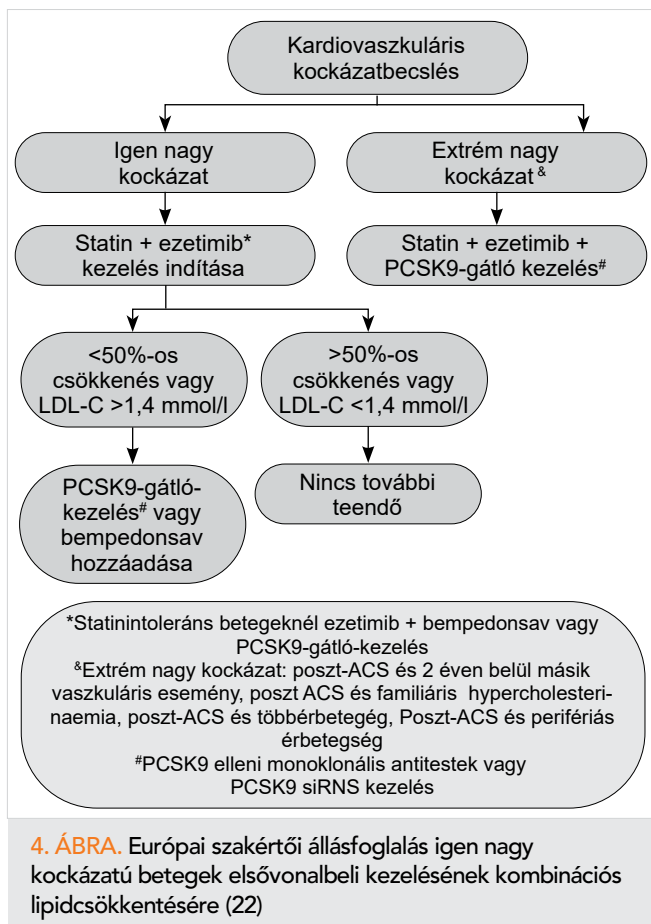
minél ritkábban kell egy gyógyszert adagolni, annál jobb együttműködés várható a betegek részéről.

Milyen lehetőségeket rejtene magában, ha ártól és biztosítói kötöttségektől függetlenül lenne hozzáférhető az inclisiran? Erre szolgálhat válaszul a braunwaldi vízió felvázolása, amelyhez ismerni kell a kumulatív LDL-terhelés koncepcióját: mindenkinek minden életévére van egy, arra az évre jellemző LDL-C-értéke, és ezeket évente összeadva kapjuk meg a kumulatív LDL-terhelést. Amikor abban elérjük a 160 mmol/l kumulatív küszöböt, már nagy valószínűséggel van egy jelentős – lehet, hogy még „néma” – ateroszklerotikus elváltozás, koronáriaplakk (3A ábra). A kumulatív küszöb módosulhat, a befolyásoló tényezők egy részét az ábrán feltüntettük. Ha példaként veszünk egy homozigóta familiáris hypercholesterinaemiát, akinek 13 mmol/l az LDL-C-je, 12,5 éves korára éri el a kumulatív küszöbértéket. Egy olyan beteg, akinek 5,0 mmol/l az LDL-C-je (ez lehetne ismeretlen heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiás), a 160-as értéket kb. 35 éves korban éri el (18, 19). Az ábra jól szemlélteti a lipidcsökkentés és az ateroszklerózis összefüggését: minél alacsonyabb az LDL-C, annál később lesz ateroszklerózis, minél korábban, minél alacsonyabbra visszük le az LDL-C-t, annál később érjük el az adott kumulatív küszöböt. Erre, persze, nincsen I/A típusú evidencia, de az egész elmélet szakértői konszenzuson alapul klinikai vizsgálatok, kohorszmegfigyelések figyelembevételével. A koncepciót támogatják prospektív megfigyeléses tanulmányok (19–21).

A kumulatív LDL-terhelés kapcsán ír a világ legismertebb kardiológusa, *Braunwald*, arról, hogy hogyan érjük el ISZB-mentesen a 100 éves életkort (3B ábra) (22). Egy átlagosnak mondható, 2,3 mmol/l-es LDL-C-vel a beteg 70 éves kora körül éri el az ateroszklerotikus érbetegség küszöbét. Ha, ahogy az ábrán jelölve van, 30 éves kortól inclisiran kapna, a 160-as küszöb elérése akár 30 évvel is késleltethető. (Nyilván kedvezőbb adherencia várható évi két sc. injekció adásától, mint naponta szedendő tablettától, de nagy dózisú statin + ezetimib kombinációval legalább ekkora LDL-C-csökkentést lehet elérni, a braunwaldi gondolat lényege a 30 éves korban elkezdett, 50%-ot meghaladó LDL-C-csökkentés.)



3. ÁBRA. A kumulatív LDL-terhelés koncepciója. A: Az LDL-C kumulatív hatása homo- és heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiás és anélküli betegeknél az életkor és a statinterápia elkezdésének függvényében (17, 18). B: A 30 éves korban elkezdett, jelentős LDL-C-csökkentés 30 évvel meg tudja hosszabbítani az ateroszklerotikus szívbetegség elérésének idejét (21)



Hol van az inclisiran helye a mai hazai gyakorlatban? Az ország északi és keleti megyéinek kardiológusai a Magyar Kardiológusok Társasága és a Magyar Atherosclerosis Társaság égisze alatt 2021-ben megjelentettek egy gyakorlatorientált javaslatot az ACS utáni betegek jobb lipidcsökkentésének elérésére (23). Európai szakértők 2022-ben közölt állásfoglalása szerint az igen nagy kockázatú betegek elsővonalbeli kezelése a nagy dózisu statin és ezetimib kombinációs terápia, a jobb adherencia miatt fix dózisu kombinációban (pl. ACS miatti hospitalizáció kapcsán ezzel kellene a betegeket hazaengedni). Extrém nagy kockázatban (2 éven belüli recidív éresemény esetén) a fenti kombinációhoz már hazamenéskor, illetve ha a nagy dózisu statin és ezetimib adásával nem érjük el a célértéket, akkor valamivel később PCSK9-gátló javasolt (4. ábra) (24).

A 2024. január 1-jétől érvényes magyar szabályozás szerint éresemény vagy koronáriarevaszkularizáció utáni állapotban, életmódváltás és a társbetegségek (diabétesz, hipertónia) optimális kezelésével, ha 3 havi maximálisan tolerált statin- és egyhavi ezetimibkezelés mellett vagy statinintoleranciában 1,8 mmol/l felett marad az LDL-C, belgyógyász és kardiológus kiemelt eü. támogatással felírhat PCSK9-gátlót. Ez egy nagyon kedvező lehetőség, csak rajtunk múlik, hogy betegeink ereinek védelmében élünk-e vele.

Nyilatkozat

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

Irodalom

- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38: 2459–2472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2631–2639. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.017>
- The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351–64. <https://doi.org/10.1001/jama.1984.03340270029025>
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)90566-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)90566-5)
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
- Márk L, Tajtiné Fazekas K, Dani Gy et al. A lipidcsökkentő kezelés alakulása a COVID-időszakban a gyulai invazív centrumban akut koronáriaszindrómán átesett betegeknél. *Cardiol Hung* 2023; 53: 273–279. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2023.53.3.273>
- Reiber I, Márk L, Együd F et al. Nagy intenzitású rosuvastatin vagy rosuvastatin/ezetimib kombinációs lipidcsökkentő terápia hatékonysága hypercholesterinaemiás, igen nagy kardiovaszkuláris kockázatú magyar betegeknél – a 3T-FIGHT-vizsgálat első eredményei. *Cardiol Hung* 2023; 53: 633–639. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2023.53.6.633>
- SWEDHEART Annual report, 2022. Issued in 2023. <https://www.ucr.uu.se/swedeheart/dokument-sh/arsrapporter-sh/01-swedeheart-annual-report-2022-english/viewdocument/3479>
- <https://www.ucr.uu.se/swedeheart/dokument-sh/arsrapporter-sh> (Letöltve: 2024. márc. 29.)
- Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al.; FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017; 390: 1962–1971. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32290-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32290-0)
- O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation* 2022; 146: 1109–1119. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061620>
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097–2107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
- Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11: 109–119. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00353-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00353-9)
- Wright RS, Koenig W, Landmesser U, et al. Safety and tolerability of inclisiran for treatment of hypercholesterolemia in 7 clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2023; 82: 2251–2261. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.10.007>
- Koenig W, Ray KK, Landmesser U, et al. Efficacy and safety of inclisiran in patients with cerebrovascular disease: ORION-9, ORION-10, and ORION-11. *Am J Prev Cardiol* 2023; 14: 100503. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2023.100503>
- Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res* 2009; 50 Suppl: S172–7. <https://doi.org/10.1194/jlr.R800091-JLR200>
- Nordstgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34: 3478–3490. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz1273>
- Domanski MJ, Tian X, Wu CO, et al. Time course of LDL cholesterol exposure and cardiovascular disease event risk. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1507–1516. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.059>
- Zhang Y, Pletcher MJ, Vittinghoff E, et al. Association Between Cumulative Low-Density Lipoprotein Cholesterol Exposure During Young Adulthood and Middle Age and Risk of Cardiovascular Events. *JAMA Cardiol* 2021; 6: 1406–1413. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.3508>
- Braunwald E. How to live to 100 before developing clinical coronary artery disease: a suggestion. *Eur Heart J* 2022; 43: 249–250. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab532>
- Márk L, Harangi M, Paragh Gy et al. Javaslat az európai és hazai ajánlásokat követő lipidcsökkentő terápia hatékonyabb megvalósítására a magyarországi gyakorlatban akut koronáriaesemény utáni betegeknél. *Cardiol Hung* 2021; 51: 273–278. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2021.51.4.273>
- Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J* 2022; 43: 830–833. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab718>

„Agyfényesítés” vagy evidenciák nélküli gyógyszerabúzus? A piracetám alkalmazása Magyarországon

Érszegi András^{1, 2}, Vámos Máté³, Viola Réka^{1, 2},
Csupor Dezső^{1, 4*}, Vágvölgyi Anna^{5*}



Szerzői videó-összefoglaló

¹Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Klinikai Gyógyszerészet Intézet, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Központi Gyógyszertár, Szeged

³Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Centrum, Szeged

⁴Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzlációs Medicina Intézet, Pécs

⁵Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere és Endokrinológiai Centrum, Szeged

Levelezési cím:

Dr. Csupor Dezső, e-mail: csupor.dezso@szte.hu

Piracetámtartalmú gyógyszerek 1971 óta vannak forgalomban, ezek elsődleges indikációja az időskori memóriazavar. Jelen összefoglaló célja, hogy bemutassa a piracetám alkalmazásával kapcsolatos ellentmondásokat.

A hatóanyag idegrendszeri és vaszkuláris hatásait az öregedéssel együtt jelentkező membránfluiditás-csökkenés befolyásával magyarázzák. A piracetám tudományos irodalma jelentős, ugyanakkor szisztematikus Cochrane-összefoglalók és -metaanalízisek is megkérdőjelezték hatásosságát demencia, kognitív zavar, akut stroke utáni afázia kezelése és vazookkluzív krízis profilaxisa esetében is. Ezzel szemben akut vertigo és kortikális mioklonus kezelésében a hatásossága megfelelően alátámasztottnak tűnik.

A hazánkban elérhető piracetámtartalmú gyógyszerek indikációi nem identikusak, továbbá az alkalmazási előiratban szereplő memóriazavar nem egyezik a betegtájékoztatóban leírt, az agy egyes funkcióinak javítására (pl. tanulás) vonatkozó indikációval. Felhasználása Magyarországon a fenti ellentmondások ellenére is jelentős, 2022-ben megközelítőleg 10 000 lakos alkalmazott piracetámtartalmú gyógyszert napi szinten, a napi terápiás adagnak megfelelő, 2400 mg-os dózisban. Az európai gyógyszeradatbázisok alapján megállapítható, hogy az elérhetőség, az indikációs kör és a kognitív zavarban javasolt napi dózis is különbözik országonként. Az Egyesült Államokban piracetámtartalmú gyógyszert nem engedélyeztek, illetve étrend-kiegészítőként való alkalmazását sem támogatja az FDA. Időskorban a demencia, a kognitív zavar előfordulása gyakoribb, azonban a piracetám alkalmazását ilyen indikációban a nemzetközi és hazai irányelvek, illetve a megfelelő gyógyszerelést elősegítő eszközök (ún. PIM-listák) egyöntetűen nem javasolják. Összességében elmondható, hogy a hazánkban demencia és kognitív diszfunkció kapcsán igen széles körben alkalmazott piracetám hatásosságára vonatkozóan tényleges tudományos evidenciákkal nem rendelkezünk, ezekben az indikációkban alkalmazása megalapozatlan.

Kulcsszavak: piracetám, nootropikum, memóriazavar, demencia, kognitív zavar

*megosztott utolsó szerzők

A kézirat 2024. 02. 06-án érkezett a szerkesztőségbe, 2024. 04. 12-én került elfogadásra.

„Cognitive Enhancement” or non-evidence-based nootropic abuse? – Use of Piracetam in Hungary

Piracetam has been available on the market since 1971. Its primary indication is the age-related memory decline. The objective of this review is to highlight the controversies surrounding in the use of piracetam.

Piracetam modulates membrane fluidity, which is decreased in the elderly, and this explains its effects on the vascular and nervous system. The scientific literature on piracetam is extensive; nevertheless, Cochrane systematic reviews raised serious concerns about the efficacy of this pharmacological agent in the treatment of dementia, cognitive decline, aphasia in post-stroke, and the prophylaxis of vasoocclusive sickle cell disease crises. However, in the treatment of acute vertigo and cortical myoclonus, its efficacy appears to be supported by several studies.

The indications for drugs containing piracetam in Hungary are diverse. Furthermore, in the SPC, memory deterioration is mentioned as an indicator; nevertheless, the package leaflet emphasizes the improvement of brain functions (e.g. learning). Despite these facts, the use of piracetam in Hungary is still significant, approximately 10,000 inhabitants used this active substance every day in 2022, in the defined daily dose (DDD – 2400 mg). Based on European medicine databases, the availability, indications and daily dose of piracetam in cognitive decline vary by country to country in Europe. In the United States, no piracetam-containing drugs have been approved, and the FDA did not support the use of piracetam in food supplements. Dementia and cognitive decline are more prevalent in elderly; nonetheless, international and Hungarian guidelines do not support the use of piracetam in dementia or cognitive decline indications, nor do lists and screening tools (PIM lists).

In Hungary, piracetam is commonly used to treat dementia and cognitive decline; however, its efficacy is questioned due to a lack of data. As a result, the use of this pharmacological agent in this indication lacks evidence-based support.

Keywords: piracetam, nootropic, memory decline, cognitive dysfunction, dementia

Bevezetés

A piracetám Magyarországon széles körben használt gyógyszer. A hatóanyagot már több mint 50 éve alkalmazzák, 1971-ben hozta forgalomba az UCB Phar-

ma gyógyszergyártó, ma már számos generikum is elérhető világszerte. Per os tablettaként 800 és 1200 mg-os hatáserősségben vényköteles, vény nélküli formában pedig 600 mg-os hatáserősségben érhető el hazánkban. Alkalmazható továbbá per os granulátum



GRAFIKAI ABSZTRAKT – GRAPHICAL ABSTRACT

1. TÁBLÁZAT. A Cochrane-metaanalízisben szereplő 24 vizsgálat (21)

Sorszám	Szerző/évszám	1. csoport	2. csoport	3. csoport	Időtartam
1	Chouinard, 1983	Piracetám 2,4 g/nap	Piracetám 4,8 g/nap	Placebo	12 hét
2	Croisile, 1993	Piracetám 8,0 g/nap	Placebo		1 év
3	Davidson, 1987	Piracetám 8,0 g/nap + lecitin	Piracetám 8,0 g/nap + placebo	Double placebo	1 hét
4	Diesfeldt, 1978	Piracetám 4,8 g/nap	Placebo		15 hét
5	Fioravanti, 1991	Piracetám 6,0 g/nap	Piracetám 3,0 g/nap	Placebo	8 hét
6	Fleischhacker, 1986	Piracetám 24 g/nap	Piracetám 6,0 g/nap	Placebo	42 nap
7	Gainotti, 1989	Piracetám 2,4 g/nap	Oxiracetam 2,4 g/nap	Placebo	90 nap
8	Growdon, 1985	Piracetám 6,6 g/nap			3 hét
9	Gustafson, 1978	Piracetám 4,8 g/nap	Piracetám 8,4 g/nap	Placebo	4 hét
10	Hermann, 1987	Piracetám 4,8 g/nap	Placebo		12 hét
11	Israel, 1994	Piracetám 6,6 g/nap	Piracetám 4,8 g/nap	Placebo	3 hónap
12	Kretschmar, 1976	Piracetám 4,8 g/nap	Placebo		6 hét
13	Lloyd-Evans, 1979	Piracetám 2,4 g/nap	Placebo		12 hét
14	Macchione, 1976	Piracetám 2,6 g/nap	Placebo		8 hét
15	Mindus, 1976	Piracetám 4,8 g/nap	Placebo		4 hét
16	Parnetti, 1985	Piracetám 4,8 g/nap	Placebo		12 hét
17	Pierlovisi, 1991	Piracetám 9,0 g/nap	Placebo		
18	Pomara, 1984	Piracetám 4,8 g/nap	Placebo		2 hét
19	Reisberg, 1982	Piracetám 7,2 g/nap	Placebo		4 hét
20	Sano, 1990	Piracetám 3,2 g/nap	Piracetám 4,8 g/nap	Placebo	12 hét
21	Schmidt, 1991	Piracetám 4,8 g/nap	Placebo		42 nap
22	Trabant, 1977	Piracetám 4,8 g/nap	Placebo		6 hét
23	UCB Pharma, 2007	Piracetám 4,8 g/nap	Piracetám 9,6 g/nap	Placebo	52 hét
24	Vencovsky, 1980	Piracetám 2,4 g/nap	Placebo		6 hét

*A sötét szürkével jelölt vizsgálatokban írtak le globális pozitív benyomást

és parenterális oldatos injekció formában is. Orális alkalmazása nagyon elterjedt, különösen az időskorúak körében. Leggyakrabban memóriazavarok enyhítésének céljából (ahogy a betegek egy része mondja: „agyfényesítőként”) alkalmazzák. Jelen összefoglaló célja, hogy bemutassa a készítmény alkalmazásával kapcsolatos ellentmondásokat a piracetámmal végzett klinikai vizsgálatok eredményeinek, valamint a hazai és európai forgalomban lévő készítmények alkalmazási előírásainak, illetve betegájékoztatóinak tükrében.

A piracetám farmakológiai tulajdonságai

Farmakodinámiás tulajdonságok

In vitro szövetvizsgálatok és *in vivo* állatkísérletek

A piracetám hatásmechanizmusát a membránfluiditás befolyásolásával magyarázzák. Emberi agyszöveten *in vitro* körülmények között, és patkányban *in vivo* kimutatták, hogy a sejtek membránjával, ott a foszfolipidfejjel lép interakcióba, valószínűsíthetően ezáltal befolyásolja a membránfluiditást. Károsodott sejteknél, jellemzően időskorban csökkent a membránfluiditás (1). *In vivo* patkány és egérkísérleteknél kimutatták azt is, hogy a piracetám

hatással van a szerotonerg (2), noradrenerg (3), kolinerg (4, 5) és glutamaterg (6) rendszerre egyaránt. A receptorokra ugyan nincs direkt hatással ($K_i > 10 \mu\text{M}$) (7), csupán a poszt-szinaptikus receptorok számát és a receptorok stabilitását befolyásolja (1, 2, 5–9). Kognitív zavarban a kolinerg és glutamaterg rendszerek károsodtak; mivel a piracetám ezeket a rendszereket elméletben javítja, feltételezték hatásosságát ebben az indikációban (8, 9). Patkánykísérletben *in vivo* a kortikális területen előidézett léziók általi iszkémiás károsodás a piracetám alkalmazása mellett szignifikánsan kisebb volt a placebocsoport-hoz képest a 3 hetes vizsgálati periódusban. Ez alapján feltételezték pozitív hatását post-stroke állapotban is (10). A vaszkuláris hatások közé tartozik a vörösvérsejtek csökkent kitapadása az érfalhoz, amelyet *in vitro* patkányérsvetzi vizsgálat során figyeltek meg. Ez a hatás sárlósejtes anémiában előnyösnek tűnt (11). A hatóanyag szignifikánsan növelte a vese vérkeringését olyan patkányoknál, amelyek veséje iszkémiásan károsodott (12).

In vivo humán vizsgálatok

A piracetám egy humán vizsgálat során dóziszfüggően (per os 4,8 g és 9,6 g) csökkentette a szérumban ke-

ringő fibrinogén és Von Willebrand-faktor mennyiségét (13) és egy másik, szintén humán vizsgálatban intravénásan adva (6,0–10,0 g) fokozta az agyi iszkémiás betegek cerebrális keringését (14).

Farmakokinetikai tulajdonságok

Per os bevétel esetében is a piracetám biohasznosulása közel 100%, a plazma-csúcskoncentráció éhgyomorral való alkalmazáskor 30 perc elteltével várható. Bár az egyidejűleg fogyasztott étel nem befolyásolja a felszívódását, a plazma-csúcskoncentrációt csökkenti (15). Nem metabolizálódik a szervezetben, változatlanul ürül a vizelettel, emiatt csökkent vesefunkció esetén a dózis módosítása szükséges. Átlépi a vér–agy gátat, és bejut a placentába is, szinte minden szövetbe eljut, kivéve a zsírszövetekbe (16). Tolerálhatósága igen jó, irreverzibilis toxicitást állatkísérletekben sem írtak le preklinikai vizsgálatokban (17).

A piracetám klinikai alkalmazására vonatkozó tudományos evidenciák

A piracetám tudományos irodalma jelentős. Általános kereséssel a PubMed orvostudományi adatbázisban „piracetam” kulcsszóval 3872, a Cochrane Library esetében 805, a Web of Science tudományos adatbázisban pedig 1714 találat adódik; a Cochrane Library 805 találatából 13 összefoglaló közlemény (2024. 01. 16-áig keresve). Az egyik legnagyobb, 2004-ben publikált Cochrane-metaanalízis és szisztematikus összefoglaló (18) a piracetám hatékonyságát vizsgálta különböző etiológiájú demencia és kognitív zavar kezelésében (úgy mint Alzheimer-kór, vaszkuláris demencia, kevert típusú demencia, nem kategorizált demencia vagy kognitív zavar, amely nem meríti ki a demencia kritériumait). A 33 éves vizsgálati periódusban 80 tanulmány készült a piracetámról ilyen indikációkban, ebből 24 volt megfelelő minőségű, kettős vak, randomizált, placebokontrollált vizsgálat (1. táblázat). A 24 vizsgálatból azonban csupán 4 tanulmányban kapták a betegek a piracetámot megfelelő napi terápia (Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose, ATC/DDD) dózisban, továbbá csak 4 vizsgálat utánkövetési ideje volt hosszabb 4 hónapnál, illetve összességében csupán 8 vizsgálat bizonyult alkalmasnak a metaanalízisbe való bevonásra. E metaanalízis eredménye alapján nem volt szignifikáns különbség a placebo- és a vizsgálati csoportok között a vizsgált végpontokban a vizuospatialis (ismerős arc, hely vagy tárgy felismerése) és memóriakészségek Mini-Mental állapotstesttel végzett felmérése során. Egyedül a betegek által megadott klinikai benyomás pozitív javulását (Clinical Global Impression of Change, CGIC) lehetett megfigyelni, azaz kizárólag szubjektív paraméterek alapján volt a piracetámot kapó betegek esetében előny kimutatható.

További Cochrane-összefoglalók születtek a piracetám sarlósejtes vazookklúzív krízisben (19) és akut stroke utáni tüneti kezelésben (20) mutatott hatékonyságával kapcsolatban. Stroke utáni afázia kezelésében javulásról számoltak be néhány vizsgálatnál, ahol a piracetámot intravénásan, 12 000 mg-os dózisban, 5-10 napig alkalmazták, megjegyzendő azonban, hogy a korai halálozás magasabb arányban fordult elő a kezelt személyeknél (21). Mindkét metaanalízis esetében hangsúlyozni kell azonban, hogy a bevont vizsgálatok alacsony száma miatt nem lehetett egyértelmű következtetéseket levonni, ehhez több evidenciára lenne szükség. Több vizsgálat leírta, hogy a piracetámnak önmagában nincs antiepileptikus tulajdonsága, azonban adjuvánsként más antiepileptikum mellett fokozta azok hatását (pl. karbamazepin) (22–24). Corticalis myoclonus indikációban több, kisebb létszámú vizsgálat is egyértelműen támogatja a piracetám hatékonyságát (25–28). Akut vertigo kezelésében az intravénásan alkalmazott piracetám hasonló hatékonyságot mutatott, mint az intravénásan alkalmazott dimenhidrinát, viszont akik piracetámot kaptak, azoknál kevesebb mellékhatás jelentkezett (29, 30).

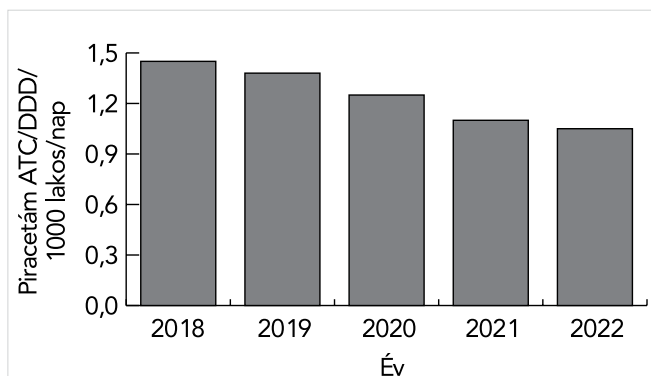
Megjegyzendő továbbá, hogy egy metaanalízist (31) és egy összefoglalót (17), amelyek a piracetám hatékonyságát igazolják kognitív zavar indikációban, az originális készítményt forgalmazó gyógyszercég támogatta. A metaanalízis 19 kettős vak, randomizált placebokontrollált vizsgálatot tartalmazott, amelyekben idős demens, kognitív zavarban szenvedő betegeket vizsgáltak. A tanulmány azonban csupán olyan kutatásokat vett alapul, amelyekben a globális benyomás hatását vizsgálták, és a különböző kognitív tesztek nem vették figyelembe (pl. Mini-Mental teszt). Továbbá több olyan vizsgálatot is bevontak, amelyeket az azonos indikációban készített, említett Cochrane-összefoglaló (21) kizárt (pl. randomizálás nincs említve a vizsgálatban), illetve olyan vizsgálatokat is bevontak, amelyek nem lettek hivatalosan publikálva (belső riportok). Később az originális készítményt forgalmazó gyógyszercég közreműködésével egy újabb klinikai vizsgálat is megjelent, amelyben enyhe kognitív zavarban a piracetám 4800 mg/nap és 9600 mg/nap dózisban sem idézett elő javulást a placebocsoporthoz képest (32).

A piracetám adagolása, indikációi és nemkívánatos hatásai az alkalmazási előírások és betegtájékoztatók alapján

A piracetám napi terápiás dózisa a WHO által inicializált, nemzetközi szabványosított osztályozási rendszer, az ATC/DDD alapján 2400 mg per os, és 6000 mg parenterálisan alkalmazva. Magyarországon a különböző piracetámtartalmú gyógyszerek egységes napi javasolt dózisa 2400–4800 mg kognitív zavar indikációban, aminek alsó határa a per os adagolásnak megfelel. To-

2. TÁBLÁZAT. Piracetámtartalmú gyógyszerek Magyarországon

Gyógyszer neve, hatáserősítése	Gyógyszerforma	A forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kiadhatóság	A leírásban szereplő indikáció
Cognit 1200 mg	Filmtabletta	Goodwill Pharma Nyrt.	Vényre	Felnőttek • Organikus eredetű kognitív zavarok tüneti kezelése, a kezelés hatására javuló tünetek: memóriazavar, figyelemzavar, motivációhiány. • Corticalis myoclonus kezelése – önmagában vagy kombinációban. • Vertigo és az ehhez társuló egyensúlyzavar kezelése (a vazomotoros, valamint pszichés eredetű bizonytalanságérzés kivételével). Gyermekek • Diszlexia kezelése – megfelelő egyéb módszerekkel kombinálva (pl. beszédterápia).
Conwill 1200 mg	Filmtabletta	Goodwill Pharma Nyrt.	Vényre	Felnőttek • Organikus eredetű kognitív zavarok tüneti kezelése, a kezelés hatására javuló tünetek: memóriazavar, figyelemzavar, motivációhiány. • Corticalis myoclonus kezelése – önmagában vagy kombinációban. • Vertigo és az ehhez társuló egyensúlyzavar kezelése (a vazomotoros, valamint pszichés eredetű bizonytalanságérzés kivételével). • Sarlósejtes vazookklúzív krízis profilaxisában és remisszióban való alkalmazás. Gyermekek • Diszlexia kezelése – megfelelő egyéb módszerekkel kombinálva (pl. beszédterápia). • Sarlósejtes vazookklúzív krízis profilaxisában és remisszióban való alkalmazása.
Lucetam 200 mg/ml	Oldatos injekció	Egis Gyógyszergyár Zrt.	Vényre	• Pszichoorganikus szindróma tüneti (memóriazavar, motivációhiány, figyelemzavar) kezelése. • Corticalis myoclonus kezelése monoterápiában vagy kombinációban. • Vertigo és az ehhez kapcsolódó egyensúlyzavar kezelése (vazomotoros és pszichés bizonytalanságérzés kivételével). • Diszlexiás gyermekek kezelése egyéb módszerekkel (pl. logopédiával) kombinálva.
Lucetam 400 mg	Filmtabletta	Egis Gyógyszergyár Zrt.	Vényre	Ua. mint a „LUCETAM 200 mg/ml”-nél.
Lucetam 800 mg	Filmtabletta	Egis Gyógyszergyár Zrt.	Vényre	Ua. mint a „LUCETAM 200 mg/ml”-nél.
Lucetam 1200 mg	Filmtabletta	Egis Gyógyszergyár Zrt.	Vényre	Ua. mint a „LUCETAM 200 mg/ml”-nél.
Memoril 800 mg	Filmtabletta	Meditop Gyógyszeripari Kft.	Vényre	Felnőttek • Pszichoorganikus szindróma tüneti kezelése; a kezelés hatására javuló tünetek: memóriazavar, figyelemzavar, motivációhiány. • Cerebrovaszkuláris történések maradványtüneteinek kezelése, különös tekintettel az afáziára. • Vertigo és az ehhez társuló egyensúlyzavar kezelése (a vazomotoros, valamint a pszichés eredetű bizonytalanságérzés kivételével).
Memoril 1200 mg	Filmtabletta	Meditop Gyógyszeripari Kft.	Vényre	Ua. mint a „MEMORIL 800 mg”-nál.
Memoril 2400 mg	Por belsőleges oldathoz	Meditop Gyógyszeripari Kft.	Vényre	Ua. mint a „CONWILL 1200 mg”-nál.
Memoril Mite 600 mg	Filmtabletta	Meditop Gyógyszeripari Kft.	Vény nélkül	Felnőttek pszichoorganikus szindrómájának tüneti kezelése; a kezelés hatására javuló tünetek: memóriazavar, figyelemzavar, motivációhiány.
Nootropil 800 mg	Filmtabletta	UCB Magyarország Kft.	Vényre	Ua. mint a „CONWILL 1200 mg”-nál.
Nootropil 1200 mg	Filmtabletta	UCB Magyarország Kft.	Vényre	Ua. mint a „CONWILL 1200 mg”-nál.
Nootropil 200 mg/ml	Oldatos injekció	UCB Magyarország Kft.	Vényre	Ua. mint a „CONWILL 1200 mg”-nál.
Pirabene 800 mg	Filmtabletta	Teva Gyógyszergyár Zrt.	Vényre	Ua. mint a „CONWILL 1200 mg”-nál.
Pirabene 1200 mg	Filmtabletta	Teva Gyógyszergyár Zrt.	Vényre	Ua. mint a „CONWILL 1200 mg”-nál.
Piracetam AL 1200 mg	Filmtabletta	Stada Arzneimittel AG	Vényre	Felnőttek • Organikus eredetű kognitív zavarok tüneti kezelése; a kezelés hatására javuló tünetek: memóriazavar, figyelemzavar, motivációhiány. • Corticalis myoclonus kezelése – önmagában vagy kombinációban. • Vertigo és az ehhez társuló egyensúlyzavar kezelése (a vazomotoros, valamint pszichés eredetű bizonytalanságérzés kivételével). • Sarlósejtes vazookklúzív krízis profilaxisa. Gyermekek • Diszlexia kezelése – megfelelő egyéb módszerekkel kombinálva (pl. beszédterápia). • Sarlósejtes vazookklúzív krízis profilaxisa.
Piracetam Sopharma 200 mg/ml	Oldatos injekció	Sopharma PLC	Vényre	Ua. mint a „COGNIT 1200 mg”-nál.



1. ÁBRA. Piracetámtartalmú per os vényköteles gyógyszerek felhasználása Magyarországon (2018–2022)

vábbá az alkalmazási előírásban javallt parenterális dózis megegyezik a per os alkalmazott dózissal (farmakokinetika miatt) (33). Ezekkel szemben a napi gyakorlat azonban azt mutatja, hogy inkább az 1200–2400 mg-os dózis szedése jellemző.

A piracetám hazai alkalmazási indikációinak összegyűjtéséhez a Magyarországon jelenleg forgalomban levő 17, piracetámtartalmú gyógyszer alkalmazási előírását és betegtájékoztatóját tekintettük át (2. táblázat). Ezek alapján piracetám az alábbi indikációkban adható: felnőtteknél vertigo, cerebrovaszkuláris események utáni afázia, organikus eredetű kognitív zavarok (memória-zavar, figyelemzavar, motivációhiány) tüneti kezelése, corticalis myoclonus, sarlósejtes vazookklúzió krízis profilaxisa; gyermekeknél dislexia és sarlósejtes vazookklúzió krízis profilaxisa (34–44). A hazai alkalmazási előírásokban szereplő indikációkat áttekintve megállapítható volt, hogy a különböző, piracetámt tartalmazó gyógyszereknél az indikációs körök nem fedik egymást. Ilyen eltérés például, hogy az egyik készítménynél (MEMORIL 800; 1200 mg filmtabletta) a cerebrovaszkuláris események utáni afázia indikációként szerepel, viszont a corticalis myoclonus nem. Egy másik gyógyszer esetében (NOOTROPIL 800; 1200 mg filmtabletta) pedig a corticalis myoclonus indikáció, azonban a cerebrovaszkuláris esemény utáni afázia nincs említve az indikációk közt. Továbbá Magyarországon az összes piracetámtartalmú gyógyszernél megfigyelhető az az ellentmondás, hogy míg a betegtájékoztatóban indikációként az agy egyes funkcióinak (pl. tanulás) javítását adják meg, addig az alkalmazási előírásban kognitív zavar tüneti kezelését (pl. memóriazavar) jelölik.

Gyakori ($>1/100$ – $\leq 1/10$) mellékhatásai közé tartozik a hyperkinesis, az idegesség és a testsúlynövekedés, nem gyakori ($>1/1000$ – $\leq 1/100$) mellékhatásai pedig az aszténia (gyengeség), az aluszékonyság és a depresszió lehetnek. Intravénás gyógyszerforma esetén ritka ($\geq 1/10\,000$ – $\leq 1/1000$) mellékhatások közé tartozik a fájdalom az injekció helyén, a láz, a hipotenzió, a trombophlebitis (40, 42). Találhatunk olyan gyógyszer-

gyártót, ahol két piracetámtartalmú gyógyszer alkalmazási előírásában (34) nem szerepel a mellékhatások gyakorisága, azonban a másik kettőben igen (41, 43).

Magyarországon, az európai országokban és az Amerikai Egyesült Államokban való alkalmazás

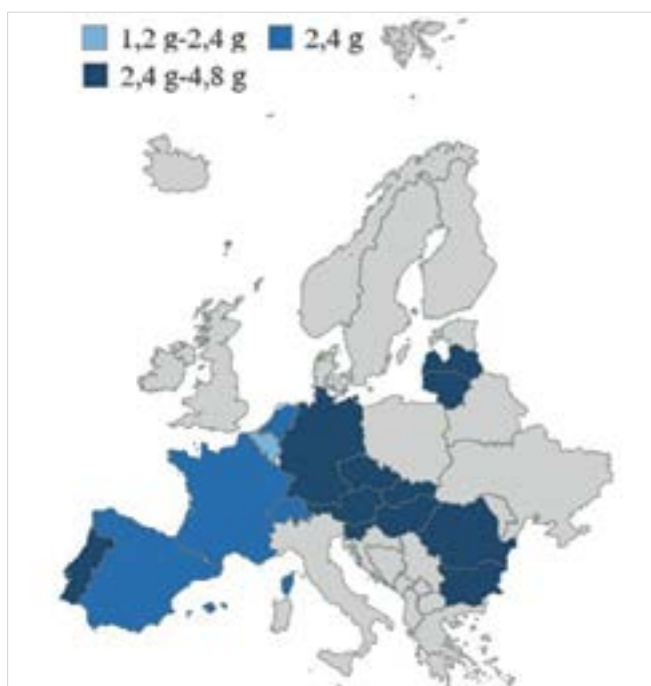
A piracetám igen népszerű készítmény hazánkban. 2022-ben a NEAK adatai (45) alapján a piracetám felhasználása 1,0 ATC/DDD/1000 lakos/nap volt (ATC/DDD; piracetámnál 2400 mg). Ez azt jelenti, hogy az év minden egyes napján 1000 lakosonként 1 DDD-t használnak. Ez értelmezhető úgy is, hogy 1000 lakos közül 1 lakos szedi a gyógyszert minden egyes nap, tehát a lakosság 0,1%-a (közel 10 000 lakos) alkalmaz piracetámt (1. ábra). Az elmúlt években a hatóanyag forgalma folyamatosan csökken.

A legtöbb európai ország gyógyszerhatósága rendelkezik online gyógyszeradatbázissal, így egyes gyógyszerek alkalmazási előírásai elérhetőek (kivételek: Fehéroroszország, Ukrajna, Moldova, Albánia, Bosznia, Montenegró – nincs online gyógyszeradatbázis, vagy nem elérhető angol nyelven). Ezeket áttekintve azt lehetett megállapítani, hogy piracetámtartalmú gyógyszer az Egyesült Királyságban, Írországban, Izlandon, Dániában, Szerbiában és Horvátországban nincs forgalomban. Szlovákiában és Csehországban a per os gyógyszerformák hatáserősségtől függetlenül vény nélkül elérhetőek. Hazánkban és Romániában hatáserősségtől függően vény nélküli vagy vényköteles a piracetám hozzáférhetősége, míg a fennmaradó európai országokban e gyógyszerek vénykötelesek (2. A ábra). Svédországban, Finnországban, Észtországban és Lengyelországban, Norvégiában ugyan elérhető piracetámtartalmú gyógyszer, azonban csupán corticalis myoclonus indikációban (2. B ábra). A piracetám alkalmazása kognitív zavar indikációban Belgiumban 1200–2400 mg-os; Spanyolországban, Franciaországban, Svájcban, Hollandiában 2400 mg-os, a többi európai országban pedig 2400–4800 mg-os dózisban javasolt (2. C ábra).

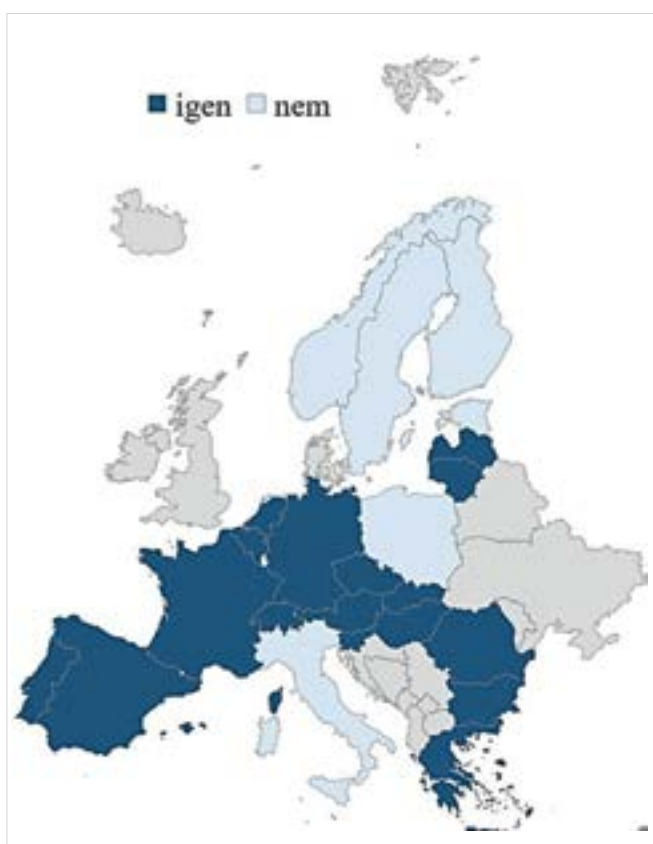
Az Amerikai Egyesült Államokban nincs forgalomban piracetámtartalmú gyógyszer, mind ez idáig illet az Élelmiszer- és Gyógyszerfelügyeleti Hatóság (Food and Drug Administration, FDA) nem is engedélyezett. 2019-ben az USA-ban is megjelentek ugyanakkor olyan étrend-kiegészítő készítmények, amelyek piracetámt tartalmaznak (46). Olyan, kognitív funkciót javítóként forgalmazott étrend-kiegészítő készítmény is hozzáférhető az Egyesült Államokban, amelynek javasolt napi dózisa 11 283 mg (47). A piracetám hazánkban nem érhető el étrend-kiegészítőként, és ez az Európai Unió többi tagállamában sem jellemző.



2. A ÁBRA. A piracetámtartalmú per os készítmények hozzáférhetősége Európában (nemzeti gyógyszerregiszterek és alkalmazási előírások alapján, 2023. novemberi adat)



2. C. ÁBRA. A piracetámtartalmú per os készítmények napi ajánlott dózisa az európai országokban (alkalmazási előírások alapján, 2023. novemberi adat)



2. B ÁBRA. Európai országok, ahol piracetámtartalmú per os készítmény rendelhető kognitív zavar indikációjában (alkalmazási előírások alapján, 2023. novemberi adat)

A piracetám alkalmazásának kockázatai időskorban

65 év felett az enyhe kognitív zavar és demencia kockázata általánosan emelkedett (48). Ezen állapotok, bár korlátozottan, de kezelhetők, rendelkezésre állnak igazoltan hatékony módszerek és gyógyszerek. A demencia kezelésére szolgáló magyar irányelv nem javasolja a piracetám és vinpocetin ilyen indikációban történő alkalmazását az evidenciák hiányossága miatt, viszont mint nootropikum a Ginkgo biloba standardizált kivonata (EGb761) és a nicergolin hatásossága megfelelően bizonyított az említett indikációban (49).

A klinikai vizsgálatokban alapvetően hatásos és biztonságos szerek egy részének alkalmazását az idős populáció esetében célszerű felülvizsgálni, mivel hatásosságuk ebben a korcsoportban gyakran nem kellően alátámasztott, vagy az életkorral összefüggő specifikus kockázataik vannak. Az időskorúak racionális farmakoterápiáját több eszköz is segíti. Ezek olyan protollok, hatóanyaglisták, amelyek segítségével kiszűrhetők a potenciálisan nem megfelelő gyógyszerek (potentially inappropriate medications, PIM). Ilyen gyógyszerelést segítő eszköz többek között a Beers Criteria (50), az EU (7) PIM-lista (51), a PRISCUS-lista (52), a STOPP/START kritérium (53) vagy a FORTA-lista (54). Az EU (7) PIM-lista indoklása szerint a piracetám hatásossága nem bizonyított, a PRISCUS-lista pedig a mellékhatásai mellett a piracetám bizonytalan hatásosságát emeli ki, továbbá a FORTA- (Fit for The Aged) lista

„D” (abszolút ellenjavallt) kategóriába sorolta demencia indikációban.

A hyperkinesis és az idegesség a piracetám olyan gyakori mellékhatásai, amelyek akár növelhetik az elesési rizikót is. Az elesés jelentős pszichoszociális és szomatikus morbiditási, továbbá mortalitási következményei jól ismertek az idős korosztályban (55–63). Az időskori elesések nemcsak a betegre, hanem az egészségügyi rendszerre is óriási terhet rónak, mivel az ehhez köthető szövődmények (pl. csípőtáji törés) ellátása nagy pénzügyi többletterhelést jelent (64). Az esési kockázatot több faktor befolyásolja (csontdenzitás, időskor, neurodegeneratív betegségek, látás- és halláscsökkenés) (65), és a kockázati tényezők között szerepelnek az esési kockázatot befolyásoló hatóanyagok (falling risk increasing drugs, FRIDs) is (66–68).

Konklúzió

Bár a piracetám alkalmazása hazánkban igen elterjedt, és a betegektől származó szubjektív benyomások globálisan pozitívak lehetnek, tényleges, evidenciákkal alátámasztott javulásra vonatkozóan nem rendelkezünk egyértelmű tudományos bizonyítékokkal. Különösen az egyébként Magyarországon legnépszerűbb, kognitív diszfunkcióra vonatkozó indikáció kérdéselhetőség meg. Az indikáció és az érdemi hatékonyság bizonytalanságát a nemzetközi gyakorlatban megfigyelhető különbségek is jól tükrözik: egyes országokban egyáltalán nem, vagy csak nagyon szűk indikációban érhető el ez a gyógyszer. A megfelelően alátámasztott hatásosság nélküli, széles körben felírt (és vény nélkül vásárolt) készítmény az időskori polypragmasia, a potenciális mellékhatások és a gyógyszerterápiák keretében észszerűtlen felhasználásának problémáin túl az enyhe kognitív zavar gyorsabb progressziójának rizikóját is magában hordozza, a betegség megfelelő, evidenciákkal igazolt kezelésének elmaradása vagy megkéseése miatt. A hatóanyag folyamatosan csökkenő forgalmából bár következtethetünk arra, hogy a hatóanyag indokolatlan használata tendenciózusan szorul vissza, azonban nincsenek olyan kutatási eredmények, amelyek ezt a feltételezést igazolnák.

Nyilatkozat

A TKP2021-E Alapból GA-32 számú projekt az Innovációs és Technológiai Minisztérium Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs nyújtott támogatásával, a TKP2021-EGA pályázati program finanszírozásában valósult meg.

A publikáció, illetve az annak keretében ismertetett tudományos eredmény a Richter Gedeon Nyrt. által létrehozott Richter Gedeon Talentum Alapítvány (székhely: 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.) támogatásával, „Richter Gedeon Kiválósági PhD Ösztöndíj” keretében készült

Irodalom

- Müller WE, Koch S, Scheuer K, Rostock A, Bartsch R. Effects of piracetam on membrane fluidity in the aged mouse, rat, and human brain. *Biochem Pharmacol* 1997; 53: 135–40. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(96\)00463-7](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(96)00463-7)
- Valzelli L, Bernasconi S, Sala A. Piracetam activity may differ according to the age of the recipient mouse. *Int Pharmacopsychiatry* 1980; 15: 150–6. <https://doi.org/10.1159/000468431>
- Olpe HR, Steinmann MW. The activating action of vincamine, piracetam, and hydergine on the activity of the noradrenergic neurons of the locus coeruleus. *Behav Neural Biol* 1981; 33: 249–51. [https://doi.org/10.1016/s0163-1047\(81\)91716-7](https://doi.org/10.1016/s0163-1047(81)91716-7)
- Pilch H, Müller WE. Piracetam elevates muscarinic cholinergic receptor density in the frontal cortex of aged but not of young mice. *Psychopharmacology* 1988; 94: 74–8. <https://doi.org/10.1007/BF00735884>
- Stoll L, Schubert T, Müller WE. Age-related deficits of central muscarinic cholinergic receptor function in the mouse: partial restoration by chronic piracetam treatment. *Neurobiol Aging* 1992; 13: 39–44. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(92\)90006-j](https://doi.org/10.1016/0197-4580(92)90006-j)
- Cohen SA, Müller WE. Effects of piracetam on N-methyl-D-aspartate receptor properties in the aged mouse brain. *Pharmacology* 1993; 47: 217–22. <https://doi.org/10.1159/000139100>
- Gualtieri F, Manetti D, Romanelli MN, Ghelardini C. Design and study of piracetam-like nootropics, controversial members of the problematic class of cognition-enhancing drugs. *Curr Pharm Des* 2002; 8: 125–38. <https://doi.org/10.2174/1381612023396582>
- Segovia G, Porras A, Del Arco A, Mora F. Glutamatergic neurotransmission in aging: A critical perspective. *Mech Ageing Dev* 2001; 122: 1–29. [https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(00\)00225-6](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(00)00225-6)
- Terry AV Jr, Buccafusco JJ. The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: recent challenges and their implications for novel drug development. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 821–7. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.041616>
- Xerri C, Zennou-Azogui Y. Influence of the postlesion environment and chronic piracetam treatment on the organization of the somatotopic map in the rat primary somatosensory cortex after focal cortical injury. *Neuroscience* 2003; 118: 161–77. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00911-9](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00911-9)
- Nalbandian RM, Henry RL, Burek L, Diglio CA. Diminished adherence of sickle erythrocytes to rat and human vascular endothelium by Piracetam (abstract). *Blood* 1981; 58: 63A. <https://doi.org/10.1002/ajh.2830150206>
- Gianello P, Janssen T, Chatzopoulos C, et al. Beneficial effect of piracetam on renal blood flow in ischemically injured kidneys in the rat. *Transplant Proc* 1988; 20: 914–6.
- Moriau M, Crasborn L, Lavenne-Pardonge E, Von Frenckell R, Col-Debeys C. Platelet anti-aggregant and rheological properties of piracetam. *Arzneimittelforschung* 1993; 43: 110–8.
- Herrschaft H. The effect of piracetam on global and regional cerebral blood flow in acute cerebral ischemia of man. *Med Klin* 1978; 73: 195–202.
- Hitzenberger G, Rameis H, Manigley C. Pharmacological properties of piracetam. *Mol Diag Ther* 1998; 9(Suppl 1): 19–27. <https://doi.org/10.2165/00023210-199809001-00003>
- Gobert JG. Genèse d'un médicament: le piracetam. *Métabolisation et recherche biochimique. J Pharm Belg* 1972; 27: 281–304.
- Winblad B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Rev* 2005; 11(2): 169–82. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2005.tb00268.x>
- Flicker L, Grimley Evans J. Piracetam for dementia or cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD001011. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001011>
- Al Hajeri A, Fedorowicz Z. Piracetam for reducing the incidence of painful sickle cell disease crises. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (2): CD006111. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006111.pub3>
- Ricci S, Celani MG, Cantisani TA, Righetti E. Piracetam for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (9): CD000419. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000419.pub3>
- Greener J, Enderby P, Whurr R. Pharmacological treatment for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD000424. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000424>
- Chaudhry HR, Najam N, De Mahieu C, Raza A, Ahmad N. Clinical use of piracetam in epileptic patients. *Epilepsia* 1992; 33(3): 360. [https://doi.org/10.1016/s0011-393x\(05\)80407-2](https://doi.org/10.1016/s0011-393x(05)80407-2)
- Hawkins CA, Mellanby JH. Piracetam potentiates the antiepilep-

- tic action of carbamazepine in chronic experimental limbic epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl* 1986; 109: 117–121. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1986.tb04871.x>
24. Mondadori C, Schmutz M, Baltzer V. Potentiation of the anticonvulsant effects of antiepileptic drugs by “nootropics”; a potential new therapeutic approach. *Acta Neurol Scand Suppl* 1984; 99: 131–132. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1984.tb05679.x>
25. Brown P, Steiger MJ, Thompson PD, Rothwell JC, Day BL, Salama M, et al. Effectiveness of piracetam in cortical myoclonus. *Mov Disord* 1993; 8(1): 63–68. <https://doi.org/10.1002/mds.870080112>
26. Genton P, Guerrini R, Remy C. Piracetam in the treatment of cortical myoclonus. *Pharmacopsychiatry* 1999 Mar; 32 Suppl 1: 49–53. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979237>
27. Ikeda A, Shibasaki H, Tashiro K, Mizuno Y, Kimura J. Clinical trial of piracetam in patients with myoclonus: nationwide multiinstitution study in Japan. *Mov Disord* 1996 Nov; 11(6): 691–700. <https://doi.org/10.1002/mds.870110615>
28. Koskineniemi M, Van Vleymen B, Hakamies L, Lamusuo S, Taalas J. Piracetam relieves symptoms in progressive myoclonus epilepsy: a multicentre, randomised, double blind, crossover study comparing the efficacy and safety of three dosages of oral piracetam with placebo. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 Mar; 64(3): 344–348. <https://doi.org/10.1136/jnnp.64.3.344>
29. Ozdemir H, Akinci E, Coskun F. Comparison of the effectiveness of intravenous piracetam and intravenous dimenhydrinate in the treatment of acute peripheral vertigo in the emergency department. *Singapore Med J* 2013 Nov; 54(11): 649–652. <https://doi.org/10.11622/smedj.2013225>
30. Doğan NO, Avcu N, Yaka E, Yılmaz S, Pekdemir M. Comparison of the therapeutic efficacy of intravenous dimenhydrinate and intravenous piracetam in patients with vertigo: a randomised clinical trial. *Emerg Med J* 2015 Jul; 32(7): 520–4. PMID: 25052217. <https://doi.org/10.1136/emermed-2014-204006> Epub 2014 Jul 22.
31. Waegemans T, Wilsher CR, Danniau A, Ferris SH, Kurz A, Winblad B. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 13(4): 217–24. <https://doi.org/10.1159/000057700> PMID: 12006732.
32. Rossor MN. A multicentre randomised double-blind placebo controlled parallel group study of the efficacy and safety of 9600 and 4800 mg/day piracetam (oral 800 mg tablets, bid) taken for 12 months by subjects suffering with mild cognitive impairment (MCI). National Research Register 2000. UCB Pharma. UCB reference No.: RXCE06E1660. Approved by UCB 07-Sep-2007 (Study NCT00567060). Available from: 07 Sep 2007.
33. World Health Organization. ATC/DDD Index 2023. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N06BX03
34. Alkalmazási előírás, Memiril 1200 mg filmtabletta; Memiril 800 mg filmtabletta.
35. Alkalmazási előírás, Lucetam 1200 mg filmtabletta; Lucetam 800 mg filmtabletta; Lucetam 400 mg filmtabletta.
36. Alkalmazási előírás, Cognit 1200 mg filmtabletta.
37. Alkalmazási előírás, Pirabene 1200 mg filmtabletta; Pirabene 800 mg filmtabletta.
38. Alkalmazási előírás, Piracetam AL 1200 mg filmtabletta.
39. Alkalmazási előírás, Conwill 1200 mg filmtabletta.
40. Alkalmazási előírás, Lucetam 200 mg/ml oldatos injekció.
41. Alkalmazási előírás, Memiril Mite 600 mg filmtabletta.
42. Alkalmazási előírás, Piracetam Sopharma 200 mg/ml oldatos injekció.
43. Alkalmazási előírás, Memiril 2400 mg por belsőleges oldathoz.
44. Alkalmazási előírás, Nootropil 1200 mg filmtabletta; Nootropil 200 mg/ml oldatos injekció; Nootropil 800 mg filmtabletta.
45. https://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/publikus_forgalmi_adatok/gyogyszer_forgalmi_adatok
46. Cohen PA, Zakharevich I, Gerona R. Presence of Piracetam in Cognitive Enhancement Dietary Supplements. *JAMA Intern Med* 2020; 180(3): 458–459. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.5507>
47. Ars Technica. Researchers find dangerous FDA-rejected drug in supplements by reading labels. *Ars Technica*; 2019 Nov. Available from: <https://arstechnica.com/science/2019/11/researchers-find-dangerous-fda-rejected-drug-in-supplements-by-reading-labels/>
48. World Health Organization. Dementia. Geneva: World Health Organization; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
49. Egészségügyi Szakmai Kollégium, Egészségügyi szakmai irányelv, A demencia kórismézése, kezelése és gondozása, 2022. május 31.
50. American Geriatrics Society. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2023 Jul; 71(7): 2052–81. <https://doi.org/10.1111/jgs.18372> PMID: 37139824.
51. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71(7): 861–75. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1860-9>
52. Mann NK, Mathes T, Sönnichsen A, Pieper D, Klager E, Moussa M, Thürmann PA. Potentially Inadequate Medications in the Elderly: PRISCUS 2.0. *Dtsch Arztebl Int* 2023 Jan 9; 120(1–2): 3–10. PMID: 36507719; PMCID: PMC10035347. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0377>
53. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, Denkinger M, Beuscart JB, Onder G, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med* 2023 Aug; 14(4): 625–32. Erratum in: *Eur Geriatr Med* 2023 Jun 16. PMID: 37256475; PMCID: PMC10447584. <https://doi.org/10.1007/s41999-023-00777-y>
54. Pazan F, Weiss C, Wehling M, et al. The FORTA (Fit for The Aged) List 2021: Fourth Version of a Validated Clinical Aid for Improved Pharmacotherapy in Older Adults. *Drugs Aging* 2022; 39: 245–247. <https://doi.org/10.1007/s40266-022-00922-5>
55. New South Wales Health Department. Preventing injuries from falls in older people. Sydney: NSW Health Department; 2001.
56. Nelson RC, Amin MA. Falls in the Elderly. *Emerg Med Clin North Am* 1990; 8: 309–24.
57. Close J, Ellis M, Hooper R, Glucksman E. Prevention of falls in the elderly trial (PROFET): A randomised control trial. *Lancet* 1999; 353: 93–7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)06119-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)06119-4)
58. Carson M, Cook J. A strategic approach to falls prevention. *Br J Clin Governance* 2000; 5: 136–41. <https://doi.org/10.1108/14664100010351233>
59. Davies AJ, Kenny RA. Falls presenting to the Accident and Emergency department: Types of presentation and risk factor profile. *Age Ageing* 1996; 25: 362–66. <https://doi.org/10.1093/ageing/25.5.362>
60. Fuller GF. Falls in the elderly. *Am Fam Physician* 2000 Apr 1.
61. Kiel DP. The evaluation of falls in the emergency department. *Clin Geriatr Med* 1993; 9: 591–99.
62. Mamdani MM, Upshur RE. Fall-related hospitalizations: What's in season? *Can J Public Health* 2001; 92: 113–6. <https://doi.org/10.1007/BF03404943>
63. Tinetti ME, Baker DI, McAvay G, Claus EB. A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *N Engl J Med* 1994 Sep 29; 331(13): 821–7. <https://doi.org/10.1056/NEJM199409293311301>
64. Dykes PC, Curtin-Bowen M, Lipsitz S, et al. Cost of Inpatient Falls and Cost-Benefit Analysis of Implementation of an Evidence-Based Fall Prevention Program. *JAMA Health Forum* 2023; 4(1): e225125. <https://doi.org/10.1001/jamahealthforum.2022.5125>
65. Gazibara T, Kurtagic I, Kistic-Tepavcevic D, Nurkovic S, Kovacevic N, Gazibara T, Pekmezovic T. Falls, risk factors and fear of falling among persons older than 65 years of age. *Psychogeriatrics*. 2017 Jul; 17(4): 215–23. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28130862. <https://doi.org/10.1111/psyg.12217>
66. De Vries M, Seppala LJ, Daams JG, van de Glind EMM, Masud T, van der Velde N; EUGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: I. Cardiovascular Drugs. *J Am Med Dir Assoc* 2018 Apr; 19(4): 371.e1–371.e9. Epub 2018 Feb 12. PMID: 29396189. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.12.013>
67. Seppala LJ, Wermelink AMAT, de Vries M, Ploegmakers KJ, van de Glind EMM, Daams JG, van der Velde N; EUGMS task and Finish group on fall-risk-increasing drugs. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics. *J Am Med Dir Assoc* 2018 Apr; 19(4): 371.e11–371.e17. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.12.098> PMID: 29402652.
68. Seppala LJ, Van de Glind EMM, Daams JG, Ploegmakers KJ, De Vries M, Wermelink AMAT, Van der Velde N; EUGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis: III. Others. *J Am Med Dir Assoc* 2018 Apr; 19(4): 372.e1–372.e8. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29402646. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.12.099>

A 135. oldalon található feladvány megfejtése.

Megfejtés és megbeszélés

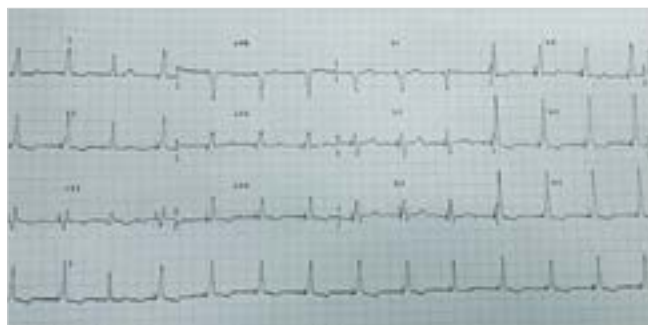
A helyes válasz: C: Szelektív His-ingerlés.

Az AV-szinkronitás helyreállítása fontos a megfelelő szív működés, a teljesítőképesség és a stroke-volumen, valamint a cardiac output fenntartásához. Ha az ingerület az AV-csomón keresztül késik, pitvar-kamrai diszinkronitás alakul ki, ami csökkent terhelhetőséget, fulladásos panaszokat okozhat. Számos klinikai vizsgálatban kimutatták az AV-szinkronitás előnyeit a pacemaker-szindróma elkerülése, a hemodinamikai stabilitás és az életminőség javítása céljából (1, 2). Továbbá a jelenlegi európai pacemakerkezelésre vonatkozó ajánlás a tünetes extrém hosszú AV-blokk (300 ms felett) esetén II/A erősségű indikációban javasolja a pacemaker beültetését (3).

Esetünkben a maximális gyógyszeres terápia ellenére is jelentkező súlyos szívelégtelenség-tünetek, ún. pszeudopacemaker szindróma (extrém, I. fokú AV-blokk és pitvar-kamrai diszszinkronia) miatt döntöttünk His-köteg-ingerlés mellett.

Az EKG érdekessége, hogy a pacemakertüskéket kis latenciával egy keskeny QRS-komplex követi. A hagyományos (de akár biventrikuláris) pacemakeringerlés EKG-n a QRS kiszélesedésével jár az ingerlés helyétől és formájától függő tengelyállással. Jelen EKG-n látható keskeny QRS csak úgy jöhet létre, hogy a kamrák aktivációja a vezetőrendszeren (konkrétan a His-kötegen) keresztül történik. A pacemakertüskét követő latencia pedig annak jele, hogy nincs direkt myocardialis capture, hanem csak a His-köteg ingerlése történik meg.

A vezetőrendszeri ingerlés egyre szélesebb körben kezd elterjedni a mindennapi gyakorlatban, aminek első sorban az az oka, hogy a hagyományos jobb kamracsúcsi, esetleg a jobb kamra septalis, de még a biventrikuláris ingerléshez képest is egy fiziológiásabb bal (és jobb) kamrai aktiváció érhető el vele. A hagyományos tartós jobb kamrai ingerlés során intra- és interventrikuláris diszszinkronia alakul ki, amely növeli a pacemaker indukálta cardiomyopathia kialakulásának az esélyét, következményesen növeli a mortalitást. Vezetőrendszeri ingerlés során fiziológiásan az ingerületvezető rendszert stimulálva, a QRS-morfológia a pacemakerritmus ellenére keskeny maradhat. Számos esetben, ha kiinduláskor széles az intrinszik QRS, vezetőrendszeri ingerléssel a QRS-szélesség jelentős csökkenése érhető el (4, 5). Kétféleképpen ingerelhetjük az ingervezető rendszert: szelektíven és nonszelektíven. A szelektív ingerlés azt jelenti, hogy nincs lokális myocardialis capture, csak a vezetőrendszer ingerlése történik meg, míg nonszelektív esetben a His-köteg ingerlése mellett, egyidejűleg lokális myocardialis capture is jelen van, emiatt a 12 elvezetéses EKG-n a pacemaker spike után a QRS elején pseudo-delta-hullám lesz látható (3. ábra) (6). A His-köteg ingerlése mellett



3 ÁBRA. Nonszelektív His-ingerlés: a vezetőrendszer ingerlése mellett a környező myocardium is aktiválódik (pseudo-delta-hullám)

a vezetőrendszeri ingerlés újabb formái a bal Tawara-szár ingerlése vagy a bal kamrai septum területi ingerlése direkt Tawara-szár-capture nélkül. A kamrai ingerlés ezen formái is hemodinamikailag hasonlóan kedvezőek, mint a His-köteg direkt ingerlése.

Betegünk esetében a kiindulási keskeny QRS (90 msec) a beavatkozás után ugyanolyan keskeny maradt. A 3 hónapos kontroll során már NYHA I. funkcionális stádiumban volt a beteg, az NT-proBNP szintje jelentősen csökkent (129 pg/ml), a 3 dimenziós bal kamrai analízis során az ejekciós frakció már 41%-ra növekedett, a bal kamrai végszisztolés átmérő 54 mm-re csökkent.

Nyilatkozat

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

Irodalom

1. Frielingsdorf J, Gerber AE, Hess OM. Importance of maintained atrio-ventricular synchrony in patients with pacemakers. *Eur Heart J* 1994 Oct; 15(10): 1431–40. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060408>
2. Fleischmann KE, Orav EJ, et al. Pacemaker implantation and quality of life in the Mode Selection Trial (MOST). *Heart Rhythm* 2006; 6(3): 653–659. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060408>
3. Michael G, Jens CN, Mads BK, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal* 2021; 42(35): 3427–3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>
4. Nagy L, Tóth A, Kiss A et al. Pacemakerkezelés fiziológiás ingerületvezetőrendszer-ingerléssel – múlt, jelen és jövő. *Card Hungarica* 2023; 53(3): 225–233. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2023.53.3.225>
5. Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, et al. Clinical Outcomes of His Bundle Pacing Compared to Right Ventricular Pacing. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(20): 2319–30. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.048>
6. Vijayaraman P, Dandamudi G, Zanon F, et al. Permanent His bundle pacing: Recommendations from a Multicenter His Bundle Pacing Collaborative Working Group for standardization of definitions, implant measurements, and follow-up. *Heart Rhythm* 2018; 15(3): 460–8. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.10.039>

Az ACE-gátlók előnyei az akut koronária-szindróma utáni szekunder prevencióban

Lőrincz M. Ákos

Fejér Vármegyei Szt. György Egyetemi Októrkórház, II. Belgyógyászat, Székesfehérvár
Simmelweis Egyetem, Élettani Intézet, Budapest

Levelezési cím: Dr. Lőrincz M. Ákos, e-mail: akos.lorincz@gmail.com

Az angiotenzinkonvertáló enzimet gátló szerek (ACEi-k) hosszú ideje bevált, széles körben alkalmazott gyógyszerek a magas vérnyomás és a kardiovaszkuláris betegségek kezelésében. Bár az ACEi-k elsődleges hatása a vérnyomás-csökkentés, mára a kardiovaszkuláris betegségspektrumban a legszélesebb körben alkalmazott szekunder prevenció gyógyszercsoporttá váltak. Az Európai Kardiológus Társaság legmagasabb szintű evidenciák alapján javasolja az ACEi-k elsővonalbeli alkalmazását számos kardiovaszkuláris betegség esetén. A magyarországi gyakorlat nem marad el az európaiától a RAAS-gátlás terén, azonban még mindig vannak betegcsoportok, akik nem, vagy nem a kellő dózisban kapnak ACE-gátlót. Fontos az ennek háttérben álló okok feltárása, a betegdukáció és a szoros vérnyomáskontroll az akut koronáriszindróma (ACS) utáni kezelés során. Az új, kis dózisú ACEi-k lehetőséget kínálnak az ACS utáni, átmeneti hipotóniahajlamot mutató betegeknek a fokozatos dózisztitrálásra, ezáltal a hatékony és biztonságos kezelésre.

Kulcsszavak: ACEi, RAAS-gátlás, kardiovaszkuláris szekunder prevenció, akut koronáriszindróma

Advantages of ACE inhibitors in secondary prevention after acute coronary syndrome

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) have been long-established and widely used medications in the treatment of hypertension and cardiovascular diseases. Although the primary effect of ACEIs is blood pressure reduction, they have become the most widely used secondary prevention medication across the spectrum of cardiovascular diseases. Based on the highest level of evidence, the European Society of Cardiology recommends the first-line use of ACEIs in many cardiovascular diseases. In Hungary, clinical practice is not lagging behind Europe in terms of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibition; however, there are still patients who do not receive ACE inhibitor therapy or do not receive it at the appropriate dosage. It is important to uncover the underlying reasons for this and emphasize patient education and close blood pressure monitoring during the secondary prevention treatment of acute coronary syndrome. The new low-dose ACEIs offer an opportunity for gradual dose titration in patients with transient hypotension following ACS, thus enabling effective and safe treatment.

Keywords: ACEi, RAAS inhibitors, cardiovascular secondary prevention, acute coronary syndrome

Bevezetés

Az angiotenzinkonvertáló enzimet gátló szerek (ACEi-k) régóta ismert és széles körben alkalmazott, biztonságos gyógyszerek a hipertónia és a kardiovaszkuláris betegségek kezelésében. Hatásmechanizmusuk, farmakokinetikájuk, számos előnyös hatásuk és mellékhatásaik is jól ismertek (1). Az ACEi-ket – fő hatásukat tekintve – vérnyomáscsökkentőnek tartjuk, de mára

jócskán kinőtték az antihipertenzívum kategóriát, és számos betegség kezelésének bázisterápiáját jelentik. Amint az 1. ábrán látható, az Európai Kardiológus Társaság (ESC) jellemzően a legmagasabb szintű evidenciák alapján javasolja az első vonalban az ACEi-k használatát számos kardiovaszkuláris népbetegség kezelésénél (I, A vagy azzal egyenértékű ajánlás). Hasonló ajánlásokat fogalmaztak meg az amerikai szak-



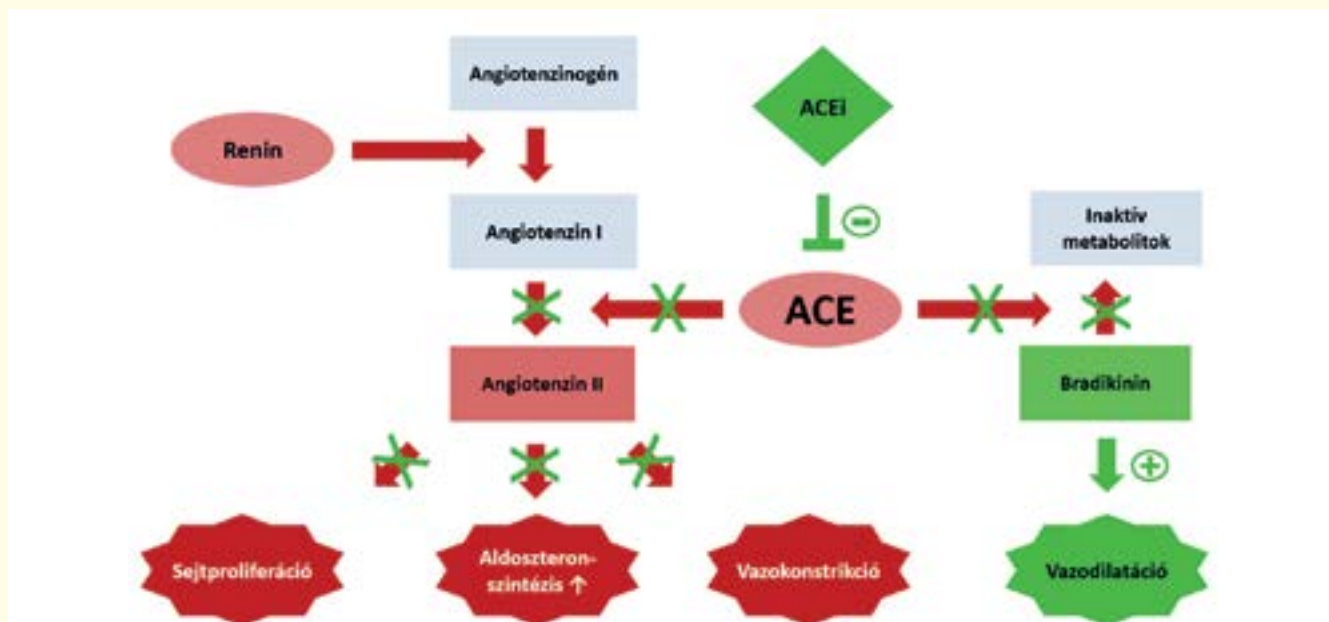
1. ÁBRA. Az ACEi-k alkalmazásának javaslata különböző betegségekben az egyes szakmai társaságok irányelvei szerint. A nyilakon az ajánlás erőssége és az azt alátámasztó evidenciaszint van feltüntetve az ESC-javaslat nomenklatúrája szerint.

ESC: Európai Kardiológus Társaság; AHA: Amerikai Szív Társaság és társszervezetei; ISH: Nemzetközi Hypertonia Társaság; ADA: Amerikai Diabetes Társaság; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes; ACS: akut koronáriabetegség; CCS: krónikus koronáriaszindróma; CKD: krónikus vesebetegség; CV: kardiovaszkuláris; HFrEF: csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség

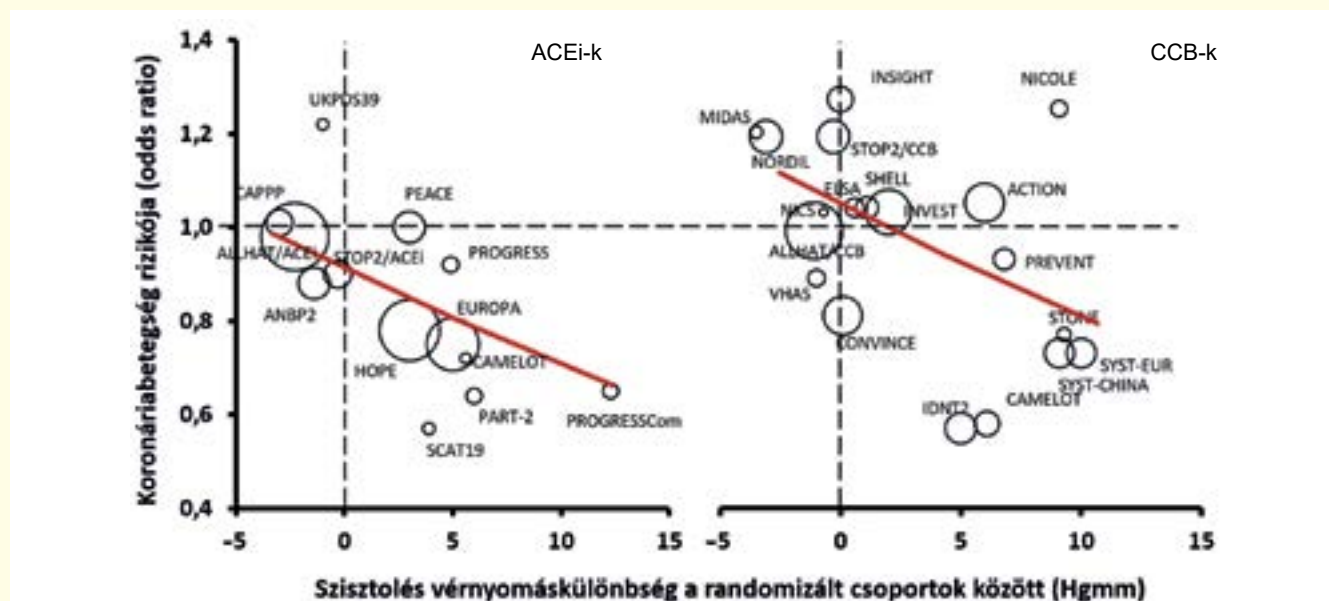
maspecifikus társaságok és kisebb regionális ajánlások is (2). Az ACEi-k első vonalban választandó vérnyomáscsökkentők magas vérnyomás betegségben (3–5), krónikus vesebetegségben (6, 7), cukorbetegségben (8, 9), perifériás artériás érbetegségben (10), csökkent baltamra-funkcióval járó szívelégtelenségben (11, 12), stroke utáni szekunder prevencióban (13) és mind az akut (14–16), mind a krónikus koronáriabetegségekben (17) a kardiovaszkuláris (CV) rizikó csökkentése céljából. A CV rizikó csökkentésében a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre (RAAS) ható gyógyszerek kiemelten fontos szerepét külön hangsúlyozza az ESC a prevenció irányelvben (7).

Az ACEi-k hatásmechanizmusa

Az ACEi-k hatásmechanizmusát a 2. ábra szemlélteti. Az ACEi-k az angiotenzinkonvertáló enzim (ACE) gátlásán keresztül fejtik ki hatásukat, amely fehérje a RAAS fontos eleme. Az ACE az angiotenzin I-et hasítja, ezáltal biológiailag aktív angiotenzin II keletkezik. Az angiotenzin II-nek több receptora ismert, de a kardiovaszkulárisan károsnak tartott hatásait – mint a vazokonstrikció, az aldoszteronszintézis fokozása, a vaszkuláris és miokardiális remodelling – jellemzően az AT1 receptoron keresztül fejt ki. Az ACE másik fő szubsztátja a bradikinin, amelyet inaktivál, ezáltal kioltja annak értágító, illetve kardio- és vazoprotektív hatását. Az ACEi-k csökkentik a vérnyomást, az érrendszeri szöve-



2. ÁBRA. Az ACEi-k hatása a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer működésére. A májban termelődő angiotenzinogént a vese juxtaglomerularis apparátusából felszabaduló renin hasítja angiotenzin I-gyé, amelyet a tüdőendothelen található angiotenzinkonvertáló enzim (ACE) alakít tovább angiotenzin II-vé. Ez utóbbi az 1-es receptorán keresztül vált ki többek között vaszkuláris simaizomsejt- és miokardiális fibroblaszt-proliferációt, aldoszteronszintézist és vazokonstrikciót. Az ACE egyéb funkciói közül a bradikinin inaktiválása említendő, amely hatás a vazodilatációt gátolja. Az ACEi-k hatására csökken az angiotenzin II képződése, és lassul a bradikinin lebontása (18)



3. ÁBRA. Az ACEi-k kiemelkedő előnye a koronáriabetegségek (miokardiális infarktus, koronáriaahalózás) megelőzése terén. A koordinátarendszerekben az ACEi-k és a CCB-k hatását vizsgáló mérföldkövizsgálatokban mért koronáriabetegség esélyhányadosa (odds ratio) van feltüntetve a komparátor szerrel szembeni vérnyomáscsökkentő képesség függvényében. Az egyes vizsgálatokat jelölő markerek átmérője fordítottan arányos a vizsgálat odds ratio variációjával. Az ábra a 19-es referencia adatai és metodikája alapján készült, de a szerző által végzett ábrázolástechnikai módosításokat tartalmaz az áttekinthetőség érdekében

tek proliferációját, hipertrófiáját és kedvezően befolyásolják az érfal funkcióját is az érfal gyulladásának és fibrózisának csökkentésével. Ez hozzájárul az érfal rugalmasságának fenntartásához és az érlelmeszesedés kialakulásának megelőzéséhez. Ezenkívül a bradikinin emelkedett koncentrációja hozzájárul a vazodilatációhoz, valamint gyulladás- és thrombocitaaktiváció-gátló hatása van (18). Az ACEi-k ezen hatásai következtében összességében csökken a szívizom terhelése, javul a szívizom oxigénellátása és kontraktilitása. Mindezek a hatások végül a bal kamra kóros átépülése ellen hatnak.

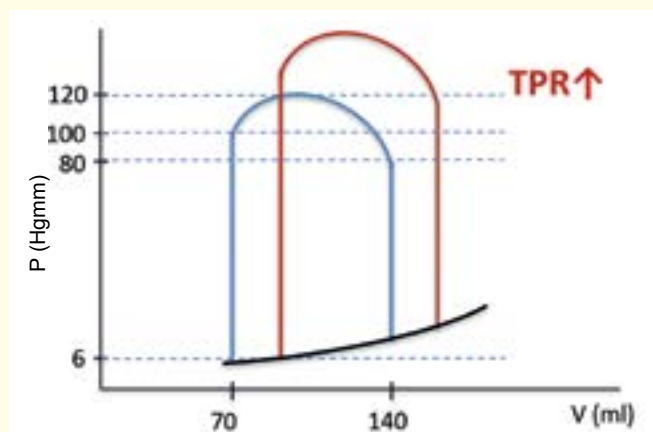
Az ACEi-k kiemelkedő előnye a koronáriabetegségek terén

Az ACEi-k felsorolt kardiovaszkulárisan előnyös hatásainak mindegyikéről számtalan publikáció született, amelyeket átfogóan bemutatni lehetetlen, azonban *Paolo Verdecchia és munkatársainak* metaanalízise kiválóan ragadja meg és mutatja be az ACEi-k kiemelkedően előnyös hatásának lényegét a koronáriabetegségekben (19). Vizsgálatuk során összehasonlították a mérföldkö-jelentőségű, randomizált, kettős vak elrendezésű tanulmányok eredményei alapján az ACEi-k és a kalciumcsatorna-blokkolók (CCB) vérnyomáscsökkentő hatását és a koronáriabetegség rizikóját csökkentő képességét (3. ábra). Azt figyelték meg, hogy bár mindkettő gyógyszer-csoport hatékony vérnyomáscsökkentő, és a vérnyomáscsökkentő képességükkel egyenesen arányosan csökkentik a koronáriaesemények gyakorisá-

gát, mégis az ACEi-k esetében a felvett trendvonal nem az 1-es (semleges) értéknél metszi az y tengelyt, hanem annál előnyösebb értéknél. Vagyis az ACEi-k vérnyomáscsökkentő képességüktől független módon is kimutathatóan csökkentik a koronáriabetegségek előfordulási gyakoriságát. Ezzel szemben – az egyébként kiváló és modern gyógyszereknek számító – CCB-k esetében felvett trendvonal az 1-es értéknél metszi az y tengelyt, vagyis rizikócsökkentő képességük pusztán a kiváló vérnyomáscsökkentő képességükből fakad (19). Az ACEi-k kardioprotektív hatását tehát nem pusztán a most nem tárgyalt *in vitro* és *in vivo* kutatási adatok támasztják alá, hanem a legnagyobb értékű klinikai vizsgálatok és evidenciák is.

Az ACEi-k használata a magyarországi gyakorlatban

Az akut koronáriaeseményt (ACS) követő ACEi-használatot tekintve a magyarországi klinikai gyakorlat nem tér el az európai gyakorlattól (20). A Nemzeti Szívinfarktus Regiszter friss adatai alapján látható, hogy a korábban bemutatott erős evidenciák ellenére 15%-kal kevesebb betegnek írják fel a RAAS-gátló készítményt, mint a hasonlóan erős evidenciával rendelkező statint (21). Ráadásul az is ismert, hogy már az ACS-t követő első év végére 60%-ra apad azon betegek aránya, akik legalább 90%-os gyógyszer-adherenciával váltják ki a RAAS-gátló gyógyszereiket. Elmondhatjuk, hogy az ACS-t elszenvedett betegeink legalább 40%-a nem részesül az RAAS-gátlók előnyös hatásaiból (22). Ezért fontos fel-



4. ÁBRA. A szív munkadiagramja és a totális perifériás ellenállás (TPR) növekedésének hatása a szív működésére. A kék görbe a nyugalmi munkadiagramot ábrázolja. A növekvő vaszkuláris rezisztencia megemeli az aortában, aminek hatására csak magasabb szívizomfeszülési értéknél nyílik meg az aortabillentyű, és átmenetileg lecsökken a verőtér fogat, majd több szív ciklus után, magasabb volumen- és falfeszülési értékeknél áll be az új egyensúly (piros görbe)

tárni azokat az okokat, amelyek megakadályozzák, hogy a szükséges terápia eljusson ehhez az igen nagy CV rizikóval rendelkező betegcsoporthoz. Bár az elégtelen ACEi-gyógyszeradherencia esetében először jellemzően a jól ismert mellékhatások jutnak eszünkbe, fontos tisztázni, hogy számos más, az ellátás minősége és szociális tényezők által meghatározott ok merülhet fel még a háttérben: az elégtelen betegedukáció az akut ellátás során, az elmaradó kardiológiai rehabilitációs program, a társadalmi szinten hiányos egészségtudatosság, valamint nem elhanyagolható mértékben az ACS után egyes betegeknél megfigyelhető hipotóniahajlam, amely miatt nem kerül a zárójelre az ACEi.

A szívinfarktust követő korai ACEi-terápia előnye

Figyelembe véve a korai ACEi-bevezetés túlélést szignifikánsan javító hatását (23) és azt, hogy az ACS után az eredeti rizikófaktorok és alapbetegségek miatt a vérnyomásértékek gyorsan emelkedni kezdenek, fontos tisztában lennünk a vérnyomás ideális értékével az ACS-t követően. A PROVE IT-TIMI 22 vizsgálói a szisztolés vérnyomás tekintetében a 110–130 Hgmm közötti optimális értéket, diasztolés vérnyomás tekintetében a 70–90 Hgmm közötti optimális értéket figyelték meg (24). Hasonló megfigyelést tettek *Tang és munkatársai* egy jóval később végzett vizsgálatban, már a PCI-érában, és modernebb kezelési lehetőségek mellett (25). Ezek az értékek nagyban átfednek a hipertónia-irányelvekben meghatározott vérnyomáscélértékekkel (3, 4). Az ACS-t követő időszakban a normotenzio előnyös

hatásának magyarázatát a szív munkadiagramjáról olvashatjuk le: a RAAS tengely aktiválódása a teljes perifériás ellenállás és így az utóterhelés növekedéséhez vezet (4. ábra). Ez emeli a vérnyomást, és következményesen növeli a szív munkáját, növeli a szisztolés és a diasztolés feszülést, ami igen hátrányos az iszkémia által érintett myocardium számára (26). Az előnytelen irányba változó oxigén szükséglet-kínálat arány fokozza a szöveti nekrozist, a hegképződést és a káros remodellinget (27). Az utóterhelés ezen káros hatásainak elkerülése végett az ACS után szoros vérnyomáskövetésre van szükség, és amint szükség/lehetőség van rá, kis dózisemelésekkel fokozatosan titrálni kell a kardioprotektív vérnyomáscsökkentőket. Ez utóbbiak közül is mindenekelőtt az ACE-gátlókat a 3. ábrán bemutatott kardioprotektív többlethatás miatt.

Mely faktorok segítik a hatásos szekunder prevenciót?

Az Európai Kardiológus Társaság aktuális ACS-irányelve számos ajánlást megfogalmaz a sikeres szekunder prevenció stratégiáról (14). Ezek közül az alábbiak emelendők ki a bemutatott magyarországi ACEi-használati adatok tükrében:

- Alapos betegedukáció és a javasolt gyógyszerek előnyös hatásainak megbeszélése szükséges az akut ellátás során.
- Javasolt az ACS-t elszenvedett beteg kardiológiai rehabilitációs programba irányítása.
- Egyértelmű szekunder prevenció iránymutatás javasolt az alapellátást végző kolléga számára, a zárójelentésben külön kitérve a kardioprotektív gyógyszerek titrálásának szükségességére, és a hipotónia miatt a terápiába be nem vezetett ACEi-k elkezdésének és titrálásának fontosságára.
- Szoros vérnyomáskontroll javasolt a beteg aktív közreműködésével, az alapellátás és a rehabilitációs program egészségügyi szereplőinek kontrollja mellett.
- Rendszeres ambuláns kardiológiai kontroll szükséges.
- Javasolt a kombinációs gyógyszerkészítmények használata a gyógyszer-adherencia növelése érdekében.
- A kis dózisú ACEi-készítmények (pl. perindopril 2,5 mg) használata a terápia bevezetése során lehetőséget kínál a fokozatos titrálásra és a hipotónia kockázatának minimalizálására a beteg számára.

Konklúzió

Összességében az ACEi-k rendkívül fontos szerepet játszanak az ACS utáni kezelésben, nemcsak a vér-

nyomáskontrollban, hanem a kardiovaszkuláris rendszer széles körű védelmében is. Az új, kis dózisu perindoprilkészítmények bevezetése a terápiába lehetőséget teremt a hatékony és biztonságos kezelésre, tovább növelve az ACEi-k alkalmazhatóságát az ACS-sel küzdő betegeknek.

Irodalom

1. Piepho RW. Overview of the angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57 Suppl 1: S3–7. https://doi.org/10.1093/ajhp/57.suppl_1.S3
2. Alcocer LA, Bryce A, De Padua Brasil D, et al. The Pivotal Role of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers in Hypertension Management and Cardiovascular and Renal Protection: A Critical Appraisal and Comparison of International Guidelines. *Am J Cardiovasc Drugs* 2023; 23(6): 663–82. <https://doi.org/10.1007/s40256-023-00605-5>
3. Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023; 41(12): 1874–2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
4. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71(6): 1269–1324. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000066>
5. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020; 75(6): 1334–57. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD WG. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2024; 105(4S): S117–S314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>
7. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42(34): 3227–337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
8. American Diabetes Association Professional Practice C. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care* 2024; 47(Suppl 1): S179–S218. <https://doi.org/10.2337/dc24-S010>
9. Marx N, Federici M, Schutt K, Muller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023; 44(39): 4043–140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
10. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck M, Brodmann M, Coenert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018; 39(9): 763–816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>
11. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42(36): 3599–726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
12. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145(18): e895–e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>
13. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Pa-

14. tients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021; 52(7): e364–e467. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>
15. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023; 44(38): 3720–826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
16. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(4): e78–e140. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.019>
17. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Jr., Ganiats TG, Holmes DR, Jr., et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 130(25): 2354–94. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000133>
18. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41(3): 407–77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
19. Romero CA, Orias M, Weir MR. Novel RAAS agonists and antagonists: clinical applications and controversies. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 11(4): 242–52. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.6>
20. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005; 46(2): 386–92. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000174591.42889.a2>
21. Blöndal M, Ainala T, Eha J, Loiveke P, Marandi T, Saar A, et al. Comparison of management and outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction patients in Estonia, Hungary, Norway, and Sweden according to national ongoing registries. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022; 8(3): 307–14. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa098>
22. Jánosi A. A szívinfarktus miatt kezelt betegek ellátásának és prognózisának fontosabb adatai: Nemzeti Szívinfarktus Regiszter, 2021. *Cardiologia Hungarica* 2022; 52(3): 226–33. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2022.52.3.226>
23. Janosi A, Ofner P, Kiss Z, Kiss L, Kiss RG, Dinnyes J, et al. Adherence to medication after myocardial infarction and its impact on outcome: a registry-based analysis from the Hungarian Myocardial Infarction Registry. *Orvosi Hetilap* 2017; 158(27): 1051–7. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30795>
24. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation* 1998; 97(22): 2202–12. <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.22.2202>
25. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP, Investigators PI-TT. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation* 2010; 122(21): 2142–51. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.905687>
26. Tang Y, Liu S, Shi Y, He T, Sun X, Wu M, et al. Association of blood pressure in the first-week of hospitalization and long-term mortality in patients with acute left ventricular myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2022; 349: 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.11.045>
27. Jacob R, Dierberger B, Kissling G. Functional significance of the Frank-Starling mechanism under physiological and pathophysiological conditions. *Eur Heart J* 1992; 13 Suppl E: 7–14. https://doi.org/10.1093/eurheartj/13.suppl_e.7
28. Mozaffari MS, Patel C, Schaffer SW. Mechanisms underlying afterload-induced exacerbation of myocardial infarct size: role of T-type Ca²⁺ channel. *Hypertension* 2006; 47(5): 912–9. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000209940.65941.46>

A közlemény megjelenését az Egis Gyógyszergyár Zrt. támogatta. A közleményben szereplő adatok és információk a szerző nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Az angiotenzin II receptor blokkolók angiotenzin II 1-es receptor iránti szelektivitásának jelentősége

Ábrahám György, Gajdán Nikolett

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika, Nephrologia-Hypertonia Centrum, Szeged

Levelezési cím:

Dr. Ábrahám György, 6725 Szeged, Kálvária sgt. 57. E-mail: abraham.gyorgy@med.u-szeged.hu

A vezető halálokok között a szív- és érrendszeri betegségek világszerte az első helyet foglalják el. Az ide vezető folyamatokat szemléletesen írja le a kardiovaszkuláris kontinuum elmélete, amelyben központi szerepet töltenek be az angiotenzin II hatásai – főként a vérnyomás-emelkedés, a folyadékretenció és a remodelling –, amelyek az angiotenzin II 1-es típusú receptora révén valósulnak meg. E receptor blokkolása többszörösen kedvező klinikai hatásokat bizonyított. Hatékonyságukat alapvetően határozza meg a gátlószer receptora iránti szelektivitása, amely a valsartan vonatkozásában a legkifejezettebb. Jelen cikkben a szerzők – a teljesség igénye nélkül – áttekintik az erre vonatkozó kutatási és klinikai vizsgálati eredményeket.

Kulcsszavak: angiotenzin II 1-es típusú receptor, AT1-receptor, angiotenzin II receptor blokkolók, ARB, valsartan, szelektivitás

The importance of the selectivity of angiotensin II receptor blockers to angiotensin II 1 receptors

Among the leading causes of death, cardiovascular diseases occupy the first place worldwide. The processes leading to this fatal outcome is vividly described by the theory of the cardiovascular continuum, in which angiotensin II plays a central role. Its effects – mainly blood pressure increase, fluid retention and remodeling – are realized through the type 1 receptor of angiotensin II. Blocking this receptor has proven multiple beneficial clinical effects. Their effectiveness is basically determined by the selectivity of the inhibitor, which is the most pronounced in the case of valsartan. In this article, the authors – without claiming to be complete – review the relevant research and clinical results.

Keywords: angiotensin II type 1 receptor, AT1R, angiotensin II receptor blockers, ARB, valsartan, selectivity

A kardiovaszkuláris megbetegedések fontossága, az angiotenzin II jelentősége

A szív- és érrendszeri (CV) betegségekben 2019-ben mintegy 17,9 millió ember halt meg világszerte, amely az összhalálozás 32%-t jelentette (1). Dzau és Braunwald 1991-ben egy konszenzusedokumentumban elsőként definiálták az ún. CV kontinuum fogalmát. Ebben egy olyan patofiziológiai ívet mutattak be, amely a CV rizikófaktorok kölcsönhatásaiból kiindulva vezet a

manifeszt CV történésekig, amelyek következménye – beavatkozás nélkül – végezetül elhalálozás (2). A számos, ezt bizonyító nagy klinikai vizsgálat közül kiemelhető az INTERHEART, amely 15 152 beteg adataival megerősítette a rizikófaktorok jelentőségét és interakcióját miokardiális infarktus esetén is (3). A CV kontinumban a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) és ezen belül az angiotenzin II (ang II) központi szerepet tölt be (4). A szervezet egészében jelen van, nemcsak a vesékben termelődő keringő, hanem a sző-

veti RAAS formájában is (5). Számos hatása közül a legismertebb a vazokonstrikción alapuló vérnyomás-emelés és az aldosteronhatással összefüggő folyadékretenció. Kevésbé ismert, ám kulcsfontosságú hatása a célszervi károsodásban meghatározó szerepet játszó remodelling (6) lényegét képező vaszkuláris és kardiális simaizom hypertrophia/hyperplasia, amely a fibroblasztokra is hat, így fibrózist is generál. Fokozódik továbbá a szabadgyök-aktivitás, ezáltal az endothelkárosodás, és így gyorsulnak az ateroszklerotikus folyamatok is (7).

Az angiotenzin II receptorainak jelentősége és a szelektivitás

Az ang II fő hatóhelye az angiotenzin II 1-es (AT1-) receptor. Főbb hatásai: nátrium- és vízretenció, artériás vazokonstrikció, vaszkuláris simaizomsejt hyperplasia/hypertrophia (az ér nagysága szerint), fibroblasztstimuláció következményes fibrózissal, pozitív inotropia és chronotropia stimulálása, PAI1- és szuperoxid-képződés, az endothelintermelés fokozása, a renintermelés szuppressziója, az inzulinrezisztencia fokozása, a szimpatikus idegrendszeri hatások stimulálása (8). Az AT2-receptor aminosav-szekvenciája mintegy 34%-ban homológ az AT1-receptoréval. Inkább „jótékony” hatásokat tulajdonítanak neki, mint az antiproliferatív aktivitás, az antihipertrófiás képesség, a regeneráció segítése, a kedvező irányú apoptózisaktivitás, a vazodilatáció. A fejlődő és növekvő szervezetekben, a regenerálódó szövetekben nagyobb denzitásban mutatható ki. Az AT1-receptorok blokkolása megnöveli az AT2-receptor ang II koncentrációját, ezzel is fokozva a kedvező hatásokat. AT3-receptorok hatását is feltételezik, azonban külön génjének létezése még nem bizonyított (9). Az AT4-receptort az ang IV peptid nagy affinitású membránkötő helyeként azonosították, fiziológiai jelentősége nem tisztázott (10).

Különbségek az ARB-k között – Az AT1-receptor-szelektivitás jelentősége

Az AT1-receptorok blokkolása kedvező terápiás hatású, amelynek eredményeként a CV morbiditás és mortalitás csökkent. Ezek a blokkolószerke az ARB-k, amelyekből nyolc – azilsartan, eprosartan, candesartan, irbesartan, losartan, telmisartan, olmesartan és valsartan – áll rendelkezésre klinikai használatra. A családképző tulajdonságukon túl azonban jól látható hatékonysági különbségek vannak egyes képviselőik között. Ezek közül a legfontosabb az AT1-receptor iránti szelektivitásuk mértéke. Azoktól a szerektől várhatunk igazán kedvező hatást, amelyek erősen és megbízhatóan kötődnek az AT1-receptorokhoz, ugyanakkor nem blokkolják az AT2-receptorokat, hiszen az ezekre

áttevéődő fokozott ang II koncentráció kifejezettebb kedvező hatásokat generál. Nem könnyű közvetlen összehasonlító vizsgálatokat találni – különösen nem a szelektivitás vonatkozásában –, aminek legfőbb oka az összevetésre alkalmas paraméterek nehéz meghatározhatósága. Affinitás tekintetében egyes szerenkénti adatok állnak rendelkezésre. A losartan AT1-receptor iránti affinitása kb. 1000-szeres az AT2-receptorhoz képest, telmisartannál ez az érték 3000-szeres, irbesartan esetén >8500, candesartannál 10 000-szeres. A legnagyobb affinitási értékkel a valsartan rendelkezik, amely 30 000, azaz ennyiszer erőteljesebben kötődik az AT1-receptorhoz, mint az AT2-receptorhoz (11). Disszociációs rátában is eltérnek a szerek, azonban ezek összehasonlításakor figyelembe kell venni, hogy a mérések különböző szövetekben történtek (12), így izolált patkányarteriolákban ez az érték valsartan és a candesartan esetében egyaránt kb. 60 perc, míg losartannál mindössze 2,5 perc (13). Fontos látnunk, hogy a nagyfokú szelektivitás nem feltétlenül az AT1-receptor iránti nagy affinitást jelenti, hanem az AT1- és AT2-receptorok iránti affinitás különbségére vonatkozik. Azon túlmenően, hogy az ARB nem blokkolja az AT2-receptort, további AT2-receptor-stimuláció történik az ún. jinyang effektus által is (14). Ez azt jelenti, hogy minél kifejezettebb az AT1-receptor blokkolása, annál nagyobb mértékben aktivizálódik a lokális – szöveti – ang II termelés, amely további AT2-receptor-stimulációt okoz (15). Azonos AT1-receptor-affinitás mellett annak az ARB-nek lesz nagyobb az AT2-receptor-stimuláló hatása, amelynek nagyobb a szelektivitása. A szelektivitásra legpontosabban következtetni a vese intersticiális folyadékjában a cGMP koncentrációjából lehet, amely közvetlenül mérhető, és képződése az AT2-receptor aktivitásával arányos (20). A valsartan ötször nagyobb cGMP-növekedést generált a vese intersticiális folyadékjában, mint a losartan, és ez 8 órán át – azaz a vizsgálat teljes idejében – észlelhető volt, jelezve, hogy a valsartannak nagyobb az affinitása és a szelektivitása az AT1-receptorral szemben, mint a losartannak, és a hatástartama is szignifikánsan hosszabb. A losartan egyáltalán nem emelte meg a cGMP-szintet. A vérnyomást mindkét szert azonos mértékben csökkentette, jelezve, hogy ez a cGMP-re gyakorolt hatás attól független (16).

Az AT1-receptor iránti szelektivitás jelentősége a klinikumban

Az endotheldiszfunkció elsődlegesen az artériák, de általában is az érrendszer bármely szintjén az erek lumenális felszínének károsodása révén meghatározó fontosságú az ateroszklerózis és a magas vérnyomás betegség progressziójában. Ismert, hogy az ilyenkor fokozottan képződő endothelin az egyik legerősebb fiziológiai vazokonstriktor vegyület. Az AT1-receptorok

hatékony blokkolása által az AT2-receptorok aktiválódása viszont vazodilatátor hatású bradykinin és nitrogén-monoxid felszabadulásához vezet, amely kompenzálni képes ezt a vazokonstriktort. Az AT2-receptorok további kedvező hatása az antiateroszklerotikus aktivitás, amellyel képesek ellensúlyozni a monocyták érfa behatolását és az ehhez kapcsolódó thrombocytáaggregációt is, amelyhez remodellingellenes hatás is társul (17, 18). A valsartanról ismert erős szelektivitása. Ennek egyik kísérleti példája, hogy ateroszklerotikus nyúlmodellben alkalmazva kimutatható az aorta endotelkárosodásának szignifikáns mérséklődése és az érlumen tágulása (19). A klinikumban a VAST- (Valsartan/HCTZ versus Amlodipine in STage II hypertensive patients with additional cardiovascular risk factors) vizsgálat 1088 moderált HT-val élő és/vagy CV rizikófaktorral vagy kísérő állapottal rendelkező beteget 24 hónapig követve bizonyította, hogy 160 mg valsartan + 25 mg hidroklorotiazid – szemben a 10 mg amlodipin-monorapiával – nemcsak a vérnyomást csökkentette hatékonyabban, hanem kimutatható volt a hs-C-reaktív protein, az interleukin-6 és a szöveti plazminogén aktivátor (PAI-1) szintjének csökkenése is (20), amelyek az ateroszklerózis progressziójában játszanak fontos szerepet.

A vese glomerulusainak afferens arteriolákban az AT2-receptorok, míg az efferens arteriolákban az AT1-receptorok vannak túlsúlyban, így az ARB-terápia nettó hatása a veseperfüzió csökkenése által okozott alacsonyabb GFR kompenzálása lesz a kedvező intraglomeruláris nyomáscsökkenés mellett (21), tehát az ARB-k – szemben az ACEI-vel – nem csökkentik a GFR-t. A VALUE-vizsgálat alcsoportelemzése (VALUE-NOD) az újonnan kialakuló diabétesz vonatkozásában is valsartankezeléssel 23%-os kockázatcsökkentést állapított meg az amlodipinterapiával összevetve (22). A NAVIGATOR-vizsgálat 9306 IGT-s, CV rizikófaktorral vagy betegséggel élő beteg 5 éves utánkövetésével bizonyította, hogy a valsartankezelés 14%-kal csökkentette a T2DM incidenciáját (23). *Wheeldon és Viberti* a 24 hetes, 80 mg valsartannal végzett kezelés vizelet-albumin kiválasztási arányra gyakorolt hatását hasonlították össze 5 mg amlodipinével (n=332). A valsartanra az albumin-kreatinin arány 44%-kal csökkent, és 29,9% került normál tartományba, míg az amlodipin ágon ez –8%, illetve 14,5% volt (p=0,001) (24).

A szívben is kulcsfontosságú a remodelling ellensúlyozása. *Wu és munkatársai* állatkísérletes modellben kimutatták, hogy valsartan adása csökkenti a nyomás által kiváltott szívizom-remodelláció okozta károsodást, valamint a perivaszkuláris fibrózist is, nemcsak az AT1-receptorok blokkolásával, hanem az AT2-receptorok stimulálásával is (25). A valsartan kedvező hatásához emellett hozzájárul, hogy hatékonyan blokkolja a béta-arrestin-1 és a béta-arrestin-2 G-fehérje-független jelátviteli utakat is, ami különösen posztinfarktusos szívéltelenségben előnyös (26). Ezt támogatta a

VALIANT- (VALsartan In Acute myocardial infarction) vizsgálat (n=14 703) eredménye is, amely ACEI-ekvivalens volt (27). A VAL-PREST- (Valsartan for prevention of restenosis after stenting) vizsgálatban a valsartan alkalmazása 19,2%-kal csökkentette a placebohoz képest az in-stent restenosisok előfordulását (28).

A kognitív funkciók megőrzésében alapfeltétel a vérnyomás normalizálása, azonban ezen túlmutatóan az egyes antihipertenzív csoportok között különbség észlelhető. *Wang és munkatársai* egérmodellen vizsgálták hét szer béta-amiloid-akkumulációt csökkentő hatását: propranolol, carvedilol, valsartan, losartan, nicardipin, amilorid és hydralazin. Ezek közül a leghatékonyabbnak a valsartan bizonyult. Hipotézisük szerint ezt a térbeli emlékezet zavarában szerepet játszó béta-amiloid-akkumulációjának szignifikáns csökkentése magyarázza (29). *Yang és munkatársai* egy másik állatkísérletes modellben a valsartan tanulási képességre és memóriára kifejtett jótékony hatását is igazolták (30). *Fogari és munkatársai* a valsartan megjegyző és felidéző emlékezésre gyakorolt pozitív hatásáról számoltak be az enalaprillal történt összehasonlításban (31).

Összefoglalás

A CV kontinuum bármely stádiumában megbízható terápiás lehetőség a RAAS-gátlás, és ennek hatékony eszköze az ARB alkalmazása. Klinikai tulajdonságaik tekintetében e szerek nem egyformák, és szerkezeti eltéréseik különböző farmakokinetikai és farmakodinámiai jellemzőkben manifesztálódnak. Lényeges különbségképző tulajdonságuk az AT1-receptorok iránti szelektivitás eltérő mértéke, amely minél nagyobb, annál inkább tevődik át az ang II hatása az AT2-receptorokra, amelyek aktiválódásának számos kedvező hatása ismeretes, és ezeknek komoly klinikai konzekvenciái is vannak. Az egyik legjobb szelektivitási jellemzővel rendelkező szer a valsartan. E tulajdonsága fontos tényezője az endothelrendszer, a vasculatura, a szív, a vesék, az idegrendszer, a vérnyomáscsökkentés, a kognitív funkciók vonatkozásban észlelhető kedvező és megbízható klinikai hatásainak. Alkalmazásával további CV benefit remélhető, amely támogatja a CV morbiditást és mortalitást csökkentő hatását.

Irodalom

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>
2. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: A workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991; 121(4): 1244–1263. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(91\)90694-D](https://doi.org/10.1016/0002-8703(91)90694-D)
3. Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet* 2004; 364(9438): 937–952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)
4. Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the devel-

- opment of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2002; 89(2): 3–9. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(01\)02321-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(01)02321-9)
5. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: A workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991; 121(4): 1244–1263. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(91\)90694-D](https://doi.org/10.1016/0002-8703(91)90694-D)
6. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(3): 569–582. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00630-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00630-0)
7. Dell'Italia LJ. Translational Success Stories: Angiotensin Receptor 1 Antagonists in Heart Failure. *Circ Res* 2011; 109(4): 437–452.
8. Karnik SS, Unal H, Kemp JR, Tirupula KC, Eguchi S, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIX. Angiotensin Receptors: Interpreters of Pathophysiological Angiotensinergic Stimuli. *Pharmacol Rev* 2015; 67: 754–819.
9. Adachi Y, Saito Y, Kishimoto I, Harada M, Kuwahara K, et al. Angiotensin II type 2 receptor deficiency exacerbates heart failure and reduces survival after acute myocardial infarction in mice. *Circulation* 2003; 107: 2406–2408.
10. Harding JW, Cook VI, Miller-Wing AV, Hanesworth JM, Sardinia MF, et al. Identification of an AII(3–8) (AIV) binding site in guinea pig hippocampus. *Brain Res* 1992; 583: 340–343.
11. Waldmeier F, Flesch G, Muller P, Winkler T, Kriemler HP, Buhlmayer P, de Gasparo M. Pharmacokinetics, disposition and biotransformation of (14C)-radiolabelled valsartan in healthy male volunteers after a single oral dose. *Xenobiotica* 1997; 27: 59–71.
12. Johnston CI, Risvanis J. Preclinical pharmacology of angiotensin II receptor antagonists: update and outstanding issues. *Am J Hypertens* 1997; 10(Suppl): 306S–310S.
13. Morsing P, Adler G, Brandt-Eliasson U, Karp L, Ohlson K, Renberg L et al. Mechanistic differences of various AT1-receptor blockers in isolated vessels of different origin. *Hypertension* 1999; 33: 1406–1413.
14. Barber MN, Sampey DB, Widdop RE. AT(2) receptor stimulation enhances antihypertensive effect of AT(1) receptor antagonist in hypertensive rats. *Hypertension* 1999; 34: 1112–1116.
15. Siragy HM, De Gasparo M, Carey RM. Angiotensin type 2 receptor mediates valsartan-induced hypotension in conscious rats. *Hypertension* 2000; 35: 1074–1077.
16. Siragy H, El-Kersh M, De Gasparo M, Webb R, Carey R. Differential effects of valsartan and losartan on renal interstitial fluid cGMP. *J Hypertens* 2002; 20: 1157–1163.
17. Stoll M, Steckelings UM, Paul M, Bottari SP, Metzger R, Unger T. The angiotensin AT2-receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. *J Clin Invest* 1995; 95: 651–657.
18. Booz GW, Baker KM. Role of type 1 and type 2 angiotensin receptors in angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 635–640.
19. De las Heras N, Aragoncillo P, Maeso R, Vazquez-Perez S, Navarro Cid J, DeGasparo M, et al. AT(1) receptor antagonism reduces endothelial dysfunction and intimal thickening in atherosclerotic rabbits. *Hypertension* 1999; 34: 969–975.
20. Ruilope LM, Malacco E, Khder Y, Kandra A, Bönner G, Heintz D. Efficacy and tolerability of combination therapy with valsartan plus hydrochlorothiazide compared with amlodipine monotherapy in hypertensive patients with other cardiovascular risk factors: the VAST study. *Clin Ther* 2005; 27(5): 578–587. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2005.05.006>
21. Zitnay C, Siragy HM. Action of angiotensin receptor subtypes on the renal tubules and vasculature: implications for volume homeostasis and atherosclerosis. *Miner Electrolyte Metab* 1998; 24: 362–370.
22. Julius S, Weber MA, Kjeldsen SE, et al. The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) trial: outcomes in patients receiving monotherapy. *Hypertension* 2006; 48(3): 385–391. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000236119.96301.f2>
23. Scheen AJ. NAVIGATOR: A trial of prevention of cardiovascular complications and type 2 diabetes with valsartan and/or nateglinide. *Rev Med Liege* 2010; 65(4): 217–223.
24. Viberti G, Wheeldon NM, MicroAlbuminuria Reduction With Valsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106(6): 672–678. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000024416.33113.0a>
25. Wu L, Iwai M, Nakagami H, et al. Effect of angiotensin II type 1 receptor blockade on cardiac remodeling in angiotensin II type 2 receptor null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(1): 49–54. <https://doi.org/10.1161/hq0102.102277>
26. Lymperopoulos A, Sturchler E, Bathgate-Siryk A, et al. Different potencies of angiotensin receptor blockers at suppressing adrenal β -Arrestin1-dependent post-myocardial infarction hyperaldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(25): 2805–2806. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.070>
27. Pfeffer MA, McMurray J, Leizorovicz A, et al. Valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT): rationale and design. *Am Heart J* 2000; 140(5): 727–750. <https://doi.org/10.1067/mhj.2000.108832>
28. Peters S, Götting B, Trümmel M, Rust H, Brattström A. Valsartan for prevention of restenosis after stenting of type B2/C lesions: the VAL-PREST trial. *J Invasive Cardiol* 2001; 13(2): 93–97.
29. Wang J, Ho L, Chen L, et al. Valsartan lowers brain beta-amyloid protein levels and improves spatial learning in a mouse model of Alzheimer disease. *J Clin Invest* 2007; 117(11): 3393–3402. <https://doi.org/10.1172/JCI31547>
30. Yang WN, Hu XD, Han H, et al. The effects of valsartan on cognitive deficits induced by aluminum trichloride and d-galactose in mice. *Neurol Res* 2014; 36(7): 651–658. <https://doi.org/10.1179/1743132813Y.0000000295>
31. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59(12): 863–868. <https://doi.org/10.1007/s00228-003-0717-9>

Első kézből Atlantából

Dr. Kiss Róbert Gábor professzor beszámolója az ACC kongresszusáról

Április elején, Atlantában rendezte meg idei kongresszusát az idén 75 éves jubileumát ünneplő American College of Cardiology, az ACC, amely egyébként 1957-ben tartotta meg első összejövetelét. Az idei rendezvényen magyar kollégák is részt vettek, akik közül *dr. Kiss Róbert Gábor professzor*, az Észak-pesti Centrumkórház – Honvédkórház főorvosa egy videóüzenetben foglalta össze a kongresszuson elhangzottak közül az általa legérdekesebbnek, legizgalmasabbnak tartott témákat, újdonságokat.



Az American College of Cardiology, az ACC már a második kardiológiai társaság Amerikában, megalapítására az American Heart Association (AHA) létrejötte után került sor – kezdte beszámolóját az ACC bemutatásával *dr. Kiss Róbert Gábor professzor*. Már hagyomány, hogy az American College of Cardiology tavasz-

szal, az American Heart Association pedig ősszel rendezi meg éves összejövetelét. Az ACC kongresszusain általában nagyon sok tudományos újdonságról hallhatunk, és ez az idén sem maradt el. Noha nagy bejelentések nem történtek, sok érdekes dolog hangzott el a program nagy és érdemi részét kitevő előadásokon, prezentációkon.

Eredmények és kudarcok a közelmúlt vizsgálataiban

Talán a legjobban azokat a vizsgálatokat várja az ember, amelyekben ő maga is szerepelt – utalt *dr. Kiss Róbert Gábor professzor* arra az Empact-MI-vizsgálatra, amelyben magyar kardiológus kollégák – többek között *Kiss Róbert Gábor professzor* maga is – közreműködtek. A nagyszámú beteget bevonó vizsgálatba olyan akut infarktuson átesett páciensek kerülhettek be, akiknek a balkamra-funkciója némileg csökkent volt, és/vagy szívelégtelenségre utaló tüneteket mutattak. Ezeket a betegeket randomizált módon vagy empagliflozinnal, vagy placebóval kezelték, és figyelték a szívelégtelenség későbbi előfordulását vagy lefolyását. Az elsődleges végpont valójában nem volt szignifikáns, ha azonban összeszedték azokat a szívelégtelenség-eseményeket, amelyek között nemcsak a hospitalizáció, hanem az ambulanter szívelégtelenség-ellátás is szerepelt, akkor az eredmények szerint már megérté az empagliflozint adni az infarktuson átesett betegeknek, akik potenciálisan később szívelégtelenek lehet-

tek. A vizsgálat egyébként a COVID-19-járvány ideje alatt zajlott, amikor is a betegek nem szívesen feküdtek be panaszukkal kórházba, és inkább csak az ambulanter ellátást vették igénybe. Az empagliflozin-kezelés eredményességét az is bizonyítja, hogy a gyógyszeres terápiában a placeboágon lévő betegek esetében sokkal többször vezették be az utánkövetés során az ARNI-vagy a mineralokortikoidreceptor-antagonista (MRA-) kezelést, tehát ezen betegek körében sokkal többször kellett megküzdeni a szívelégtelenséggel. Ezek persze indirekt adatok, nem biztos, hogy ezért majd az infarktuson átesett betegeknek SGLT2-gátlót fogunk adni, de közelebb kerültünk ahhoz, hogy mégis kiknek lehet megfelelő ez a terápia az infarktus után kialakuló szívelégtelenségben – fogalmazta meg véleményét *dr. Kiss Róbert Gábor professzor* az Empact-MI-vizsgálatról.

Nagyon izgalmas vizsgálat volt a pitvari sövénybe épített mesterséges sönt szívelégtelenségben: az eljárásban egy öt milliméter átmérőjű lyukat ütnek a fossa ovalén, a nyílást pedig egy kis eszköz tartja nyitva. A módszert a szívelégtelenségben szenvedők teljes spektrumában alkalmazták. A vizsgálat elsődleges végpontja teljesen negatív volt, ugyanakkor – és ez *Kiss Róbert Gábor professzor* véleménye szerint a kongresszus talán legizgalmasabb híre volt – amikor az eljárásba bevont betegeket szétbontották aszerint, hogy 40 százalékalatti vagy fölötti ejekciós frakciójú szívelégtelenségük volt, kiderült, hogy a 40 százalékalatti ejekciós frakciójú szívelégtelenek számára kifejezett, szignifikáns előnyt hozott a sönt. Ami azonban talán még ennél is drámaibb eredmény, hogy a 40 százalékalatti ejekciós frakcióval rendelkező betegek esetében a sönt kifejezetten előnytelennek bizonyult; a halálozás a háromszorosára emelkedett a söntbeültetés után.

Ez azt jelenti, hogy még mindig nem tudunk eleget a szívelégtelenségről – véli *Kiss Róbert Gábor professzor*. A HFpEF-ben kell a töltés; ha nincs töltés, akkor lehet, hogy nincs panasz, de a beteg állapota romlik. Ha van töltés, akkor sokkal több a panasz, a tünetek

kifejezettebbek, de a prognózis talán jobb. Érdekes módon a betegekkel kitöltetett, az állapotukra vonatkozó kérdőív semmiben sem mutatott különbséget a HFrEF- és a HFpEF-csoport között. *Gregg Stone*, a Mount Sinai Hospital professzora meg is jegyezte, hogy talán ezeknek a kérdőíveknek nincs túl sok értelmük.

A magyar részvétellel is zajló vizsgálatok közül végül az AEGIS II. studyt említették. A vizsgálat során humán eredetű HDL-építőköveket juttattak be a betegekbe az akut miokardiális infarktust követő időszakban, és figyelték a kimenetelt. Az elsődleges végpont negatív volt, viszont érdekes módon akiknek az LDL-koleszterinjük magas volt a vizsgálatba való felvételkor, azoknál a betegeknél a terápia remekül működött, a kimenetelt javította. A körülbelül 2,1 mmol/l alatti LDL-koleszterin-szinttel rendelkezők esetében azonban egyáltalán nem működött a kezelés. Egy másik nagyon érdekes megfigyelése is volt ennek a vizsgálatnak: kiderült, hogy ez a bizonyos HDL-összetevő ritkította a stent-trombózis előfordulását, de valószínűleg ez a megállapítás sem lesz a guideline-ok része – tette hozzá *dr. Kiss Róbert Gábor* professzor.

Új éra a terápiák területén

Számos olyan előadás hangzott el, amelyekben különleges, új terápiákat, eljárásokat mutattak be. Ezek között számos olyat találhatunk, amelyek képesek a krónikus betegségeket hathavonta adott injekcióval eredményesen kezelni. A hipertónia kezelésére tesztelték pl. egy olyan, small interfering RNA típusú hatóanyagot, amely félévente adva az angiotenzinogén szintézisének gátlásával képes volt a vérnyomás csökkentésére. Értelemszerűen azoknál, akik ARB-szert szedtek, ez a hatás sokkal kisebb volt, de az új szer ebben a csoportban is tudta tovább csökkenteni a vérnyomást, még az olmezartánt teljes adagban alkalmazó betegek körében is. Van tehát egy olyan terápiás lehetőségünk, amelyet hathavonta beadva esetleg nem lesz szükség a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek mindennapi bevételére.

Ugyanilyen lehetőség jelent meg tulajdonképpen az LDL-koleszterin-szintet csökkentő inklizirán és egyéb PCSK9-gátlók vonatkozásában is. Az inklizirán gyártója most egy új, úgynevezett harmadik generációs terméket mutatott be: A parenterálisan alkalmazandó készítmény nem a PCSK9-molekula szintézisét, hanem magát a molekulát képes gátolni. Ezek mellett számos egyéb, injekciós készítmény áll kipróbálás alatt, mint pl. az Lpa-t csökkentő szer.

Több tanulmányt bemutatnak a trigliceridszint csökkentésével kapcsolatosan is. Az igazság az, hogy a magas trigliceridről eddig csak annyit tudtunk, hogy az ateroszklerózis és a pancreatitis szempontjából is veszélyes. Ugyanakkor a magas trigliceridszintekkel eddig nem igazán tudtunk mit kezdeni. Most viszont két olyan anyagot is bemutatnak, amelyek képesek a magas tri-

gliceridszintet drasztikusan csökkenteni. Az egyik az olezarsen, amely egy antiszensz oligonukleotid, a másik pedig egy siRNA-alapú kezelés, amelyik az Apo C-III szintézisét gátolja. Ez a szer nemcsak a triglicerid szintjét csökkentette erőteljesen, hanem nagyon hatékonyan emelte a HDL-koleszterin szintjét. Ez utóbbira a készítmény kifejlesztői maguk sem számítottak.

Elérkeztünk tehát egy olyan érába, ahol már nem bízunk a betegekben, hogy a tablettáinkat beveszik, hanem egyszerűen beinjektálunk olyan gyógyszereket, amelyek azután hat vagy három hónapon át működnek, és amelyek segítségével az életveszélyes rizikótényezőket ki tudjuk küszöbölni. Vagyis a betegek közreműködésére az edukáció reménytelensége miatt egyre kevésbé számít a medicina.

A betegek ösztönzésének új gyakorlata

A fenti vélekedést erősítette két további tanulmány is. Az egyik arra irányult, hogy vajon milyen módszerekkel lehet rávenni a betegeket arra, hogy többet mozogjanak. A résztvevőknek olyan játékot kellett játszaniuk, amelyben gyalogolniuk és mozogniuk kellett; aktivitásukat okoseszközökkel mérték. Volt olyan csoport, amelyben azok, akik teljesítették a kitűzött mozgásmennyiséget, pénzjutalomban részesültek. A pénzt is kapó csoportban azonban azoktól, akik nem teljesítettek, levontak bizonyos összeget.

Ezt tovább tetézte még egy kardiovaszkuláris rehabilitációval foglalkozó szakember, aki azt vizsgálta, hogy vajon hogyan lehet a major kardiovaszkuláris eseményen, infarktuson, bypassműtéten átesett, kardiovaszkuláris rehabilitációra szoruló, de rossz anyagi körülmények között élő betegeket rávenni arra, hogy részt vegyenek a rehabilitációs foglalkozásokon. A vizsgálatban minden, egy foglalkozáson megjelent betegnek a számlájára pénzt utaltak, amikor pedig nem jelent meg, levontak a számláról egy bizonyos összeget. A szakember elmondása szerint ezzel a módszerrel rá lehetett venni ezeket a nem edukált embereket is, hogy részt vegyenek a rehabilitációban. Azok a betegek, akik sikeresen teljesítették a rehabilitációt, 670 dollárt kerestek átlagosan. Tudjuk, hogy e tekintetben Magyarországon sem jó a helyzet: az infarktusos betegeknek csak 23 százaléka hajlandó a rehabilitációban részt venni.

Mint azt *dr. Kiss Róbert Gábor* professzor megjegyezte, számára csalódást jelentettek ezek az üzenetek. Az, hogy pénzzel jutalmazzuk a beteg saját egészségéért való tevékenységét, azt jelenti, hogy feladtuk a betegeink partnerként való kezelését. Még nem látható, hogy hova vezet az, ha nem tekintjük mentális partnernek a beteget, de úgy néz ki, hogy itt Amerikában csak ez működik. Mindenesetre abbéli reményét fejezte ki, hogy Európára egyelőre nem fog áttérjedni ez a gyakorlat.

Vágvölgyi Ágnes

Hogyan kezeljük a hipertóniás betegeinket 2024-ben? Milyen útmutatást adnak az aktuális irányelvek?

Az elmúlt év végén publikálták a magas vérnyomás betegség kezelésre vonatkozó ESH-irányelvet, amely bár hozott számos újdonságot, elsősorban a korábbi, 2018-as ajánlás útmutatásait erősítette meg. *Dr. Simon Attilát*, a Balatonfüredi Állami Szívkórház megbízott igazgatóját az aktuális irányelvben foglalt terápiás algoritmusokról, iránymutatásokról kérdeztük.

2023-ban jelent meg a legújabb európai irányelv, amely drámai változásokat ugyan nem hozott, de bizonyos diagnosztikus és terápiás célokat pontosított a magas vérnyomás betegséget illetően. Melyek ezek?



Nehéz lenne minden változást felsorolni, amelyet e területen a 2023 évi ESH-ajánláshoz. Ezért kicsit szubjektíven csak néhány elemet emelnék ki.

A magas vérnyomás diagnosztizálásában és klasszifikációjában, bár az alap változatlanul a megfelelő körülmények között és valid eszközökkel végzett rendelői vérnyomásmérés,

egyre nagyobb szerep jut a rendelőn kívüli vérnyomásmérésnek, mind az ABPM-nek, mind a HBPM-nek. Csak ezek segítségével ismerhetjük fel a maszkírozott hipertóniát, vagy kategorizálható a helyzet fehérvérnyomás-hipertóniáként. Az eszközök a betegek korrektebb rizikóbeosztását is szolgálják.

A másik változás, amelyet kiemelnék, hogy az ESH-ajánlás alkalmazkodott a 2021-ben megjelent prevenciósi irányelvhez, és a SCORE-alapú rizikóelemzésről áttért a SCORE2/SCORE2-OP alkalmazására. Ebben az új beosztásban életkori csoportokban eltér a nagyon magas – magas – alacsony-közepes rizikó kategóriák esetén a 10 éves fatális és nem fatális CV eseményekre vonatkozó százalékos valószínűség értéke a korábban megszokottól (fiatalabbakban lefelé, idősebbekben felfelé). Az irányelv ezt ötvözi a korábban használt, vérnyomásstádiumokra vonatkozó beosztással. A változások miatt javaslom mindenkinek a kezelt, vagy magas-normális vérnyomású betegek terápiájának újragondolását.

Harmadrészt az utóbbi idők néhány vizsgálata alapján az irányelv változtat az 1. fokozatú hipertóniás betegek kezelési stratégiáján. Ha körükben HMOD vagy CVD nem volt

jelen, korábban az életmódi változások hatástalansága esetén jött csak szóba gyógyszeres kezelés. Az új irányelv e betegek között is azonnali gyógyszeres kezelést javasol, ha a vérnyomás $\geq 150/95$ Hgmm.

Végül hangsúlyosabban kerül elő a vérnyomástartományok kijelölése; ne csak a célok elérésére törekedjünk (csökkentsük a vérnyomást a küszöb alá), hanem kerüljük el az indokolatlanul alacsony vérnyomásértékek elérését.

Elsőként a 2018-as közös ESH/ESC, majd az ezt követő hazai és számos nemzetközi irányelv fogalmazta meg a kis dózisu, kettős fix kombinációval való terápiaindítás preferálását már 1. fokozatú hipertónia esetén is. Ezt erősítette meg a legutóbbi 2023-as ESH-ajánlás is. Miért előnyös ez a terápiás lehetőség?

Mert bizonyítottan hatásos. Egyike azon fontos stratégiai döntéseknek, amelyek a vérnyomás jobb kontrollját célozzák elérni. És ezen a területen még sok munka áll előttünk...

A kombinációs kezelés egyik előnye, hogy még dózisemelés nélkül általában csekély további terápiás eredményt érünk el, a mellékhatások aránytalanul nőnek. Több vizsgálat igazolta, hogy a kombinációs kezeléssel kezdett terápia rövid távon is eredményesebben csökkenti a CV kockázatot, mint a monoterápiával kezdett kezelés. Így reális választás lehet egy, a monoterápiában alkalmazottnál kisebb dózisban adott ACE-gátló/kalciumcsatorna-blokkoló fix kombináció első fokozatú hipertóniában kezdő terápiaként (pl. perindopril 3,5 mg + amlodipin 2,5 mg). Metaanalízis igazolta a nemkívánatos CV események arányának csökkenését kettős kombinációk alkalmazásakor a monoterápiához képest. Persze az is igaz, hogy két hatóanyag (bár kisebb dózisban) több enyhe mellékhatást okoz, mint egy hatóanyag. A célértéket előbb éri el azok, akiknél a terápia kombinációs kezelés formájában indul, az idővesztés pedig pedig emeli a CV események esélyét. Végül még egy hang-

súlyos kitétel; fix kombinációkról beszélünk. Az irányelvek következetesen törekszenek az egytablettás kezelés általános alkalmazására, aminek háttérében a betegek együttműködésének megnyerése áll. E nélkül nincs terápiás siker, míg (ahogy ezt számos terápiás területen láthatjuk) jobb adherenciával jobb eredmények érhetők el.

Számos irányelv (pl. MHT, ISH, ADA) különbséget tesz a kombinációs terápia diuretikus komponensét illetően. Miért a tiazidszerű diuretikumok (pl. indapamid) a preferált csoport a hagyományos tiazidokkal szemben?

Nyilván nagyon sok szempont vezet egy terápiás algoritmus kialakításához, amelyben jelen van a gyógyszerek komplex farmakológiai hatása, vérnyomást csökkentő képessége, járulékos hatásai, RCT-kben elért eredményessége, elérhetősége, ára, (fix) kombinációs lehetőségei. A diuretikumok az összes releváns hipertóniaajánlásban a kezelés alapvető elemei, számos társbetegségben különösen indokolt a használatuk. Mégis érdemes különbséget tenni az egyes hatóanyagok között. A hazánkban leggyakrabban használt tiazid (hydrochlorothiazid) és tiazidszerű diuretikum (indapamid) összehasonlításakor én az indapamid elnyújtottabb hatástartamát, így egyenletesebb és jelentősebb vérnyomáscsökkentő hatását, a direkt vazodilatációt és a neutrális anyagcsere hatását emelem ki. Az American Diabetes Association (ADA) 2024 évi irányelve a hosszú hatású és a kardiovaszkuláris eseményeket csökkentő evidenciákkal rendelkező tiazidszerű diuretikumokat preferálja.

Ha kettős kombinációval nem érjük el a vérnyomás-céltartományt, akkor az ajánlások is hangsúlyozzák a korai hármas fix kombinációra való váltást. Mi ennek a racionális alapja, mit érhetünk el ezzel?

Részben utalok arra, amit a kettős kombinációknál elmondtam. Számos vizsgálat, köztük több magyar közlemény is igazolja az alaptételt, kettős kombinációról hármas, fix kombinációra történő váltás javítja a vérnyomáscélt elérők arányát. A vizsgálatok metaanalízise is nagyon hasonló képet ad a monoterápia és a kombinációs terápia összehasonlításakor; a hármas kombinációk esetén csökken a CV végpontok esélye a kevésbé intenzív kezeléshez képest. Mégis, amint *Mancia professzor* egyik vizsgálata igazolja, hajlamosak vagyunk belefeledkezni a terápiánkba akkor is, ha a betegek jelentős részében nem kontrolláljuk a hipertóniát. Ha monoterápiával kezdünk, nem lépünk kettős kombinációra, ha kettős kombinációval kezdünk nem lépünk tovább. És persze, még egyszer: az egytablettás kezelés előnyeit nem szabad elfelejteni! Ma számos fix kombinációból választhatunk, amelyek lehetővé teszik az irányelveknek megfelelő algoritmus betartását. Persze könnyebben haladunk ezen az úton, ha a terápiát tudatosan építjük fel, és kezdettől úgy válasz-

tunk gyógyszert/gyógyszercsaládot (pl. perindoprilalapú fix kombinációs lehetőségek), hogy az bővíthető legyen, hiszen a betegek legalább harmadánál szükséges lesz a három hatóanyag együttes alkalmazása. Végül ne felejtjük el, hogy egy hármas kombináció nem csupán egy célt – vérnyomáscsökkentést – szolgáló készítményekből állhat, hanem a kardiovaszkuláris rizikó csökkentésére statinnal is bővíthető a korábban alkalmazott kettős kombináció. Különösen primer prevencióban profitálnak a betegek a korai globális rizikócsökkentésből.

Bár a béta-blokkolók a terápiás algoritmus bármely szintjén alkalmazható készítmények, a Magyar Hypertonia Regiszter (MHR) adatai alapján mégsem fordítunk kellő figyelmet a magas pulzusszámra. Mit tartunk szem előtt a terápiaválasztás során?

Míg a 2018-as ESC-irányelv szűkebbre szabta a béta-blokkolók helyét a magas vérnyomás kezelésében, addig az új ESH-irányelven ismét nyitás érezhető; a béta-blokkoló a kezelés bármely lépcsőjében bekerülhet a terápiába, ha okot látunk rá. Ez lehet „klasszikus ok”, pl. posztinfarktusos állapot, angina kezelése, az HFrEF alapterápiája, de béta-blokkolók felé fordulunk pitvarfibrilláció esetén frekvenciakontroll miatt, pajzsmirigy-túlműködésben, vagy terhességet tervező nők, illetve terhesek kezelésénél is. De lehet ilyen ok a magas pulzusszám is, hiszen ez panaszt okozhat, illetve megfigyeléses vizsgálatokon alapuló metaanalízis alapján minden 10/perc pulzusemelkedéssel 9%-kal nő az összhalálozás, 8%-kal a CV halálozás kockázata. Ezt összevetve az MHR adataival (több mint 4,8 millió adat), amelyben a mérések 86,6%-a 65/perc feletti pulzust igazolt, elgondolkodtat arról, hogy valóban szükségünk volt a béta-blokkolók irányába történő nyitásra. Ha a választás szempontjait kell elemezni, akkor a heterogén hatástani csoport tagjainak farmakológiájából kell kiindulnunk, előnyben kell részesítenünk a vazodilatátor szereket, illetve az anyagcsere szempontjából kedvezőbb béta-1-szelektív bisoprololt és az elnyújtott hatású metoprololt.

Számos esetben az A-B-C-D standard lehetőségek mellett más terápiás megoldásokhoz kell/érdemes nyúlnunk. Milyen esetekben javasolt a centrális típusú szerek (pl. rilmenidin) alkalmazása?

Az irányelvek általános útmutatást adnak a betegségek kezelésére. Ugyanakkor számos olyan szempont merülhet fel a kezeléskor, amelyet figyelembe kell venni. Ilyen körülmény lehet a metabolikus szindróma vagy cukorbetegség jelenléte, vagy a kifejezett szimpatikus túlsúly észlelése. Ilyenkor az alapterápia bővítésére megfontolandó a centrális hatású rilmenidin alkalmazása, mert anyagcsere-semleges, csökkenti a hyperinsulinaemiát és a szimpatikus tónust.

Koller Zsófia

Hogyan kell kezelnünk 2024-ben a krónikus koszorúér-betegek rizikófaktorait?

A Debreceni Kardiológiai Napok kiemelt témája volt a krónikus koszorúér-betegek rizikófaktorainak kezelése. Az Egis Gyógyszergyár Zrt. által támogatott szimpóziumon az előadók a leggyakoribb rizikófaktorokkal kapcsolatos diagnosztikus és terápiás teendőket tekintették át. A hipertónia vonatkozásában *Járai Zoltán professzor*, a koleszterincsökkentéssel kapcsolatban *Harangi Mariann professzor asszony*, a hyperurikaemia kapcsán pedig *Ábrahám György professzor* osztotta meg gondolatait a hallgatósággal. Az antitrombotikus kezelések gasztrointesztinális mellékhatásainak kivédésére irányuló gasztroprotekciónak szükségességére *Hersényi László professzor* hívta fel a figyelmet.

Hipertónia – Az irányelvek által preferált, ACE-gátló-alapú fix kombinációs kezelések szerepe

A hipertónia mint a krónikus koronáriszindróma (CCS) rizikófaktor



Járai Zoltán professzor a 2022-es, friss KSH-adatok bemutatásával kezdte az előadását, amely szerint Magyarországon a halálozás közel feléért az ateroszklerotikus betegségek tehetők felelőssé. Az Eurostat 2020. évi adatai szerint Magyarországon a halálozás kétszerese az Európai Unió átlagának, a 65 év alatti korosztályban pedig még rosszabb

az arány: két és félszeres. Számos országban a halálozás töredéke a magyarnak, például Franciaországban az ötöde. A CCS egyik legfontosabb rizikótényezője a hipertónia. A vaszkuláris védelem kulcsfontosságú tényező, az antitrombotikus terápia, a lipidkontroll és a glikémiás kontroll mellett a vérnyomáskontroll hazánkban azért is különösen fontos, mert Magyarország a hipertónia szempontjából a nagy prevalenciájú országok közé tartozik: az ECS felmérése szerint a korra standardizált prevalencia Magyarországon 30 százalék, amit hazai adatok is megerősítenek. *Járai professzor* idézte *Yusuf professzort*, aki szerint „A szív- és érrendszeri betegségek és halálozások többsége kisszámú, gyakori módosítható kockázati tényezőnek tulajdonítható [...] és az oktatásnak és az egészségügyi politikáknak azokra a kockázati tényezőkre kell összpontosítaniuk, amelyek világszerte a legnagyobb hatást gyakorolják a szív- és érrendszeri betegségek és halálozás megelőzésére”.

A hipertóniás ellátásáról szóló 2023. évi európai irányelv szerint, ha 80 év alatti felnőttek esetében a rendelői szisztolés érték meghaladja a 140, a diasztolés pedig a 90 Hgmm-t, akkor első osztályú, A evidenciaszintű ajánlással meg kell kezdeni a vérnyomáscsökkentő kezelést. A szisztolés célérték a fiatalabb korosztályban 120–130 Hgmm, 65 év felett 130–140 Hgmm, a diasztolés vérnyomás pedig legyen a 70–80 Hgmm közötti tartományban.

A Magyar Hypertonia Regiszterben a több mint 4,8 millió rendelői vérnyomásmérés 56%-ában az értékek a célérték felett voltak, és a betegek negyedében 2. és 3. fokozatú hipertóniát jeleztek (1. ábra).

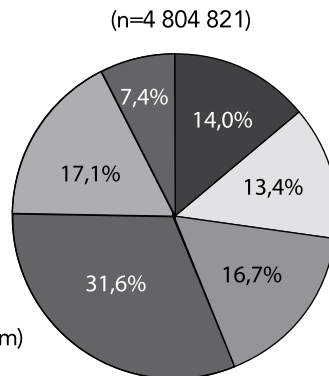
A hipertónia kezelésének kérdései koronáriabetegség esetén

Az európai irányelv szerint az öt major vérnyomáscsökkentő gyógyszer-csoport mindegyike alkalmas a hatékony vérnyomáscsökkentésre. Fontos, hogy rögtön kettős kombinációval kezdjünk, és ezt egytablettás fix kombinációban alkalmazzuk a megfelelő adherencia érdekében. Az öt major gyógyszer-csoport a RAAS-blokkoló ACE-gátlók, illetve ARB-k, a kalciumcsatorna-blokkolók, a béta-blokkolók, illetve a tiazid/tiazidszerű diuretikumok, az egyéb gyógyszer-csoportok másodvonalbeli szerekként értékelhetők. A koronáriabetegség szempontjából – az irányelv IA evidenciájú ajánlása szerint – valamennyi elsővonalbeli gyógyszer megfelelő prevenció hatással rendelkezik. Manifeszt koronáriabetegség esetén az európai hipertónia-irányelv algoritmusának kezdő lépéseként a kombináció egy ACE-gátlót kell hogy tartalmazzon béta-blokkolóval, ha lehetséges, egytablettás formában;

56% célérték felett!

Vérnyomás-kategóriák:

- **Optimális**
(<120/80 Hgmm)
- **Normális**
(120–129/80–84 Hgmm)
- **Emelkedett-normális**
(130–139/85–89 Hgmm)
- **1. fokozatú hipertónia**
(140–159/90–99 Hgmm)
- **2. fokozatú hipertónia**
(160–179/100–109 Hgmm)
- **3. fokozatú hipertónia**
(≥180/110 Hgmm)



1. ÁBRA. Magyar Hypertonia Regiszter: a vérnyomásértékek megoszlása 4 804 821 mérés alapján

ACE-gátló-intolerancia esetében jön szóba ARB. Ha ezzel nem tudjuk elérni a megfelelő vérnyomás-céltartományt, a következő készítmény választását az angina jelenléte határozza meg: anginázó betegnél a harmadik készítmény dihidropiridin típusú kalciumantagonista legyen, ha nincs anginája a betegnek, akkor kalciumantagonista mellett diuretikum is választható. A 2023-as európai irányelv újdonsága, hogy IA evidenciaszinttel javasolja CV, különösképpen koronáriabetegségben szenvedők esetében a gyógyszeres kezelés elindítását már 130 Hgmm-es szisztolés, illetve 80 Hgmm-es diasztolés értéknél. A 2019. évi, a krónikus koronária szindrómáról (CCS) kiadott irányelvben szintén javasolt az ACE-gátló (vagy intolerancia esetén ARB) társult szívelégtelenség, hipertónia, diabétesz vagy krónikus vesebetegség esetén (IA), illetve az ACE-gátló-kezelés IIa ajánlással megfontolandó minden CCS-betegnél.

A Magyar Hypertonia Regiszterből pulzusértékeket is nyerhetünk közel 5 millió mérés alapján. A mérések majdnem felénél a pulzusszám meghaladta a 80/perc értéket. Ezen magyar regiszteradatok is azt igazolják, hogy hipertóniás betegek között rendkívül gyakori az emelkedett szívfrekvencia, ami már növelheti a CV mortalitást.

A plakkregresszió maximalizálásának lehetősége fix kombinációval

Szinergista hatás a patomechanizmusban és a terápiában



Bevezetésként *Harangi Mariann professzor asszony* érdemesnek tartotta hangsúlyozni, hogy a hipertóniás betegek körében a hypercholesterinaemia és általában a dyslipidaemiák előfordulási gyakorisága igen nagy, ezért természetes gondolat, hogy a két eltérést együttesen kezeljük. Ha 1 mmol/literrel alacsonyabb LDL-koleszterin-szintet és egy 10 Hgmm-rel alacsonyabb szisztolés vérnyomást sikerül elérnünk, akkor egy igen jelentős, 78%-os CV kockázatcsökkenéssel kalkulálhatunk. Ha viszont csak az egyiket vagy a másikat kezeljük, akkor a haszon ennél jóval kisebb. A két gyógyszeres kezelés együttes hatása nemcsak additív, hanem szinergista, hiszen a dyslipidaemia és a hipertónia érelmeszesedésre kifejtett hatása számos ponton kapcsolódik: a dyslipidaemia kapcsán kialakul egy RAAS-aktiváció, amely elősegíti a hipertónia kialakulását, emellett mindkét kórképben jellemző az oxidatív stressz, a fokozott lipidperoxidáció, amely az endotheldiszfunkció, a gyulladásos folyamatok, illetve a károsodott vaszkuláris kontraktilitás kialakulásához vezet.

A statinok csökkentik a RAAS rendszer aktivációját: csökkentik az angiotenzin II szintézisét, az angiotenzinreceptorok expresszióját, valamint az aldosteronszintézist; csökken az oxidatív stressz, a gyulladás és az artériás vérnyomás. De fordítva is igaz: a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek közül leginkább az ACE-gátlók lassítják

az érelmeszesedés progresszióját, hiszen van hatásuk az LDL-C-oxidációra, a gyulladásra, az endotheldiszfunkcióra, a makrofágok habos sejtté való átalakulására. A statinok és az ACE-gátlók együttes adása mindenképpen szinergista hatású.

A 90-es évek végén lefolytatott vizsgálatok igazolták, hogy a statinok 2-4 Hgmm-rel képesek csökkenteni a szisztolés vérnyomást, részben a RAAS-aktiváció csökkentésén, részben a NO hozzáférhetőségének növelésén keresztül. Ez első látásra talán nem tűnik túl jelentősnek, de hosszú távon akár egy 10%-os stroke- és egy 7%-os kardiovaszkuláris mortalitáscsökkenést is eredményezhet. Ráadásul ez már kisebb dózisoknál is megfigyelhető, és nagyjából független a statin típusától – tette hozzá *Harangi professzor asszony*.

Ha már adjuk ezeket a gyógyszereket együttesen, akkor azt tegyük fix dózisú kombinált formában, hiszen tudjuk, hogy ez a beteg számára kisebb költséggel jár, kényelmesebb és hatékonyabb, kevesebb a gyógyszer-interakció, jobb lesz a gyógyszer tolerálhatósága, és kevesebb lesz a mellékhatás. Mind a rosuvastatin, mind az atorvastatin elérhető ACE-gátlóval, kalciumcsatorna-blokkolóval, akár diuretikummal kombináltan is, és régóta hozzáférhető a statin és az ezetimib fix kombináció is (2. ábra). Ezek a kombinációk szinte végtelen dózisvariációkban rendelkezésre állnak, árban igen kedvezőek és népszerűek a betegek körében.

Szinte minden hipertóniás beteg esetén érdemes megfontolni statin adását

A PAPA-CAD-vizsgálatban több mint 1000 hipertóniás, stabil koronáriás beteget kezeltek fix dózisú perindopril- és amlodipinkészítménnyel, majd ehhez hozzáadták az atorvastatint is, szintén fix dózisú formában. A hat hónapos követési periódus végén a célvérnyomást elérők aránya szignifikánsan nőtt, alátámasztva a statinok szinergista hatását, és természetesen a lipidszintek is kedvezően változtak. *Harangi professzor asszony* kiemelte a trigliceridszint csökkenését, amely megint csak aláhúzza a statinok széles körű alkalmazhatóságát. A vizsgálatban a leg hatékonyabbnak a perindopril, amlodipin és atorvastatin kombináció bizonyult.

A Debreceni Egyetemre látogató járóbetegek és az ott kezelt fekvőbetegek adatainak 20 évre visszamenő feldolgozása során a közel egymillió beteg majdnem egyharmadánál igazolódott hipertónia, és körükben a triglicerid, illetve az ApoB100 szintje szignifikánsan magasabb, míg a HDL-C- és az ApoA1-szint alacsonyabb volt. Érdekes módon az összkoleszterinszint és az LDL-koleszterin-szint néhány életkori csoportban alacsonyabbnak bizonyult. Erre kicsit büszkéek lehetünk – mondta *Harangi professzor asszony* –, hiszen ezt az magyarázza, hogy hipertóniás betegek esetén jóval nagyobb arányban rendelnek statinkészítményt a kollégák, de – főleg a fiatalabb korosztályokban – még mindig nem elegendő arányban, és növelni lehetne a dózist, illetve ezetimibbel lehetne kombinálni a statint.

Ami a statinok mellékhatásait és a statinintoleranciát illeti, *Harangi professzor asszony* felhívta a figyelmet arra, hogy mellékhatások kb. 6-7%-ban jelentkeznek, vagyis a betegek 93-94%-a akár évtizedeken keresztül panaszmentesen tud statint szedni. Jelentkezhetnek izomtünetek, megnövekedhet a kockázata újonnan kialakuló diabétesznek, de májelégtelenséggel, vesekárosodással, kognitív funkcióromlással, vérzéses stroke-kal, kataraktával vagy daganatképződéssel nem kell számolni a statinkezelés kapcsán.

Magas vérnyomás esetén az elérendő lipidcélértékek alacsonyok, hiszen a legtöbb hipertóniás beteg a közepes vagy nagy CV kockázati csoportba tartozik. A statinok említett kedvező hatásai miatt szinte minden hipertóniás beteg esetén érdemes megfontolni a statin adását, és ha ezt tesszük, akkor ezt fix dózisú kombinált kezelés formájában tegyük, ACE-gátló vagy kalciumcsatorna-blokkoló mellé adva – fogalmazta meg üzenetét *Harangi professzor asszony*.

Hogyan védhetjük meg az endothelt a húgysavkristályokkal szemben?

A hyperurikaemia hatása az érrendszerre



Ábrahám György professzor hazai epidemiológiai adatok bemutatásával kezdte az előadását: ha nőknél 350, férfiaknál pedig 400 $\mu\text{mol/l}$ -es húgysavértéket veszünk alapul, akkor a hyperurikaemia prevalenciája kb. 15-16 százalékra tehető. Maga a húgysav ártalmatlannak tűnik, hiszen a purinbázisok lebomlási terméke. Rokon vegyülete a teofillin

és a koffein, ezért az összes kakaóbab-származék igen jelentősen meg tudja emelni a húgysavszintet. A húgysav kétharmada a vesén keresztül távozik a szervezetből, de hyperurikaemiát okozhat a húgysav termeléséért felelős xantinoxidáz túl magas aktivitása is. A vese első körben a húgysav 100%-át kiszűri a glomerulusokban, utána viszont majdnem teljes egészében visszaszívódik, majd egyre kisebb mennyiségek kiválasztásával végül kb. 10%-os húgysavexkréció történik a vizeletbe. A vesében az ún. ellenáramlásos koncentráls hajtóerejét alapvetően az urátpumpa, illetve feszültségfüggő pumpák adják, ezért károsodik hyperurikaemiában először a koncentráls, majd a hígítóképesség is.

Ábrahám professzor felhívta a figyelmet arra, hogy a hyperurikaemiát gyakran összekeverik a köszvéennyel, és azt gondolják, hogy ha nincs köszvényes tünet, akkor a hyperurikaemia ártalmatlan. Noha a húgysav egy erős antioxidáns, a hyperurikaemia számos negatív hatással bír a szervezetben: pl. az érendothelben csökkenti a NO termelését, gátolja az inzulin termelését, szerepe van az inzulinrezisztencia és a zsírmáj kialakulásában, fokozza a thrombocyták aktivációját, és megemeli a reninszintet. A magas húgysavszint a RAAS rendszer aktivitásának fokozásával és az endo-

thel NO-termelésének csökkentésével vazokonstriktiót okoz, a reaktív oxigéngyökök képződése révén létrejövő steril gyulladás pedig fokozza az ateroszklerózist. Az endothelkárosodást részben a húgysavkristályok mechanikus hatása, másrészt az inflammaszómakon keresztül okozott steril gyulladás idézi elő, amely felgyorsítja az ateroszklerózist.

Az érfalak merevségével sérül a szélkázánfunkció, amely alapvető többek közt a koronáriák telődésében is. Az érfali merevség növeli a vér áramlási sebességét, ennek mérésével lehet jellemezni az ateroszklerózis mértékét. 22 vizsgálat eredményei szerint a szérumhúgysavszint és a pulzushullám terjedési sebessége között világos összefüggés van.

A hipertóniával társult hyperurikaemiát kezelni kell



Claudio Borghi professzor nevéhez fűződik annak az ellentmondásnak a feltárása, hogy nem minden hyperurikaemiásnak lesz CV története, és normál húgysavszint mellett is bekövetkezhetnek CV események. *Borghi professzor* szerint ennek hátterében valószínűleg a xantin-oxidáz enzim aktivitása áll. Azok járnak a legrosszabbul, akiknek

magas az xantin-oxidáz-aktivitásuk és magas a húgysavszintjük. Náluk biztosan be fog következni egy kardiovaszkuláris történet. Azok sincsenek azonban biztonságban, akiknek jó a húgysavszintjük, ha a xantin-oxidáz-aktivitás magas. Ennek az aktivitásnak a mérése tehát több információt adna – véli *Ábrahám professzor*.

A kérdés az, hogy ha csökkentjük a húgysavszintet, vajon csökken-e a kockázat. *Ábrahám professzor* utalt *Kékes professzorék* felmérésére, amely szerint, ha 111 $\mu\text{mol/l}$ értékkel tudjuk csökkenteni a húgysavszintet, az az összhálozás 23 százalékos mérséklődésével jár együtt. Magyarországon alapvetően az allopurinol áll rendelkezésre, amely több ponton beavatkozik a húgysavanyagcserébe. Alkalmazásakor valóban előfordulhatnak a bőrt érintő mellékhatások, de a lényeg, hogy óvatossá kell lenni, és tünetek esetén az adagot le kell csökkenteni. Az allopurinol mellett a febuxostat áll még rendelkezésre, de ennél a gyógyszernél a fascitis mint mellékhatás lehetősége nagyobb. Az allopurinolt általában tartósan kell szedni, és a legtöbb beteg esetében a szükséges napi allopurinoldózis 300 mg felett van. A terápia indítása napi 100 mg-mal történjen, amelyet utána fokozatosan fel lehet emelni, akár 900 mg-ig. Napi 600 mg adag felett ellenőrizni kell a fehérvérsejtszámot.

Ami az ajánlásokat illeti, minden irányelv azt mondja, hogy ha a magas húgysavszint hipertóniával társul, köszvényes panaszok nélkül is feltétlenül kezelendő. Végül *Ábrahám professzor* utalt a három szakmai társaság által megalkotott, a hyperurikaemiás és a köszvényes betegek ellátásáról szóló konszenzuszokumentumra is.

Gasztroprotekción, avagy hogyan biztosítsuk a kardioprotekción hosszú távú előnyeit?



Egy nemrég közölt metaanalízis szerint a gyógyszerasszociált mellékhatások hospitalizációjának 20%-áért az antitrombotikus gyógyszerek felelősek. Ezen mellékhatások 28%-a gasztrointesztinális, a vérzés pedig 13%, amelyek jelentős része az antitrombotikus kezelésnek köszönhető. *Hersényi László professzor* szerint elsősorban ezek az adatok vezettek

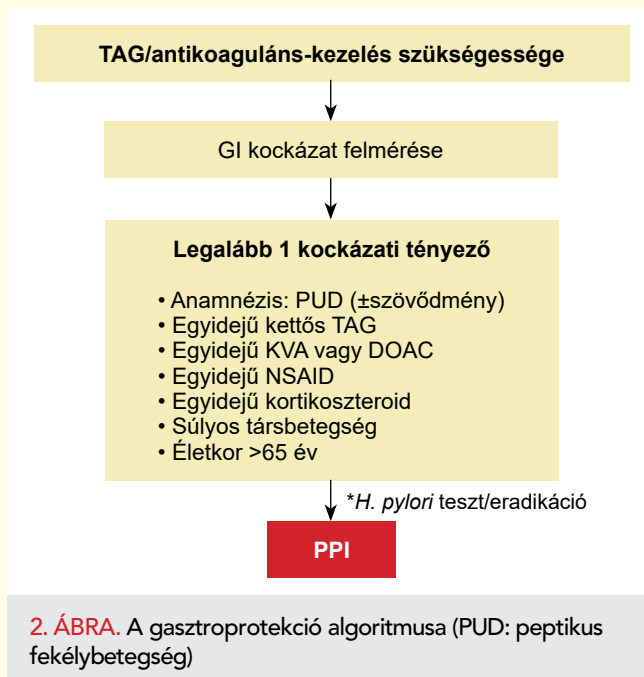
oda, hogy több irányelvhez hasonlóan az ESC guideline is ismételten felhívja a figyelmet a protonpumpagátló- (PPI-) alapú gasztroprotekción szükségességére.

Nemzetközi adatok szerint azonban nem ez a mindennapi gyakorlat. Egy dán vizsgálat szerint 46 ezer beteg kettős TAG-kezelése során a betegek csaknem 60 százaléka nem részesült gasztroprotekciónban. Egy brit felmérés szerint a kettős TAG-kezelések 66 százaléka több mint egy évig tartott, és minden hatodik beteg a kettős TAG-kezelés ellenére nem részesült PPI-kezelésben.

A kardiológusok gyakran felvetik a kérdést, hogy a gyakorlatban vajon mennyire hatékony ez a fajta védelem. *Hersényi László professzor* szerint erre talán a legjobb választ a COMPASS-vizsgálat adja, amelyben 27 ezer beteget randomizáltak. A betegek nagy kockázatúak voltak, hisz rivaroxaban plusz aspirin, vagy aspirinkezelésben részesültek; a betegek felében PPI-gasztroprotekción történt. 3 éves követés során azt találták, hogy a PPI-gasztroprotekción szignifikánsan, kb. 50 százalékból csökkentette a felső tápcsatornai vérzés arányát. Egy nemrég közölt metaanalízis csaknem kétfélmillió beteg adatát vizsgálva állapította meg, hogy a PPI-gasztroprotekción szignifikánsan csökkenti a felső tápcsatornai vérzés kockázatát. Az irodalom tehát alátámasztja a gasztroprotekción hatékonyságát.

Az elmúlt 10-15 évben forrongó kérdés volt, hogy a PPI-kezelés vajon befolyásolja-e a kardiovaszkuláris gyógyszerek hatékonyságát. A COMPASS-vizsgálat megerősítette, hogy a hároméves követés során a PPI-kezelés nem befolyásolta sem a miokardiális infarktust, sem pedig a stroke arányát, tehát ez egy rendkívül fontos biztonságossági vizsgálat volt. Ami a clopidogrellel való interakciót illeti, a kérdés az omeprazollal kapcsolatban merült fel, de ezt valós, randomizált, ún. propensityvizsgálatok nem erősítették meg. Az egyik legfontosabb ilyen szempontból a COGENT-vizsgálat volt: a 3700 bevont beteg fele kapott PPI omeprazolt, a másik nem. A PPI-kezelés csaknem 70%-kal csökkentette a gasztrointesztinális vérzés kockázatát, de a CV kockázatban nem volt különbség.

A prasugrel és PPI interakciójára vonatkozó TRANSLATE-ACS study megerősítette, hogy mind a prasugrel, mind pedig a clopidogrel esetén a PPI-kezelés messzemenően hatékony, és nem merült fel a PPI-kezelés érdemi ne-



gatív hatása. A GLOBAL LEADERS-vizsgálat a ticagrelor és aspirin kombinációját mellett alkalmazott PPI-kezelést vizsgálta, és megállapította, hogy a PPI-kezelés nem növelte a CV kockázatot. Szintén fontos kérdés, hogy van-e érdemi gyógyszer-interakciój a PPI-kezelés és a különböző új típusú antikoagulánsok között, de itt sem volt megállapítható negatív hatása a protonpumpagátló-kezelésnek. Ezek alapján nagyon fontos a gyakorlatban, hogy megfelelő egyensúlyt teremtsünk a CV haszon, illetve a gasztrointesztinális kockázat között. Ebben van jelentősége annak az elmúlt évben megszületett konszenzusnak, amelynek megfogalmazásában vezető kardiológusok, gasztroenterológusok, háziorvos kollégák vettek részt. Célja az antitrombotikus kezelés racionalizálása, illetve a gasztroprotekción megfelelő alkalmazása, és egyszerű algoritmus segítségével ennek bemutatása, főként a háziorvosok számára. Eszerint ha TAG- vagy antikoaguláns-monoterápiát indítunk egy betegnél, mindenképpen mérjük fel a gasztrointesztinális kockázatot, és ha akár csak egy kockázati tényező (peptikus fekélybetegség az anamnézisben, egyidejű kettős TAG, KVA/DOAC, NSAID, kortikoszteroid-terápia, súlyos társbetegség, >65 éves kor) is fennáll az adott betegnél, akkor mindenképpen alkalmazzunk PPI-alapú gasztroprotekción. Társbetegségek vagy az életkor miatt a betegek jelentős részében monoterápia esetén is szükséges a PPI-alapú gasztroprotekción. Automatikusan el kell kezdenünk a gasztroprotekción, ha kettős TAG-, kettős antitrombotikus, vagy pedig hármas antitrombotikus kezelést alkalmazzunk. Fontos, hogy gondolkodjunk multidiszciplináris megközelítésben és együttműködésben – zárta előadását *Hersényi László professzor*.

Vágvölgyi Ágnes

A gyógyszeres terápia felépítésének kihívásai HFrEF-ben: fókuszban a káliumszint

A mineralokortikoidreceptor-antagonisták (MRA) hatékonyságát számos evidencia támasztja alá HFrEF-ben, ezért alkalmazásuk elsővonalbeli szerként javasolt, kombinációban más szerekkel. Az MRA-k dózisének csökkentése vagy a szerek elhagyása kifejezetten rontja a szívelégtelen betegek prognózisát. Enyhe vagy közép súlyos vesekárosodás mellett a hyperkalaemia veszélye kicsi, és az MRA-k feltitrlása kellő óvatosság mellett általában kivitelezhető. A HFrEF modern gyógyszerei (ARNI, SGLT2-inhibitorok) jól kombinálhatók MRA-kkal, és ezek az új szerek a hyperkalaemia kockázatát igazoltan csökkentik, összevetve pl. a korábbi ACE-gátló-háttérterápiával – foglalta össze előadását a Szívelégtelenség Kongresszuson dr. Faludi Réka, a PTE Szívgyógyászati Klinikájának docense.

Az MRA-terápia alkalmazása a gyakorlatban

A 2021-es ESC-ajánlás nagy változásokat hozott, és most próbálgatjuk, hogy hogyan lehet a négy disease-modifying gyógyszert feltitrlni, mi a legjobb a betegeinknek – indította előadását Faludi tanárnő. Ma már egyetértés van abban, hogy a betegek jól járnak a rapid titrlással.

A kezelés természetesen egyénre szabott, de van két gyógyszercsoport, amelyeket a legtöbb betegünkönél el tudunk kezdeni már a terápia bevezetésének elején: az SGLT2-gátlók és a mineralokortikoidreceptor-antagonisták (MRA). Ennek a két gyógyszercsoportnak ugyanis tulajdonképpen nincs hemodinamikai hatása, a betegek vérnyomását is kevésbé befolyásolják. Az MRA-szerekkel kapcsolatban van egy félelem, hogy vízhajtó hatásuk révén leviszik az amúgy is hipotenziós betegek vérnyomását, de kimutatták, hogy nem kell ettől tartanunk: ha a 100 Hgmm körüli szisztolés vérnyomású HFrEF-es betegeinknél MRA-terápiát vezetünk be, akkor nemhogy nem csökkenni, hanem a kezelés hatására rövid időn belül emelkedni fog a vérnyomás, és az MRA-k vérnyomáscsökkentő hatása csak a magasabb vérnyomástartományokban levő betegeknél fog érvényesülni.

A széles körben alkalmazható MRA-k vajon milyen mértékben vannak jelen a gyakorlatban? – tette fel a kérdést az előadó, majd különböző, erre vonatkozó vizsgálatokat mutatott be. A DAPA-HF-vizsgálatban – bár ez nem számít mindennapi gyakorlatnak, hiszen a vizsgálatokban egy válogatott beteganyag vesz részt – a résztvevők 71%-a volt MRA-háttérterápián. Nagyon hasonló eredmények születtek az EMPEROR-Reduced-vizsgálatban, ahol a betegek 72%-a szedett MRA-t. Egy 2023-as eredmény a Svéd Szívelégtelenség Regiszter való világbeli adataiból származik: itt a teljes populáció 51%-a részesült MRA-kezelésben, és megfigyelhető volt, hogy a 60, de különösen a 45 ml/perc/1,73 m² eGFR alatt meredeken csökkent az MRA-t szedő betegek száma.

Az előadásban régebbi vizsgálatok is szóba kerültek: az 1999-ben publikált RALE-tanulmányban a spironolakton

egy elsősorban ACE-gátló-háttérterápián levő HFrEF-populációban hozott kiváló eredményeket a mortalitás tekintetében. Az eplerenonnal folytatott EPHESUS-vizsgálatban posztinfarktusos, de HFrEF-nek megfelelő szívelégtelen betegcsoportban születtek kiváló eredmények; itt a betegek jellemzően ACE-gátló + béta-blokkoló háttérterápián voltak. Az EMPHASIS-tanulmányban egy általánosabb HFrEF-es populáció szerepelt, NYHA 2-es funkcionális állapotban, és itt is kiváló eredményeket ért el a mortalitási, morbiditási mutatók tekintetében az eplerenon.

Az MRA-k mellékhatásai mint a kezelés gátjai

Miért adjuk az MRA-kat csak a betegek 50 százalékának? Nyilvánvaló, hogy a mellékhatások állhatnak a háttérben – állapította meg Faludi tanárnő. A mellékhatások egyik csoportja a szexuálissteroid-hatásból következik. Az 50-es években kifejlesztett spironolakton ugyanis kevésbé specifikusan kötődik a receptorához. Masszív szexuálissteroid, elsősorban antiandrogén hatásai elég látványos következményekkel járnak: férfi betegeknél gynecomastia fejlődik ki, és potenciaproblémák is felléphetnek. Nőbetegekben ez a hatás kevésbé érvényesül, de mivel rendelkezik egy enyhébb progeszteronszerű hatással is, megzavarhatja a menstruációs ciklust. Ezeket a mellékhatásokat ki tudjuk küszöbölni a betegek eplerenonra történő átállításával, amely lényegesen szelektívebb, és ilyen szexuálissteroid-mellékhatásokat praktikusán nem idéz elő.

Valós problémát jelenthet azonban a beszűkült vesefunkció és a magas káliumszint. A HFrEF-es populációban gyakoriak a társbetegségek, a krónikus vesebetegség; a szívelégtelen populációnak törvényszerűen az évek során relatíve meredeken romlik a vesefunkciója. Emellett RAAS-gátló szerekkel is kezeljük őket, ami miatt szintén előfordulhatnak hyperkalaemiás epizódok. Ez az a két faktor, amelyek miatt az MRA-kat gyakran csökkentik vagy elhagyják.

A CHAMP-HF Registry kardiológiai, illetve háziorvosi ren-

delőkben megjelent betegek adatait gyűjtötte össze. A regiszter alapján a betegek 66%-a nem szedett MRA-t, noha a szerzők szerint mindössze 1,1% volt az a populáció, akiknél ez az alkalmazási előírások szerint indokolt volt. A RALES studyban a spironolakton mortalitáscsökkentő hatása a 60 és 30 ml/perc/1,73 m² közötti GFR esetén is kiválóan érvényesült. A káliumszint a spironolaktonterápia első 4 hetében emelkedett, de aztán beállt, és súlyos, 6 mmol/l feletti érték alig fordult elő többször, mint a placebokaron. Nagyon fontos, hogy mind az alacsony, mind a magas káliumértékek fokozták a mortalitást mindkét karon, de a spironolakton adása csökkentette a mortalitást bármely káliumérték mellett, ami 5,5 mmol/l-es értékig szignifikánsan érvényesült. Az EMPHASIS-HF-vizsgálatban a vesefunkció-romlás és a hyperkalaemia gyakoribb volt az eplerenonkaron, de a súlyos, 6 mmol/l fölötti hyperkalaemia nem volt szignifikánsan gyakoribb, mint a placebokaron, és sem a vesefunkció romlása, sem a káliumszint emelkedése nem vezetett gyakrabban a kezelés megszakításához vagy hospitalizációhoz.

Az MRA-k alkalmazása az újabb szívértelenség-gyógyszerek mellett

Az említett vizsgálatokban a betegek ACE-gátló-, illetve ACE-gátló + béta-blokkoló terápián voltak, de már vannak adataink az újabb gyógyszerekkel is. A PARADIGMA study utóelemzéséből kiderül, hogy MRA-t és enalapril szedő betegekben gyakoribbak voltak a hyperkalaemiás események, mint az MRA-t és szakubitril-valzartán szedő betegekben, és ez a különbség a 6 mmol/l feletti hyperkalaemiák esetében már szignifikánsnak is bizonyult. Az SGLT2-inhibitorokkal kapcsolatos EMPEROR-Reduce-vizsgálat utólagos elemzése szerint az elsődleges kombinált végpont tekintetében nem volt különbség az MRA-t szedő, illetve az MRA-t nem szedő betegek között, tehát az empagliflozin képes tenni a dolgát akkor is, ha a betegek MRA-háttérterápián vannak, akkor is, ha nem – fogalmazott *Faludi tanárnő*. A kardiovaszkuláris mortalitás, illetve a bármely okból bekövetkező halálozás tekintetében azonban úgy tűnik, mintha az MRA-háttérterápián levő betegek egy picit jobban jártak volna az empagliflozin-szedéssel, mint az MRA-t nem használók. Az empagliflozin-háttérterápián levő betegek lényegesen kevesebbszer kényszerültek az MRA elhagyására, mint a placebo-háttérterápián lévők. Az eredmény megint csak azt sugallja, hogy az empagliflozin képes valamelyest elensúlyozni az MRA hyperkalaemizáló hatását.

Egy nagyon hasonló elemzés készült a DAPA-HF-vizsgálatból is, ahol azt láthatjuk, hogy a dapagliflozin a számos előre meghatározott végpont tekintetében hasonlóan jól működött, attól függetlenül, hogy szedtek-e a betegek MRA-t, vagy nem, és egy kicsit jobban jártak azok a betegek, akik dapagliflozint szedtek, és MRA-háttérterápián voltak, mint azok, akik a dapagliflozin mellett nem kaptak MRA-t. A 6 mmol/l-es káliumérték előfordulása szignifikánsan alacsonyabb volt a dapagliflozin + MRA-t szedő betegekben, mint a placebót és MRA-t szedőkben.

Az EMPHASIS-HF-, a PARADIGMA Study és a DAPA-HF-vizsgálat utólagos elemzésével kiszámolták, hogy ha nem a klasszikus ACE-gátló + béta-blokkoló terápiával, hanem „a nagy négyessel” (ARNI, béta-blokkoló, MRA, SGLT2-gátló) kezeljük a betegeinket, akkor hatalmas nyereséget érünk el, bármelyik végpont tekintetében. 55 éves korban nagyon megéri váltani erre az erősebb kombinációra, de 65 éves korban is életéveket nyerhetünk a betegünk számára.

Az MRA-k feltitrlása

Abban minden guideline, illetve az alkalmazási előírás is egyetért, hogy 30 ml/perc/1,73 m² alatti eGFR, illetve 5 mmol/l feletti káliumszint esetén kontraindikáltak az MRA-k, de a titrlásukat illetően több verzió is rendelkezésre áll. Az irodalom szerint az 50 mg eplerenon és a 25 mg spironolakton ekvivalens. A 2013-as amerikai ajánlás azt javasolja, hogy gyengébb vesefunkció esetén negyed dózissal, jobb vesefunkció esetén fél dózissal kezdünk el titrlni, majd fokozatosan emeljük, miközben ellenőrizzük a káliumszintet. A legfrissebb ESC-ajánlás szerint, ha elkezdjük az MRA-t, kezdetben gyakrabban, utána ritkábban, de szigorúan ellenőrizzük a betegek káliumszintjét és vesefunkcióját. Ha 30 ml/perc/1,73 m² alá esik a GFR, vagy 5,5 mmol/l fölé a káliumszint, nem kell azonnal abbahagyni az MRA adását, hanem csak felezni, és szigorúan monitorizálni a beteget. Ténylegesen akkor kell elhagyni, ha a GFR 20 ml/perc/1,73 m² alá, a kálium pedig 6 mmol/l fölé emelkedik.

Váratlan, vesefunkcióval nem indokolt hyperkalaemia esetén először is kontrolláljuk az értéket. Ha valós a hyperkalaemia, akkor érdemes kikérdezni a beteget, hogy nem szed-e pl. NSAID-t, nem szed-e valamiért egy többes kombinációt (pl. ACE-gátlót + ARB vagy ARNI-t), Panangint, amiloridot? Nem fogyaszt-e nátriumszegény sót, ami ugyanis Na helyett káliumot tartalmaz. Fokozhatják az eplerenon szérumszintjét az antimikotikumok, az amiodaron; ezek alkalmazása mellett csak 25 mg eplerenon adása javasolt.

Milyen lehetőségeink vannak, ha a betegtől már minden káliumpótlást elvettünk, és még mindig magas a káliumszint? A magyar gyakorlatban ilyenkor kissé visszalépünk az MRA-terápiában, pedig van lehetőségünk káliumköltő szerek alkalmazására. Noha az ezekkel kapcsolatos vizsgálatokat a COVID-19-pandémia megakasztotta, a patiomerrel folytatott Diamond Study hozott némi eredményeket. A morbiditási, mortalitási mutatókban nem tudtak pozitív eredményeket felmutatni, az azonban kiderült, hogy ha ezt a megoldást választjuk, akkor kevesebb lesz a hyperkalaemiás esemény, több MRA-t tudunk adni a betegnek, illetve a RAAS-gátlást jobban fenn lehet tartani. Ezek az eredmények elegendőek voltak arra, hogy ezek a káliummegkötő szerek IIb ajánlással bekerüljenek a második vonalban megfontolhatóak közé, ha az első vonalban választható szerek nem elegendőek a betegek kezeléséhez – idézte zárásként az amerikai 2022-es guideline ajánlását *dr. Faludi Réka tanárnő*.

Vágvölgyi Ágnes



Tisztelt Orvoscolléga!

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

1 modul teljesítése esetén 4 kreditpont, 2 modul teljesítése esetén 8 kreditpont.

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

A teszt megoldása kizárólag online formában történhet.

Amennyiben részt kíván venni a lapunk által nyújtott kreditpontosító 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 vazookklúzív krízis profilaxisa. D: Corticalis myoclonus.

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

4. A Heart Rhythm Society (HRS) 2023-as ajánlásai alapján várhatóan magas (>40%) kamrai ingerlési arány és 36-50% közötti bal kamrai ejekciós frakció esetén a vezetőrendszeri ingerlést (CSP) végző pacemaker beültetésének indikációs erőssége megegyezik a konvencionális biventrikuláris 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 szubendokardialis szeptális myocardium (LVS) ingerlése.
C: A bal posterior fasciculus nonszelektív ingerlése.
D: A+C válasz helyes. E: A+B+C válasz helyes.

6. Igaz-e, hogy a bal Tawara-szár-terület ingerlése által optimalizált CRT (LOT CRT) lehetőséget adhat a nagyobb arányú QRS-redukcióra és potenciálisan jelentősebb bal kamrai reverz remodeláció elérésére még előrehaladott intraventrrikuláris 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 VÍZIÓJÁVAL
– MÁRK LÁSZLÓ

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

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

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

A: Hogy ne legyen dohányzás, legyen célértéken a vérnyomás és a koleszterinszint.
B: Hogy a maximálisan élhető 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-célértéket 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 dózisú statin + ezetimib az elsővonalbeli terápia.
B: Ha a statin + ezetimib nem elég a legalább 50%-os LDL-C-csökkenéshez és az 1,4 mmol/l eléréséhez, akkor PCSK9-gátló adása szükséges.
C: Extrém nagy kockázatban már első vonalban nagy dózisú statin + ezetimib + PCSK9-gátló az elsővonalbeli terápia.
D: Extrém nagy kockázatban már első vonalban nagy dózisú statin + ezetimib + PCSK9-gátló + bempedonsav a terápia.