

ELŐRELÉPÉS A SZÍVELÉGTLENSÉG KEZELÉSÉBEN

Ráduly Arnold Péter dr.^{1*},
Kothalawala Edward Saman dr.^{1*},
Borbély Attila dr.

¹Debreceni Egyetem, ÁOK,
Kardiológiai Intézet, Klinikai Fiziológiai
Tanszék, Debrecen

²Debreceni Egyetem Klinikai Központ,
Kardiológiai és Szívsebészeti Klinika,
Debrecen



A cikk online változata
megtalálható a

www.olo.hu weboldalon.

A szívelégtelenség hatékony és korszerű kezelése a kórkép magas prevalenciája, illetve a betegség társadalmi és gazdasági terhe miatt igen fontos kérdés a mindennapi orvosi gyakorlatban. Az Európai Kardiológus Társaság szakmai ajánlásának megfelelően a szisztolés szívelégtelenség (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) jelenlegi gyógyszeres terápiája a kórkép patomechanizmusában kiemelt szerepet játszó renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) és a szimpatikus idegrendszer gátlásán alapul. A HFrEF-betegek bázisterápiáját az angiotenzin-konvertálóenzim-(ACE) -gátlók (vagy angiotenzinreceptor-blokkolók [ARB-k]), a béta-blokkolók (BB) és az mineralokortikoidreceptor-antagonisták (MRA-k) képezik. Egy újszerű megközelítés a HFrEF kezelésére a natriuretikus peptid útvonalának befolyásolása a kettős támadáspontú angiotenzin-receptor–neprilizininhibitor (ARNI) által. A PARADIGM-HF tanulmány eredményei alapján az ARNI rendkívül hatékony a NYHA II-IV-es stádiumú HFrEF-betegek kezelésében: javítja az életminőséget és a prognózist, továbbá jelentősen csökkenti a szívelégtelenség miatti hospitalizációt.

BEVEZETÉS

A szívelégtelenség a fejlett társadalmak egyik leggyakoribb betegsége. Számos kardiológiai kórkép közös végpontjaként a prevalenciája folyamatosan növekszik, amelyet a kardiovaszkuláris rizikótényezők és a várható életkor növekedése, a szívinfarktusz utáni túlélés javulása, illetve magának a betegségnek az egyre hatékonyabb kezelése eredményez. Hazánkban a szívelégtelenség prevalenciája 1,6%, amely az életkor előrehaladtával növekszik, mortalitása összevethető a legtöbb malignus betegséggel (1). A betegség rendkívül nagy egyéni betegségterheléssel jár, továbbá rendszeres kórházi ellátást igényel, ezáltal gazdasági terhe is jelentős; Európában és az USA-ban az összes hospitalizáció és az éves egészségügyi kiadás 1-2%-áért tehető felelőssé (2).

A jelenleg érvényben lévő, az Európai Kardiológiai Társaság által 2016-ban kiadott szakmai ajánlásnak megfelelően a szívelégtelenség három klinikai formáját különítjük el: szisztolés

szívelégtelenség csökkent ejekciós frakcióval (HFrEF, „szisztolés szívelégtelenség”), szívelégtelenség közepes mértékben csökkent ejekciós frakcióval (HFmrEF) és szívelégtelenség megőrzött ejekciós frakcióval (HFpEF, „diasztolés szívelégtelenség”). Mindhárom klinikai forma esetében a kezelés célja a panaszok és tünetek csökkentése, a kórházi felvételek megelőzése és a túlélés javítása (3). Nagy betegszámú, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok alapján mortalitást csökkentő gyógyszeres terápia napjainkig kizárólag a HFrEF-fel kapcsolatban áll rendelkezésünkre (4).

A RAAS ÉS A SZIMPATIKUS IDEGRENDSZER KÓROS AKTIVÁCIÓJA HFrEF-BEN

HFrEF-ben a szív pumpafunkciójának romlásához, ezáltal a beteg terhelhetőségének csökkenéséhez és az életminőség romlásához

*A két szerző egyenlő mértékben járult hozzá a kézirat elkészítéséhez.

számos kórkép vezethet; ezekben közös, hogy a RAAS és a szimpatikus idegrendszer kóros aktivációját idézik elő. A pumpafunkció javítására, a bal kamra kóros átépülésének (remodelling) gátlására az említett útvonalak gátlószereit (ACE-gátlók vagy ARB-k, BB-k és a mineralokortikoidreceptor-antagonisták [MRA-k]) alkalmazzuk, amelyek bizonyítottan csökkentik a HFrEF-betegek mortalitását (4).

A NATRIURETIKUS PEPTID ÚTVONALÁNAK PROTEKTÍV SZEREPE ÉS BEFOLYÁSOLÁSA HFrEF-BEN

A natriuretikus peptidek (ANP, MR-proANP, BNP, NT-proBNP) szerepe szívelégtelenségben régóta jól ismert; ezen peptidek a szimpatikus tónust csökkentő, a kóros remodellációt gátló, natriuretikus és vazodilatátor hatásuk révén kardioprotektívek. A szívelégtelenség diagnózisának egyik alappillére az NT-proBNP (a BNP szintézisekor lehasadó fragmentum) szérumszintjének mérése, amely fontos prognosztikai jelentőséggel is bír. A natriuretikus peptid útvonalának farmakológiai befolyásolása egy újszerű támadáspont a kórkép kezelésében. A natriuretikus peptidek lebomlásáért felelős enzim (endopeptidáz), a neprilizin gátlásával növekszik a natriuretikus peptidek szérumszintje, ezzel párhuzamosan azok pozitív strukturális és hemodinamikai hatásai. A korábbi tanulmányok a neprilizin és az ACE együttes gátlásának a hatását vizsgálták (omapatrilát), azonban azt találták, hogy ez a kombináció nem javítja jelentősen a mortalitást az ACE-gátló enalaprilhoz képest, ugyanakkor mellékhatásai súlyosabbak. Ez azzal magyarázható, hogy a bradikinin lebontásában a neprilizin és az ACE is részt vesz, így mindkét enzim gátlása a bradikinin szint jelentős növekedéséhez, ezáltal angioödémához vezet (5). Emiatt a neprilizingátlóval szigorúan ellenjavallt az ACE-gátló együttes adása (36 órán belül) (6).

AZ ARNI HATÉKONYSÁGA ÉS BIZTONSÁGOSSÁGA HFrEF-BEN: PARADIGM-HF VIZSGÁLAT

Az LCZ696 egyedi, kettős támadáspontú molekulakomplex (angiotenzin-receptor-neprilizininhibitor, ARNI), a neprilizingát-

ló szakubitril és a valzartán kombinációja. A valzartán a RAAS-t gátolva csökkenti a vérnyomást, a szimpatikus tónust és a miokardiális fibrózist. Fontos megjegyezni, hogy az ACE-gátlókkal ellentétben az ARB nem gátolja a bradikinin lebontását, amely a mellékhatások szempontjából előnyös.

Az ARNI hatékonyságát és biztonságosságát napjainkig több randomizált, kontrollált vizsgálat bizonyította mind stabil, mind az akutan dekompenzált krónikus szívelégtelen betegekben. Ezek közül a legnagyobb jelentőségű a PARADIGM-HF vizsgálat volt, amelynek eredményei alapján a gyógyszer alkalmazása igen rövid idő alatt bekerült a szívelégtelenség kezelésének mind az európai, mind az amerikai szakmai ajánlásába. Ebben a tanulmányban 8442 NYHA II-IV-es stádiumú, optimális kezelésben részesülő, krónikus szívelégtelenségben szenvedő beteget vizsgáltak. A medián követési idő 27 hónap volt. A vizsgálatban napi 2×10 mg enalapril hatását hasonlították össze napi 2×200 mg szakubitril/valzartánéval. Az ARNI-val kezelt betegcsoportban tapasztalt előnyök miatt a vizsgálatot a tervezett befejezés előtt leállították. Az ARNI az elsődleges végpont (kardiovaszkuláris [CV] mortalitás és szívelégtelenség miatti hospitalizáció) előfordulását 20%-kal csökkentette az enalaprilhoz képest. A szívelégtelenség miatti hospitalizáció előfordulása 21%-kal, a CV mortalitás pedig 20%-kal volt alacsonyabb az ARNI-val kezelt betegcsoportban. Az összhalálozás 16%-kal csökkent az enalapril szedő betegcsoporthoz képest. A szer biztonságosságát jól mutatja, hogy a vizsgálatot az enalapril csoportban több betegnél kellett megszakítani, mint az ARNI-csoportban nemkívánatos események (12,3% vs. 10,7%) vagy a vesefunkció romlása (1,4% vs. 0,7%) miatt. A betegek szempontjából fontos, hogy az ARNI szedése mellett gyakrabban fordult elő tünetes alacsony vérnyomás, mint az enalapril esetében, azonban emiatt ritkán kellett abbahagyni a szer szedését.

A PARADIGM-HF eredményei a nagy betegszámú és a vizsgálat alapos tervezésének köszönhetően önmagukban elegendőek voltak ahhoz, hogy az ARNI használata I. osztályú ajánlásként bekerüljön az Európai (ESC) és az Amerikai Kardiológiai Társaság (ACC/AHA/HFSA) szívelégtelenség-irányelveibe. Mindkét irányelv a PARADIGM-HF vizsgálat besorolási és kizárási

kritériumait, valamint a vizsgálat felépítését figyelembe véve javasolja az ACE-gátló-/ARB-kezelés szakubitrilvalzartánra történő cseréjét ambuláns HFrEF-betegekben (7).

ARNI-VAL SZERZETT TAPASZTALATOK A DEBRECENI EGYETEM KARDIOLÓGIAI ÉS SZÍVSEBÉSZETI KLINIKÁJÁN

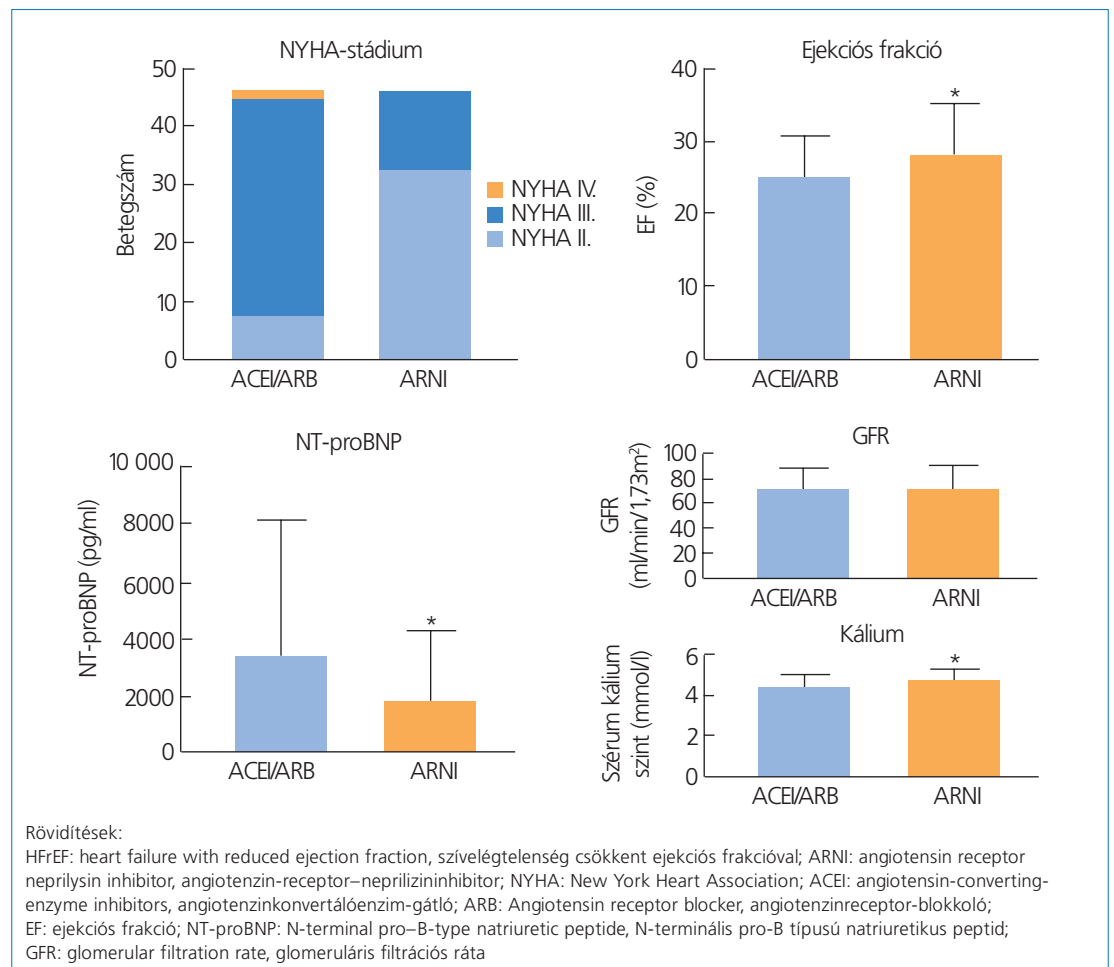
Klinikánkon 2018 és 2019 között, egyedi méltányossági kérelem benyújtása és jóváhagyása után több mint 100 ambuláns HFrEF-beteg részesült ARNI-kezelésben. Közülük vizsgálatunk idején 48 betegnél történt legalább egy kontrollvizsgálat. A betegek átlagéletkora 58 év volt, jelentős hányaduk férfi volt. A betegek kb. egyharmada szenvedett iszkémiás cardiomyopathiában, kétharmadukban dilatatív cardiomyopathia állt a szívelégtelenség hátterében. Az ACE-gátlóról vagy az ARB-ről ARNI-ra való áttérés után jelentősen javult a betegek funkcionális

(NYHA-) stádiuma, növekedett a bal kamrai ejekciós frakció, csökkent az NT-proBNP szérumszint, míg a vesefunkció (eGFR) és a szérumszintje klinikailag szignifikáns mértékben nem változott (1. ábra). Az ARNI irányelvekben meghatározott céldózisát (napi 2×97 mg/103 mg) az első, átlagosan 3 hónap múlva történt kontrollvizsgálat idejére a betegek harmadában sikerült elérni.

AZ ARNI ALKALMAZÁSA A MINDENNAPI GYAKORLATBAN

2020. január 15-étől a szakubitril/valzartán az 1. táblázatban részletezett indikációkkal a magyar HFrEF-betegek számára is elérhetővé vált.

Nagyon fontos megjegyezni, hogy a szakubitril/valzartánt tilos ACE-gátlóval vagy ARB-vel egyidejűleg alkalmazni. ACE-gátlóval történő egyidejű alkalmazás során fennáll az angioödéma kockázata, ezért tilos elkezdeni az ARNI alkalmazását az ACE-gátló kezelés abbahagyását követő 36 órán belül.



1. ábra:
A Debreceni Egyetem
Klinikai Központ,
Kardiológiai és
Szívsebészeti Klinikán
kezelt ambuláns
HFrEF-betegek
klinikai és laborató-
riumi paraméterei
ARNI-ra való áttérés
előtt és után
(betegszám: 48)



1. táblázat:

Az ARNI indikációi és felírhatósági szabályai Magyarországon a 2020. január 15-én hatályba lépő Miniszteri rendelet alapján (Magyar Közlöny, 2019, 222. szám (26–27. oldal), 36/2019. (XII. 30.) EMMI-rendelet

INDIKÁCIÓK

► Olyan, NYHA-besorolás szerint II-es vagy III-as stádiumú, tünetekkel járó, csökkent ejekciós frakciójú (BKEF<35%), krónikus szívelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akik korábban progresszív szívelégtelenség miatt rehospitalizációra kerültek, azaz legalább kétszer kórházi kezelésben részesültek,

és

► akiknek az állapota legalább egy éven keresztül tartó, maximálisan tolerálható ACE-gátló (ACE-gátló-intolerancia esetén ARB) és béta-blokkoló-kezelés, illetve amennyiben nem ellenjavallt, mineralokortikoidreceptor-antagonista kezelés ellenére nem javult.

► További kezelési feltételek:

- Szisztolés vérnyomás >100 Hgmm
- eGFR>30 ml/perc
- szérum K<5,2 mmol/l
- N-terminális pro-BNP [NT-proBNP] >600 pg/ml, vagy NT-proBNP ≥400 pg/ml, ha a beteg 12 hónapon belül szívelégtelenség miatt hospitalizálva volt

KIZÁRÓ TÉNYEZŐK

- Örökletes vagy idiopátiás angioödéma a kórelőzményben
- Súlyosan károsodott májműködés: biliáris cirrózis és kolesztázis

JAVASLATOT KIÁLLÍTÓ ÉS A GYÓGYSZERT RENDELŐ ORVOS MUNKAHELYÉRE ÉS SZAKKÉPESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ ELŐÍRÁSOK

► Munkahely: II. és III. progresszivitási szintű fekvőbeteg-gyógyintézet

Szakképesítés: kardiológia

Jogosultság: javasolhat és írhat

► Munkahely: háziorvos

Szakképesítés: megkötés nélkül

Jogosultság: javaslatra írhat

► Szakorvosi javaslat érvényességi ideje: 12 hónap

► Elfogadható BNO-kódok: (beleértve az összes azonosan kezdődő kódot) I5092, I5093

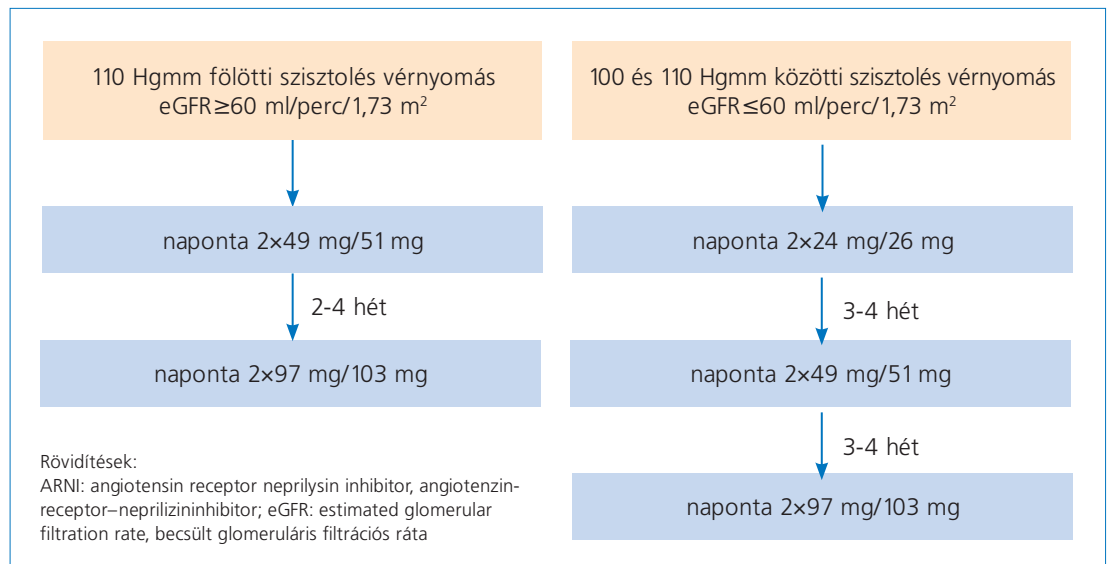
Rövidítések:

NYHA: New York Heart Association; BKEF: bal kamrai ejekciós frakció; ACE: angiotensin converting enzyme, angiotenzin-konvertáló enzim; ARB: angiotensin receptor blocker, angiotenzinreceptor-blokkoló; eGFR: estimated glomerular filtration rate, becsült glomeruláris filtrációs ráta

Az ARNI dózistitrálásának legfontosabb szempontjait és javasolt menetét a 2. ábrán tüntettük fel.

A gyógyszer javasolt kezdő dózisa naponta 2×49 mg/51 mg, amelyet a beteg toleranciájától, vérnyomásától függően 2-4 hét múlva meg kell duplázni, a naponta 2×97 mg/103

mg javasolt céldózis eléréséhez. Abban az esetben, ha a beteg szisztolés vérnyomása 100–110 Hgmm között van, vagy az eGFR-értéke kisebb, mint 60 ml/perc/1,73 m², akkor a naponta 2×24 mg/26 mg-os kezdődózis adása mérlegelendő (8). Előrehaladott stádiumú szívelégtelen betegeknel tünetes hipotónia



2. ábra:

Az ARNI titrálásának menete



előfordulhat, ezért esetükben a 2×24 mg/26 mg kezdődőzís javasolt. A hipotónia általában átmeneti, ezért forszírozni kell a nagyobb dózissra való titrálást. Az ARNI ACE-gátló szedése esetén csak 36 órás kimosási fázis után, ARB esetén azonban azonnal elkezdhető. 2 héttel az ARNI elkezdése után lehetőség szerint laboratóriumi kontrollvizsgálat történjék (vesefunkció, káliumszint). Fontos felhívni a beteg figyelmét arra, hogy a gyógyszerkomplex nem felezhető.

ARNI: A LEGGYAKORIBB MELLÉKHATÁSOK A PARADIGM-HF VIZSGÁLATBAN

A PARADIGM-HF vizsgálatban a szakubitritril/valzartánnal kezelt betegek 0,5%-ánál, míg az enalaprillal kezelt betegek 0,2%-ánál tapasztalták angioödéma kialakulását. Mindkét gyógyszer esetén ennél magasabb volt az angioödéma előfordulásának aránya fekete bőrű betegeknél (2,4% és 0,5%). Az ARNI-val kezelt betegek 14%-ánál, az enalaprillal kezelt 9%-ánál jelentkezett tünetes alacsony vérnyomás (90 Hgmm alatti szisztolés vérnyomásértéket az első csoport 2,7%-ánál, a másik betegcsoport 1,4%-ánál mértek). Tünetes hipotónia esetén első lépésben a sok esetben túlzott mértékben alkalmazott diuretikumok dózisének csökkentése, ennek hatástalanság esetén az ARNI dózisének csökkentése javasolt. A vizsgálat másodlagos végpontjai közül a vesefunkció romlása (kiindulási eGFR 50%-ot, vagy azt meghaladó csökkenése, eGFR 30 ml/perc-cel vagy 60 ml/perc alá történő romlása) az ARNI-val kezelt betegek körében 2,2%, míg az enalaprillal kezelt csoportban 2,6% volt (7). Az ARNI-val kezelt HFrEF-betegek 16,1%-ánál, míg az enalaprillal kezelt betegek 17,3%-ánál mértek emelkedett (>5,5 mmol/l) vagy magas szérumbálium-szintet. Akárcsak az ACEI/ARB, az MRA-k alkalmazása során, ARNI esetében is főként beszűkült vesefunkciójú betegeknél kiemelt jelentőségű a szérumbáliumszintjének rendszeres ellenőrzése.

GYÓGYSZER-INTERAKCIÓK

A szakubitritril gátolja az OATP1B1- és az OATP1B3-transzportereket, így szubsztátjaik, mint például a statinok, szisztémás

expozíciója jelentősen megnőhet. ARNI és atorvastatin egyidejű használata esetén a statin és metabolitjai koncentrációja kétszeresére, AUC-jük pedig 1,3-szeresére nőhet. Ebből kifolyólag statinokat és ARNI-t egyidejűleg szedő betegek esetében javasolt a májfunkció ellenőrzése.

A káliumspóroló vízajtók, a káliumpótlók vagy a káliumot tartalmazó sópótlók egyidejű alkalmazása a szérumbáliumszintjének emelkedéséhez vagy a szérumbáliumszintjének emelkedéséhez vezethet. A szérumbáliumszintjének szorosabb monitorozása javasolt, ha az ARNI-t ezekkel a szerekekkel együtt adják (8).

A HÁZIORVOSOK SZEREPE KIEMELT JELENTŐSÉGŰ A SZÍVELÉGTLEN BETEGEK GONDOZÁSÁBAN

A szívelégtelen betegek gondozása komplex, multidiszciplináris feladat. Ezen rossz prognózisú, sérülékeny betegek esetében kiemelten fontos a háziorvos és a gondozást/kezelést végző kardiológus szoros, felelősségteljes együttműködése.

Az optimális gyógyszeres kezelés elengedhetetlen feltétele a beteg megfelelő tájékoztatása, oktatása a szívelégtelenség progressziójának lassítása és a betegség szövődményeinek megelőzése érdekében. Fontos, hogy a beteg aktív részese legyen a gyógyítási folyamatnak, képesnek kell lennie az állapotrosszabbodás (indokolatlan testsúlynövekedés, fokozódó fáradékonyság, lábdagadás, fulladás) időben történő felismerésére, szükség esetén a diuretikumok bizonyos határok közötti rugalmas alkalmazására (9). Meg kell értetni a beteggel, hogy önkényesen nem szabad elhagynia a prognózist javító gyógyszereket (ACE-gátló/ARB/ARNI, BB, MRA), emiatt lényeges, hogy számára érthető információkkal rendelkezzen ezen gyógyszerek hatásairól és mellékhatásairól. Mivel a tünetes hipotónia az ARNI egyik leggyakoribb mellékhatása (és gyakran limitáló tényezője a gyógyszer titrálási folyamatának), ezért a háziorvosi vizsgálat során a vérnyomás rendszeres mérése javasolt. A vesefunkció, illetve a káliumszint ellenőrzése, ennek követése, elsősorban együttesen fennálló veseelégtelenség esetén szintén



kiemelt jelentőséggel bír. Fontos ismerni a beteg gyógyszereit; ARNI-val egyidejűleg az ACE-gátló vagy az ARB szedése kontraindikált, illetve ARNI-terápia indítása kizárólag 36 órával az utolsó ACE-gátlót tartalmazó gyógyszer bevétele után lehetséges. Azon betegek esetében, akik korábban ARB-terápiában részesültek, az átállítás lehet folyamatos.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elmúlt években végzett klinikai tanulmányok eredményei alapján a szakubitril/valzartán egy újszerű, rendkívül hatékony és biztonságos gyógyszer a HFrEF-ben szenvedő betegek kezelésére. A PARADIGM-HF vizsgálat alapján az ARNI túlélési, prognosztikai előnyt biztosít ebben az igen rossz

prognózisú betegségben, illetve nagymértékben csökkenti a szívelégtelenség miatti hospitalizációt. Utóbbi a jelenlegi járványhelyzet idején kiemelten jelentős. A mindennapi gyakorlatban fontos hangsúlyozni, hogy az ARNI bevezetések az addig alkalmazott ACE-gátló- vagy ARB-kezelést abba kell hagyni. A rendelkezésre álló és a folyamatosan bővülő bizonyítékok alapján a HFrEF-ben szenvedő betegek többségében a kezelést a jövőben ACE-gátló/ARB helyett nagy valószínűséggel ARNI alkalmazásával fogjuk kezdeni.

Köszönetnyilvánítás. A kézirat az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-20-3 és ÚNKP-20-2 kódszámú új nemzeti kiválóság programjának a nemzeti kutatási, fejlesztési és innovációs alapról finanszírozott szakmai támogatásával készült.

IRODALOM

1. Tomcsányi J, Tóth E. Szívelégtelenség epidemiológiája és terápiája Magyarországon a XXI. század elején. *Cardiologia Hungarica* 2012; 42: 155–62.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37 (27): 2129–2200.
3. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(12): 1123–33.
4. Nagy V. A krónikus szívelégtelenség epidemiológiája, a kezelési lehetőségek, a bisoprolol helye a terápiás palettán. *Orv Hetil*. 2013; 154: 1731–34.
5. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci (Lond)*. 2016; 130(2): 57–77.
6. Yancy CW, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. *Circulation* 2017; 136: e137–61.
7. McMurray JJ, et al: Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371: 993–1004.
8. Entresto alkalmazási előirat. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entresto-epar-product-information_hu.pdf
9. Borbély A, Barta J, Kertész A, et al. Szívelégtelenség. A szív és a verőerek betegségei orvostanhallgatóknak. Szerk.: Csánádi Z, Czuriga D. Debreceni Egyetem. Debrecen: Alföldi Nyomda; 2009. 129–142.

A cikk megjelenését támogatta a Richter Gedeon Nyrt, az Entresto® disztribútora, a Novartis Hungaria Kft. együttműködő partnereként. A cikkben szereplő információk a szerző(k) nézeteit tükrözik. A megemlített készítmények alkalmazása előtt olvassa el az érvényes alkalmazási előíratot.