

A csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség gyógyszeres kezelésének fejlődése: a gyorsítási stratégia klinikai jelentősége

VARJAS NORBERT, HEPP TAMÁS, BENCZÚR BÉLA

EVOLUTION IN MEDICAL THERAPY OF HEART FAILURE WITH REDUCED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION: CLINICAL IMPORTANCE OF THE RAPID TITRATION STRATEGY

A krónikus szívelégtelenség morbiditása és a mortalitása továbbra is magas, mely miatt a betegség megfelelő kezelése kiemelt jelentőségű. A csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) esetében számos bizonyíték áll rendelkezésre a prognózis javítására, beleértve a halálozás, a hirtelen szívhalál és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció csökkentését. Nagy, véletlenszerű betegbevonásos klinikai vizsgálatokban bizonyították be, hogy az angiotenzinkonvertálóenzim-gátlók (ACE-gátlók), az angiotenzinreceptor/neprilysin inhibitor (ARNI) β -blokkolók, a mineralokortikoidreceptor-antagonisták (MRA-k) és a 2-es típusú nátriumglükóz -kótranszporter-2-gátló (SGLT2-gátlók) csökkentik a morbiditást és a mortalitást HFrEF-ben szenvedő betegekben. Ennek megfelelően az Európai Kardiológus Társaság (ESC) 2021-ben megjelent ajánlásában a HFrEF bázis-terápiája négy pillérből áll: ACEI/ARNI, BB, MRA és SGLT-2-gátlók.

A korábbi, lépcsőzetes terápia felépítés helyett az új ajánlás a négy gyógyszer-csoport együttes elkezdését és a céldózisra történő gyors feltitrálását javasolja. A STRONG-HF klinikai vizsgálat a gyorsítási és a hagyományos titrálási stratégia összehasonlítására irányult. A vizsgálat eredményei alapján szignifikánsan előnyösebb volt a gyorsítási 180 napon belüli szívelégtelenség miatti rehospitalizációt és az összhalálozást magába foglaló primer összetett végpont, az életminőség változása, valamint a szívelégtelenség miatti rehospitalizáció önálló végpontja tekintetében. A terápiaoptimalizálásnál figyelemmel kell lennünk a HFrEF-ben szenvedő beteg társ-

Both, mortality and morbidity of chronic heart failure are persistently high, thus its adequate disease management is of pre-eminent importance. For heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) numerous evidence are available to improve its prognosis, including reduction of mortality, sudden cardiac death, and hospitalizations. Large randomized clinical trials have been shown that angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors), angiotensin-receptor/neprilysin inhibitor (ARNI), β -blockers, mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2 inhibitors) reduce both morbidity and mortality of HFrEF patients. Accordingly, the heart failure recommendation of the European Society of Cardiology (ESC) issued 2021, proposed the basic therapy for HFrEF in 4 pillars: ACEI/ARNI, BB, MRA and SGLT2 inhibitors.

Instead of the earlier approach of stepwise sequential therapy, the new recommendation advocates for simultaneous initiation of all four drug classes with rapid titration to the target dose. The STRONG-HF clinical trial aimed to compare the rapid titration with its conventional strategy. Concerning the primary composite endpoint of repeated heart failure in 180 days with rehospitalization and all-cause mortality compared with changes in quality of life and rehospitalization by heart failure as separate endpoints, the rapid titration was significantly more efficient solution.

When optimizing therapy, we have also to pay attention to the comorbidities of HFrEF patients, which may compromise the procedure of titration. The consensus docu-

dr. VARJAS Norbert (levelező szerző/correspondent), dr. HEPP Tamás, dr. BENCZÚR Béla: Tolna Vármegyei Balassa János Kórház, I. Belgyógyászat (Kardiológia/Nefrológia)/Tolna County, Balassa János Hospital, I. Department of Internal Medicine (Cardiology, Nephrology); H-7100 Szekszárd, Béni Balogh Ádám u. 5-7. E-mail: varjasnorbert@gmail.com

Érkezett: 2023. május 19. Elfogadva: 2023. július 23.

<https://doi.org/10.33616/lam.33.0329>

betegségeire is, melyek nehezíthetik a titrálási folyamatot. Az ESC Heart Failure Association által publikált konszenzuszokumentum speciális betegprofilok kialakítását javasolja a társbetegségek és a különböző hemodinamikai paraméterek alapján, majd a különböző betegprofiloknak megfelelően terápiás javaslatot is tesz. Összességében elmondható, hogy a legkevesebb korlátozó tényezővel és kontraindikációval az SGLT2-gátlók rendelkeznek, így kivétel nélkül minden profilban alkalmazhatók – már a kezelés kezdetén.

szívelégtelenség, HFrEF, ajánlás, gyorsitálás, betegprofil

ment of the ESC Heart Failure Association recommends special patient profiling by comorbidities and specific hemodynamic parameters, followed by therapeutic recommendations on different patient profiles. Overall, SGLT2 inhibitors have the least limiting factors and contraindications, thus they can be used in all profiles without exception – as early as at initiating the therapy.

heart failure, HFrEF, guideline, rapid titration, patient profiles

A szívelégtelenség incidenciája folyamatosan növekszik. A betegség prevalenciája 1-2% körül van, azonban 70 éves kor felett ez a 10%-ot is elérheti (1). Az egyéves és az ötéves mortalitás továbbra is nagy, így a megfelelő kezelés alkalmazása kiemelt jelentőségű. A csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség (HFrEF) esetében számos evidenciával rendelkezünk, hogy a betegség prognózisa javítható, beleértve a mortalitást, a hirtelen szívhalált és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázatának csökkentését. A legújabb, 2021-ben publikált, az akut és krónikus szívelégtelenség diagnózisára és kezelésére vonatkozó ESC-ajánlás (2) a HFrEF fő gyógyszeres és eszközös kezelésére egyértelmű javaslatot ad. A jelen közlemény az optimális gyógyszeres terápia felépítésének a sarokköveit, illetve a fokozott figyelmet igénylő tényezőket kívánja ismertetni az elmúlt 5-10 év magyar és angol nyelvű szakirodalma alapján.

A HFrEF bázisterápiája, a négy pillér kialakulása

Az 1980-as évektől kezdve folyamatosan újabb, komoly evidenciákkal rendelkező gyógyszercsoportok épültek be a HFrEF terápiájába, az addig alapgyógyszerelést jelentő digoxin és diuretikumok mellé. Elsőként az ACE-gátló (ACEi) családba tartozó enalapril klinikai vizsgálata, a CONSENSUS (3) eredménye bizonyította mortalitáscsökkentő hatását NYHA IV. stádiumú betegek körében, majd az enalapril NYHA I–III. stádiumú betegek körében is szignifikáns mortalitáscsökkenést hozott a SOLVD (4) vizsgálat keretein belül. Későbbiekben a captopril

RÖVIDÍTÉSEK

ACEi: angiotenzinkonvertázenzim-inhibitor
 ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló
 ARNI: angiotenzinreceptor-blokkoló nepri-
 lysin inhibitor
 BB: β -blokkoló
 CKD: krónikus vesebetegség
 ESC HFA: ESC Heart Failure Association
 ESC: Európai Kardiológus Társaság
 GDMT: ajánlások által javasolt gyógyszeres
 terápia (guideline-directed medical therapy)
 HFrEF: csökkent ejekciós frakcióval járó
 szívelégtelenség
 MRA: mineralokortikoidreceptor-antago-
 nista
 NYHA: New York Heart Association
 SGLT2i: nátriumglükóz-kotranszporter-2-
 gátlók (sodium-glucose cotransporter 2 in-
 hibitors)
 T2DM: 2-es típusú diabetes mellitus

(SAVE) (5), a ramipril (AIRE) (6), a trandolapril (TRACE) (7), valamint a lisinopril (8) alkalmazása is hasonlóan kedvező eredményekkel járt, így a vizsgálatokban alkalmazott ACEi-k és dózisaik bekerültek már a 2012-es ESC-ajánlásba (9) (1. táblázat).

Az ACEi-k mellett időnként előforduló mellékhatások miatt, valamint célzottabb farmakológia hatást feltételezve, az angiotenzin II 1-es típusú receptorát gátló gyógyszerekkel (angiotenzinreceptor-blokkolók, AT₁-receptor-blokkolók

– ARB-k) is több nagy klinikai vizsgálatot végeztek HFrEF-ben. A losartan (ELITE) (10), a valsartan (Val-HEFT) (11) és a candesartan (CHARM) (12) kedvező hatása megegyezett az ACEi-k prognózist javító hatásával (2).

Továbblépést jelentett az ARB együttadása a neprilysint (számos vasoactiv peptidet, például a natriureticus peptideket, a bradikinint, az angiotenzin I-et és II-t hasító enzim) hasító enzimmal, a sacubitrillel. Ezért az ACEi-k mellett a jelen bekezdésben célszerű tárgyalni az angiotenzinreceptor-blokkoló/neprilysin inhibitor (ARNI) sacubitril/valsartan szerepét (1. táblázat), melynek az előnyeit egy jóval későbbi, 2014-ben publikált PARADIGM-HF (13) vizsgálat igazolta, melyben a „gold standard” enalaprillal szemben bizonyította mortalitáscsökkentő hatását. Az ESC ajánlása alapján (2) mindazon ambuláns HFrEF-betegek számára javasolt az ACEi-t ARNI-ra cserélni, akik az optimális terápia ellenére panaszosak maradnak. Meg kell azonban jegyezni, hogy a HFrEF progressziójával a neprilysin hatása egyre gyengül, mert az általa gátolt vazopeptidok patofiziológiai jelentősége is egyre csökken, ezért a szívelégtelenség IV. stádiumában már nem indokolt a sacubitril/valsartan adása. A szívelégtelenség IV. stádiumában ACEi-t vagy ARB-t kell adni. A leírtakat figyelembe véve, az ESC-ajánlás a HFrEF I–III. stádiumában az ARNI-t javasolja a gyógyszeres kezelés egyik „pillérének” (2).

Megismerve a szívelégtelenség részletesebb patofiziológiáját, az 1990-es években a korábban negatív inotrop hatásuk miatt szívelégtelenségben kontraindikált β -blokkolók (BB) kerültek a figyelem középpontjába. Összmortalitást csökkentő hatásukat több nagy klinikai vizsgálatban is igazolták, így a carvedilol [U.S. Carvedilol Heart Failure Study] (14), COPERNICUS (15), a bisoprolol (CIBIS-II) (16), a metoprolol (MERIT-HF) (17) és a nebivolol (SENIORS) (18) bekerült már a 2012-es ESC-irányelvbe is (9), a javasolt kezdő-, illetve céldózisait a 2. táblázat mutatja.

A HFrEF-betegpopuláció harmadik terápiás pillérévé a mineralokortikoid-receptor-antagonisták (MRA) váltak. 1999-ben bemutatták a RALES (19) vizsgálatot, amely a spironolacton mortalitáscsökkentő hatását igazolta HFrEF-ben. Ezt követően egy másik, szelektívebb MRA-ról, az eplerenonról is igazolódott az EPHEUS (20) és EMPHASIS (21) vizsgálatokban, hogy javítja a mortalitást, így erős indikációval kerültek be már a 2012-es ESC-ajánlásba is (9) (3. táblázat).

Az ACE-gátlók, az ARB-k, illetve az ARNI, a β -blokkolók és az MRA-k beépülését a HFrEF kezelésébe a szívelégtelenség patofiziológiájának egyre jobb megismerése tette lehetővé.

1. táblázat. A 2021-es ESC-ajánlásban (2) szereplő ACEi-k és ARNI kezdő- és céldózisai

	Kezdődózis	Céldózis
captopril	3 × 6,25 mg	3 × 50 mg
enalapril	2 × 2,5 mg	2 × 10–20 mg
lisinopril	1 × 2,5–5 mg	1 × 20–35 mg
ramipril	2 × 2,5 mg	2 × 5 mg
trandolapril	1 × 0,5 mg	1 × 4 mg
sacubitril/valsartan	2 × 49/51 mg	2 × 97/103 mg

2. táblázat. A 2021-es ESC-ajánlásban (2) szereplő β -blokkolók kezdő- és céldózisai

	Kezdődózis	Céldózis
bisoprolol	1 × 1,25 mg	1 × 10 mg
carvedilol	2 × 3,125 mg	2 × 25 mg
metoprolol succinate (CR/CX)	1 × 12,5–25 mg	1 × 200 mg
nebivolol	1 × 1,25 mg	1 × 10 mg

3. táblázat. A 2021-es ESC-ajánlásban (2) szereplő MRA-k kezdő- és céldózisai

	Kezdődózis	Céldózis
eplerenon	1 × 25 mg	1 × 50 mg
spironolacton	1 × 25 mg	1 × 50 mg

A HFrEF kezelésében a továbblépést az SGLT2-gátlók alkalmazása jelenti. A terápiás fegyvertárba kerülésük egy „adminisztratív intézkedésnek” volt köszönhető. A 2-es típusú diabetes mellitus kezelésében korábban rendszeresen adott szulfanilureák, tiazolidindionok (glitazonok) egyes hatóanyagai (a kedvező antidiabetikus hatás mellett) növelték a súlyos cardiovascularis események kockázatát. Ezért az Amerikai Gyógyszerügyi Hatóság (Food and Drug Administration, FDA) előírta, hogy az antidiabetikumokkal végzett klinikai vizsgálatok során a cardiovascularis rendszerre gyakorolt hatást is vizsgálni kell. A diabetes mellitusban szenvedő betegek nátriumglükóz-kotranszporter-2-gátlókkal (SGLT2-gátlókkal) történt kezelése során derült ki, hogy ezek a gyógyszerek a kedvező anyagcserehatásuk mellett a cardiovascularis rendszerre is jótékony hatásúak, csökkentik a szívelégtelenség kockázatát. Ezért nem csak 2-es típusú diabetes mellitusban (T2DM), hanem szívelégtelenségben szenvedő betegek körében is vizsgálták a hatásukat. A véletlenszerű betegbesorolásos (randomizált) klinikai vizsgálatok eredményeinek („A” szintű bizonyítékok) kö-

4. táblázat. A 2021-es ESC-ajánlásban (2) szereplő SGLT2i-k kezdő- és céldózisai

	Kezdődózis	Céldózis
dapagliflozin	1 × 10 mg	1 × 10 mg
empagliflozin	1 × 10 mg	1 × 10 mg

szönhetően az SGLT2-gátlók a szívelégtelenség kezelését tárgyaló 2021. évi ESC-irányelvekben I. osztályú ajánlást kaptak. A dapagliflozin (DAPA-HF) (22) és az empagliflozin (EMPEROR-Reduced) (23) a T2DM fennállásától függetlenül, ACEi/ARNI, BB és MRA terápiához hozzáadva, szignifikáns mértékben csökkentik a mortalitást és a szívelégtelenség miatti kórházi kezelés kockázatát. A 4. táblázatban látható, hogy az SGLT2i-k kezdő- és céldózisa megegyezik, így alkalmazásuk titrálást nem igényel. Negyedik alappillérként a HFrEF bázisterápiájában a legegyszerűbben alkalmazható szerré váltak, emellett kedvező hatásuk már néhány hét elteltével igazolható.

A 2021-es ajánlásba az ACEi-k, a BB-k és az MRA-k mellett a legerősebb, I. osztályú ajánlással kerültek be az „A” szintű bizonyítékok alapján az SGLT2i-k is. Az irányelv alapján a HFrEF bázisterápiája immár négy gyógyszer csoportra bővült. Az ESC 2021. évi irányelveiben nem csak ez az egyetlen újdonság a gyógyszeres terápiát illetően. A korábbiaktól eltérően a 2021-es ajánlás nem szekvenciális, lépcsőzetes terápiafelépítést, hanem a négy gyógyszer csoport együttes elkezdését, majd az egyes szerek céldózisig történő feltitrálását javasolja (amennyiben tolerálható) (2). Hasonló szempontok alapján a 2022 elején megjelent amerikai ajánlás (24) több lépésből álló „step-by-step” kezelési algoritmust fogalmazott meg a HFrEF kezelésére. Az 1. lépés az első vonalbeli négyes terápia megkezdése kis dózisban lehetőleg 4–6 héten belül, bármilyen sorrendben. Fontos hangsúlyozni, hogy az SGLT2-gátlók előnyei heteken belül, míg az ARNI kedvező hatása 30 napon belül érvényesül – ez is azt indokolja, hogy ezt a két szert jó volna már a kezelés elején megkezdeni, akár már az akutan kialakult szívelégtelenség, illetve a krónikus szívelégtelenség akut dekompenzációja miatt kórházba került beteg hazabocsátása előtt. A 2. lépésben a titrálendő szerek dózisának fokozatos emelése következik a javasolt céldózisig, illetve a maximálisan tolerálható adagig. A négy „bázis” gyógyszer csoport optimális adagja mellett még mindig panaszos/tünetes beteg esetében kiegészítő gyógyszerek hozzáadása következhet, mint például az ivabradin, a digoxin és a vericiguat megkezdése, de nem kielégítő hatás esetén eszközös

kezelési módszerekre [reszinkronizáló kezelés, implantálható cardioverter-defibrillátor (ICD), keringéstámogató eszközök] is szükség lehet.

A céldózisra történő titrálás

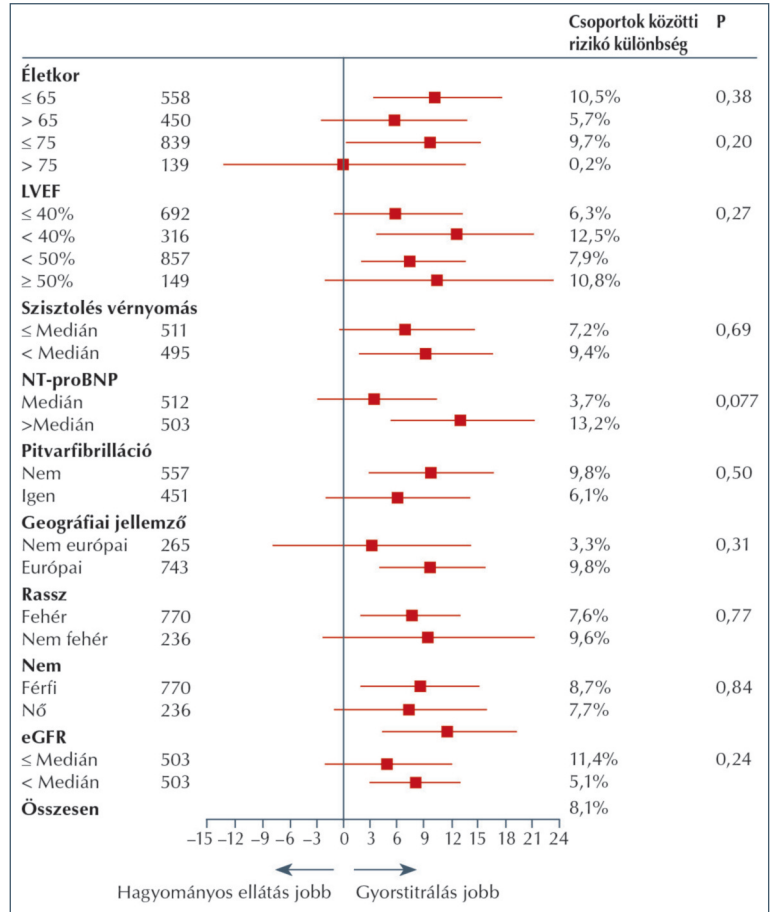
A 2021-es ESC-ajánlás kiegészítő mellékletében (25) részletes útmutatás olvasható az egyes gyógyszer csoportok bevezetéséről, kontraindikációjáról és az esetleges speciális figyelmet igénylő tényezőkről. Hasonlóképpen részletezik a dózisemelések ütemezését és a titrálás során ellenőrizendő paramétereket is. A mindennapi gyakorlatban azonban kevés beteg esetében valósul meg az optimális, gyors gyógyszer-titrálási ütem. Ennek elmaradása vagy késleltetése rontja a HFrEF-betegek életkilátásait, ugyanis a nagy klinikai vizsgálatokban leírt szignifikáns előnyök leginkább az optimális terápia mellett érvényesülhetnek. A hagyományos betegellátó rendszerben legtöbbször nem áll rendelkezésre elég idő arra, hogy minden beteg a kellő időben kontrollvizsgálatban részesüljön, ami a gyógyszer-titrálás lassulásához vagy elmaradásához vezethet.

A gyorstitrálás és a hagyományos titrálás összehasonlítására irányult a STRONG-HF (The Safety, Tolerability and Efficacy of Rapid Optimization, Helped by NT-proBNP Testing, of Heart Failure Therapies) klinikai vizsgálat (26–28). A vizsgálatot 14 ország 87 centrumában végezték és azok a betegek kerültek bevonásra, akiket szívelégtelenség tünete miatt hospitalizáltak, hemodinamikailag stabil állapotban voltak és a kezdeti > 2500 pg/ml NT-proBNP-szintjük az addigi kórházi kezelésre legalább 10%-os csökkenést mutatott, valamint korábban nem részesültek a szívelégtelenség optimális dózisú terápiájában. A STRONG-HF kapcsán fontos megemlíteni, hogy a vizsgálat kezdetén (2018) az SGLT2i-k még nem tartoztak a bázisterápiához. Összesen 1078 beteg került randomizálásra 1:1 arányban a gyorstitrálási (n = 542) vagy a hagyományos ellátási (n = 536) csoportba. A gyorstitrálási csoportban a betegeknek a kórházból való távozást megelőzően már a BB, ACEi (intolerancia esetén ARB) vagy ARNI és az MRA terápiát a céldózis felére emelték, amennyiben ez lehetséges volt. A céldózisokat a randomizáció után 2 héttel tervezték elérni, abban az esetben, ha a titrálás biztonságos és tolerálható volt. Az ACEi (vagy ARB), az ARNI és MRA feltitrálását nem folytatták abban az esetben, ha a betegek szisztolés vérnyomása 95 Hgmm alatt volt vagy a szérumkálium értéke magasabb volt, mint 5 mmol/l, illetve ha a becsült glomerularis filtrációs ráta (eGFR) 30 ml/

perc/1,73 m² alatt volt. A BB-k titrálását nem végezték el, ha a szívfrekvencia 55/min alatt volt vagy ha a betegek szisztolés vérnyomása 95 Hgmm-nél alacsonyabb volt, illetve 10%-os NT-proBNP-szint-emelkedés esetén sem forszírozták a dózisemelést. A vizsgálat elsődleges végpontja a 180 napon belüli szívelégtelenség miatti rehospitalizáció és az összhalálozás együttes gyakorisága volt. A másodlagos végpontok közé tartoztak: az életminőség változása a kiindulási értéktől a 90. napig az EQ-5D vizuális analóg skála szerint, a 180 napon belül bármely okból bekövetkező halálozás, a 90 napon belüli szívelégtelenség miatti rehospitalizáció és az összhalálozás. A gyorstitrálási csoportban a betegek jóval nagyobb arányban részesültek magasabb dózisú terápiákban, az utánkövetés 90. napján ebben a csoportban a céldózist az ACEi vagy az ARB esetében a betegek 55%-a érte el, szemben a hagyományos ellátásban részesülő csoport csupán 2%-ával. A BB-k tekintetében ez az arány 49% vs 4%, az MRA-k esetében pedig 84% vs 46% volt. A vizsgálat ideje alatt jelent meg az ESC új irányelve, amelybe már az SGLT2i-k is bekerültek, így ezen gyógyszerek alkalmazását is értékelték. A gyorstitrálási csoportban a betegek 10%-a, míg a másik csoportban a betegek 5%-a részesült SGLT2i-terápiában.

A vizsgálatban szignifikáns különbség mutatkozott a két csoport között a 180 napon belüli szívelégtelenség miatti rehospitalizáció és az összhalálozás együttes gyakoriságát magába foglaló primer összetett végpont, illetve az életminőség változása, valamint a primer végpont egyes elemeinek önálló kockázata szempontjából a gyorstitrálási csoport javára. A többi végponti eseményben (90 és 180 napon belüli összhalálozás, illetve cardiovascularis halálozás, 90 napon belüli szívelégtelenség miatti rehospitalizáció és az összhalálozás együttes gyakorisága, valamint a szívelégtelenség miatti ismételt kórházi kezelés a két csoport között) nem volt szignifikáns különbség, de az előfordulási arányuk kevesebb volt a gyorstitrálási csoportban. Az alcsoport-analízisek során is minden tekintetben a gyorstitrálási stratégia bizonyult kedvezőbbnek (1. ábra).

A STRONG-HF vizsgálatban egyértelműen igazolódott a céldózisok elérésének, a gyorstitrálási stratégiának a biztonságossága és előnye. Mindemellert az optimális gyógyszerelés felépítéséhez és a betegek ellenőrzéséhez hozzátartozik a rendszeres kontrollvizsgálat. A két csoport tekintetében ebben a számban is jelentős különbség mutatkozott. A gyorstitrálási karon levő betegeknél átlagosan 4,8 vizit történt az első 90 napban, míg a hagyományos ellátásban részesülő csoportban mindössze átlagosan 1,0.



1. ábra. A STRONG-HF vizsgálat alcsoport-analízisének eredményei (a 26-os hivatkozás alapján, átszerkesztve)

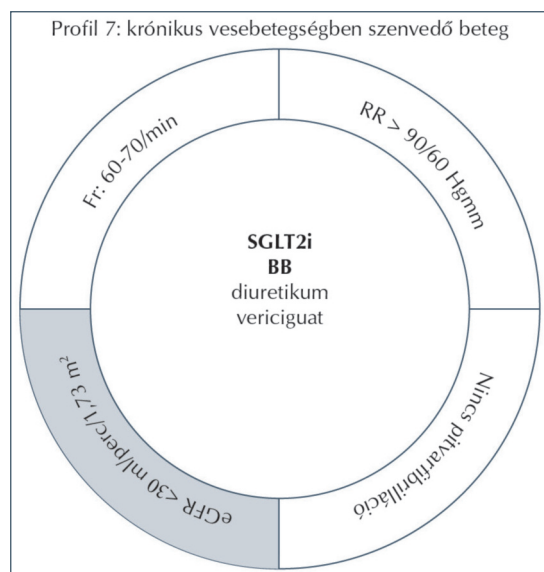
Mindezek alapján a betegellátás során törekedni kell a HFREF-betegek esetében a céldózis mielőbbi elérésére, ehhez azonban a biztonságosság szempontjából elengedhetetlenül szükségesek a rendszeres ellenőrző vizsgálatok, orvos-beteg találkozások. Egy HFREF-ben szenvedő beteg hazabocsátását követően vagy ambuláns ellátása során 1-2 hetente érdemes lenne a betegeket ellenőrizni, a megfelelő dózisemeléseket elvégezni. A guideline által javasolt gyógyszerek felépítésének (GDMT) a sajátos hazai viszonyok miatt számos nehézsége van: meg kell említeni egyrészt a gondozási gyakorlat megvalósításának korlátait, másrészt a támogatási rendszer anomáliáit. A szívelégtelenségben szenvedő betegek ambuláns gondozását a szívelégtelenség-ambulanciák rendszerének széles körű kialakítása, a szívelégtelenség-szakasszisztensek képzése jelentősen segíthetné – persze ebben a súlyos forrás- és szakemberhiánnyal küszködő magyar egészségügyben rövid időn belül ez nem fog megvalósulni. A Szívelégtelenség Ambulanciák kis száma, a kardiológiai szakrendelések zsúfoltsága

miatt sok esetben a következő kontrollvizsgáló-
tig hónapok telnek el. Ez a késedelem a gyógy-
szerelés szempontjából elvesztegetett időnek
számít, betegeink szempontjából pedig fokozód-
hat a mortalitás. Ráadásul a szívelégtelenség
miatti rehospitalizáció jelentős terhet jelent az
egészségügyi ellátórendszernek. A másik irány a
házi orvosok (és a betegek) edukációja révén a
titrálás telemedicinális módon, a beteg által oda-
haza történő megvalósítása lehetne. Megfelelő
képzés után a testsúly, a vérnyomásérték és pul-
zusszám, valamint az egyszerű klinikai tünetek
alapján a dózistitrálás elvégezhető lenne anélkül
is, hogy a betegnek személyesen meg kellene
jelennie a kardiológusnál (29, 30).

Sok esetben azonban a gyógyszerittrálásnak
nem csak az elmaradt gyakori vizitek szabnak
gátat. A HFrEF-populáció jelentős része rendel-
kezik társbetegségekkel. A terápia optimalizálá-
sát az esetükben leggyakrabban a beszűkült vese-
funkció és a hypotonia korlátozza, de számos
egyéb tényező is limitálhatja azt. Az ESC Heart
Failure Association (ESC HFA) kiadott egy
konszenzusdokumentumot (31), amelyikben az
optimális HFrEF-terápiát befolyásoló legfonto-
sabb tényezők alapján különböző betegprofil-
okat hoztak létre, és javaslatot tettek ezen profil-
lal rendelkező betegek optimális gyógyszerelé-
sére is.

Betegprofilozás, korlátozó tényezők

A mindennapi gyakorlat során gyakran találko-
zunk olyan HFrEF-ben szenvedő betegekkel,
akiknél az egyéb társbetegségek jelenlétét is
figyelembe kell venni a terápia optimalizálása
során. Az ACEi/ARNI céldózisra történő titrál-
lását legtöbb esetben a hypotonia, míg a BB-k
dózisemelését általában a bradycardia korlátozza.
MRA-k esetében pedig szoros laborkontroll
szükséges a hyperkalaemia veszélye miatt. Külön
speciális figyelmet igénylő csoportot képviselnek
a krónikus vesebetegségben (CKD) szenvedők.
A HFrEF-bázissterápia alkalmazása és felépítése
talán ebben a populációban a legnehezebb.
Amennyiben a beteg kezelése során a szérum-
kreatinin értéke >100%-os növekedést mutat,
vagy a szérumkálium értéke > 5,5 mmol/l feletti,
az ACEi- és MRA-terápiát fel kell függeszteni. A
kreatinin > 50%-os emelkedése esetén a dózis
csökkentése szükséges. Fontos megjegyezni,
hogy az ARNI alkalmazását <30 ml/min/1,73
m² eGFR esetén nem vizsgálták. Hatásmecha-
nizmusokból adódóan az SGLT2i-k kezdeti



2. ábra. Az ESC HFA konszenzusdokumentuma (31) alapján készített ábra, mely a krónikus vesebetegségben szenvedő (Profil 7) HFrEF-beteg gyógyszerelését mutatja

eGFR-csökkenést eredményeznek, de hosszú
távú klinikai előnyökkel rendelkeznek a renalis
végpontok szempontjából is. CKD esetében a
számos korlát miatt ígéretes lehet a vericiguat
használata, melyet a VICTORIA vizsgálatban
(32) egészen 15 ml/perc/1,73 m² eGFR-értékgig
alkalmazták és előnyösnek bizonyult.

Az ESC HFA által publikált konszenzusdoku-
mentum (31) a különböző társbetegségek és vi-
tális paraméterek alapján javasolja a különböző
profilú betegek gyógyszerelését számos speciális
klinikai helyzetet modellezve (közülük a 2. ábrán
a korábban részlezett CKD-ben szenvedő beteg-
profil emeltük ki, mivel ennek a betegcsoport-
nak a kezelése jelenti az egyik legnagyobb problé-
mát a napi gyakorlatban). Ezt követően egy
még frissebb európai állásfoglalás a 30 ml/min
alatti GFR-rel járó CKD esetében az ACE-gátló
megkezdését kis dózisban engedélyezi, de az
ARNI-t és az MRA-t változatlanul nem javasolja
(33). Összességében elmondható, hogy a legke-
vesebb korlátozó tényezővel és kontraindikáció-
val az SGLT2i-k rendelkeznek, így kivétel nélkül
minden profilban alkalmazhatók. Emiatt egyre
inkább az a gyakorlat kezd kikristályosodni,
hogy az SGLT2-gátlókat az elsők között adhat-
juk a HFrEF-ben szenvedő betegeknek, majd a
többi, dózistitrálást igénylő szert kis dózissal
kezdve, de mielőbb feltitrálva kell elérni a lehető-
ségekhez képest optimális kezelést. A hazai sajá-
tosságokat figyelembe véve még nehezebb a
legkorszerűbb európai terápias elvek megvalósi-

tása. Az ARNI speciális felírhatósági előírásait figyelembe véve primer terápiaként, megelőző ACE-gátló kezelés nélkül nem írható (ugyanis csak ACE-gátlót már szedő beteg ismételt hospitalizációja esetén javasolhatjuk). Nem elhanyagolhatóak a társadalombiztosítóra nehezedő költségei sem, hiszen *Srivastava* adatai alapján, egy cardiovascularis haláleset elkerüléséhez 19, illetve egy bármilyen okból bekövetkező haláleset elkerüléséhez 21 beteget kell 5 éven keresztül kezelni ARNI-val anelapril helyett (34).

Magyarországon a dapagliflozin és az empagliflozin alkalmazási leírásában az indikációk között bár szerepel a szívelégtelenség is, de ilyen javallattal történő felírásukhoz nincs tb-támogatás, ezért gyakran elfogadhatatlan anyagi terhet jelenthetne a szedésük a betegek számára. Ez a szerzők tapasztalata alapján mégsem jelent akkora akadályt, hiszen a korai előnyök megfelelő kommunikációja, a családtagok bevonása, a betegek néhány hetes kezelés utáni kedvező tapasztala-

latai akár a teljes áron történő felírást is lehetővé teszik.

Összefoglalás

Összegzésként elmondható, hogy a gyorstitrálási stratégia alkalmazása mellett kedvezőbb prognózis tapasztalható HFrEF-betegek esetében. Csökkenthető a mortalitás, az ismételt kórházi kezelés gyakorisága, illetve a betegek életminősége is javítható. A gyógyszeradagok optimális adagjának minél gyorsabb elérését célzó stratégia biztonságosan alkalmazható megfelelő, szoros kontroll mellett. Azokban az esetekben, melyekben a HFrEF-betegek klinikai állapota vagy társbetegségei (például CKD, pitvarfibrilláció, hypotonia) korlátozzák a bázisterápia valamelyikének az alkalmazását, törekedni kell a többi gyógyszercsoport lehetőség szerinti mielőbbi felépítésére.

Irodalom

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, et al. Epidemiology of heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2020;22:1342-56. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1858>
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2021;42(36):3599-726.
3. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35. <https://doi.org/10.1056/NEJM198706043162301>
4. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250501>
5. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction - Results of the survival and ventricular enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77. <https://doi.org/10.1056/NEJM199209033271001>
6. The AIRE Trial Study Group. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993;342(8875):821-8. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)92693-N](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92693-N)
7. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al., for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6. <https://doi.org/10.1056/NEJM199512213332503>
8. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100:2312-2318. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.23.2312>
9. McMurray, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012; 14:803-69.
10. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355(9215):1582-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02213-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02213-3)
11. Latini R, Masson S, Anand I, et al. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2002;106(19):2454-8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000036747.68104.AC>
12. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, et al. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation* 2004;110(17):2618-26. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000146819.43235.A9>
13. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371:993-1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
14. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al., U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on

- morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199605233342101>
15. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-1658.
<https://doi.org/10.1056/NEJM200105313442201>
 16. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)11181-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)11181-9)
 17. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04440-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04440-2)
 18. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-25.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi115>
 19. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411001>
 20. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa030207>
 21. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009492>
 22. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
 23. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-1424.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
 24. Writing Committee Members; ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Card Fail* 2022;28(5):e1-e167.
<https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2022.03.346>
 25. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: supplementary data Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2021;00:1-42.
 26. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* 2022;400(10367):1938-952.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02076-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02076-1)
 27. Čerlinskaitė-Bajorė K, Lam CSP, Sliwa K, Adamo M, Ter Maaten JM, Léopold V, et al. Sex-specific analysis of the rapid up-titration of guideline-directed medical therapies after a hospitalisation for acute heart failure: insights from the STRONG-HF trial. *Eur J Heart Fail*, előzetes elektronikus közlés: 2023.05.16.
<https://doi.org/10.1002/ejhf.2882>
 28. Adamo M, Pagnesi M, Mebazaa A, Davison B, Edwards C, Tomasoni D, et al. NT-proBNP and high-intensity care for acute heart failure: the STRONG-HF trial. *European Heart Journal*, előzetes elektronikus közlés: 2023.05.23.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad335>
 29. Bozkurt B. What to and not to monitor for up-titration of GDMT in patients with heart failure. The case for patient self-up-titration of GDMT. *JACC Heart Fail* 2022;10(11):881-4.
<https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.09.005>
 30. Massot M, Itier R, Galinier M, Roncalli J, Fournier P, Ayot S, Galtier G. Ultra-fast remote up-titration of heart failure treatment: a safe, efficient and feasible protocol. *European Heart Journal* 2022;43(Suppl 2).
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.945>
 31. Rosano GMC, Moura B, Metra M, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2021;23(6):872-81.
<https://doi.org/10.1002/ejhf.2206>
 32. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020;382:1883-1893.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915928>
 33. Mullens W, Martens P, Testani JM, et al. Renal effects of guideline-directed medical therapies in heart failure: a consensus document from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2022;24(4):603-19.
<https://doi.org/10.1002/ejhf.2471>
 34. Srivastava PK, Claggett BL, Solomon SD, et al. Estimated 5-year number needed to treat to prevent cardiovascular death or heart failure hospitalization with angiotensin receptor-neprilysin inhibition vs standard therapy for patients with heart failure with reduced ejection fraction: An analysis of data from the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol* 2018;3(12):1226-31.
<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.3957>