

Biomarkerek jelentősége a szívelégtelenség diagnózisa és gondozása szempontjából az ESC ajánlásainak frissítésével

Tomcsányi János

Betegápoló Irgalmasrend Budai Irgalmasrendi Kórháza, Kardiológia Osztály, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Tomcsányi János, 1027 Budapest, Árpád fejedelem u. 7. II. em. Kardiológia, E-mail: tomcsanyij@gmail.com

Mottó: „If you cannot measure it, you cannot improve it” Lord Kelvin

A szívelégtelenség gyógyszeres kezelése forradalmi változásokon megy keresztül. Ebben a natriuretikus peptideknek (NP) a diagnózison túlmutató szerepe van. Az alábbi összefoglaló erre fókuszálva mutatja meg a NP szerepét az új ajánlások alapján.

Kulcsszavak: szívelégtelenség, natriuretikus peptidek, ajánlások

Relevance of biomarkers for diagnosis and care of heart failure by updating ESC recommendations

Drug treatment of heart failure is undergoing revolutionary changes. Natriuretic peptides (NP) have a role in this beyond diagnosis. The following summary focuses on this and shows the role of NP based on the new recommendations.

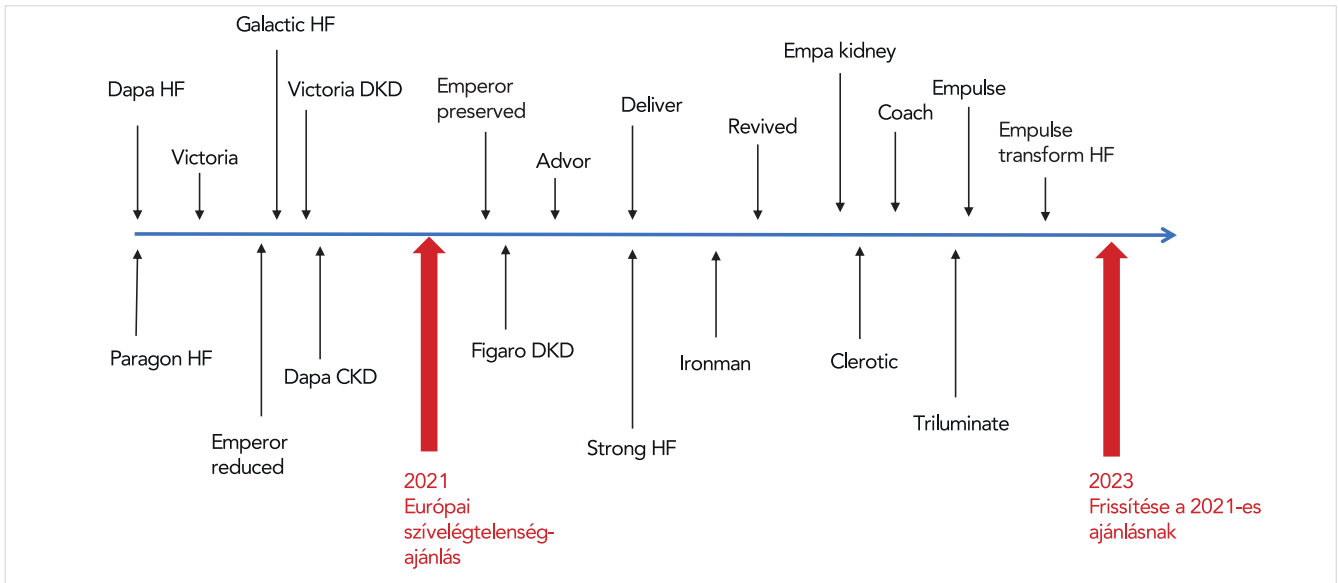
Keywords: heart failure, natriuretic peptide, guidelines

A szívelégtelenség miatt hospitalizált betegek halálozása napjainkban is igen magas. Elsősorban a hospitalizációt követő első 6 hónapban lehet a legrosszabb indulatú tumoros betegséggel hasonló mértékű halálozást detektálni (1, 2). A szívelégtelenség gyógyszeres kezelésében az elmúlt évtizedben igen jelentős előrelépés történt, ami új gyógyszer csoportok bevezetése eredményezett csökkent szisztolés balkamra-funkciójú betegeknél.

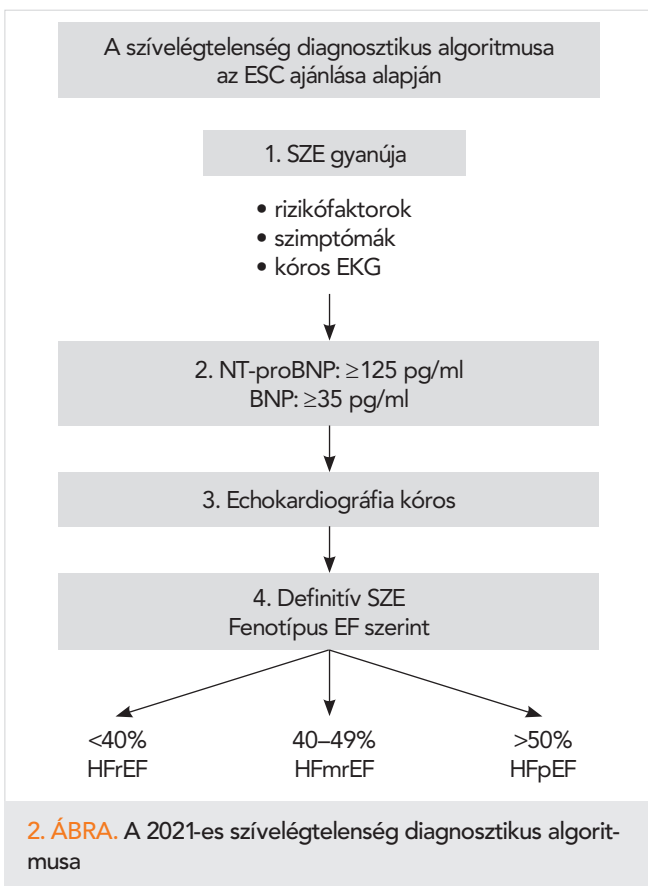
Például egy 55 éves csökkent balkamra-funkciójú szívelégtelen betegnél átlagosan 6,3 évvel javul a túlélés, ha a beteg a béta-blokkolók és MRA mellett az újabb ARNI és SGLT2i gyógyszeres kezelésben is részesül (3). Ezek a gyógyszerek ezért aztán I-es ajánlással szerepelnek a 2021-es szívelégtelenség-ajánlásban (4). Jogosan merülhet fel a kérdés, hogy miért kell két

évvel a szívelégtelenség-ajánlás után egy „update”-et kiadni (5)? Ennek szemléletes magyarázatát az 1. ábra mutatja, ahol a 2021-es ESC-ajánlás előtti és utáni szívelégtelenség-vizsgálatok nagy száma látható. A 2021-es ajánláshoz képest a 2023-as frissített ajánlás két nagyon fontos új üzenetet hozott:

1. a szívelégtelenség minden formájában, tehát megtartott balkamra-funkciójú betegeknél is I-es ajánlással javasolt az SGLT2-gátlók adása.
2. az elsővonalbeli – kardiovaszkuláris mortalitást javító – gyógyszerek mielőbbi bevezetése és fel-titrálása javasolt, mert ezzel már a hospitalizációt követő első 6 hónapban igen jelentős kardiovaszkuláris eseménycsökkenést lehet elérni (6). Az eddigi ajánlások csak azt mondták, hogy milyen készítményeket adjunk, de a „hogyan-ról” nem nyilatkoz-



1. ÁBRA. A 2021-es európai szívelégtelenség-ajánlást közvetlenül megelőző és azt követő fontosabb randomizált gyógyszer-vizsgálatok

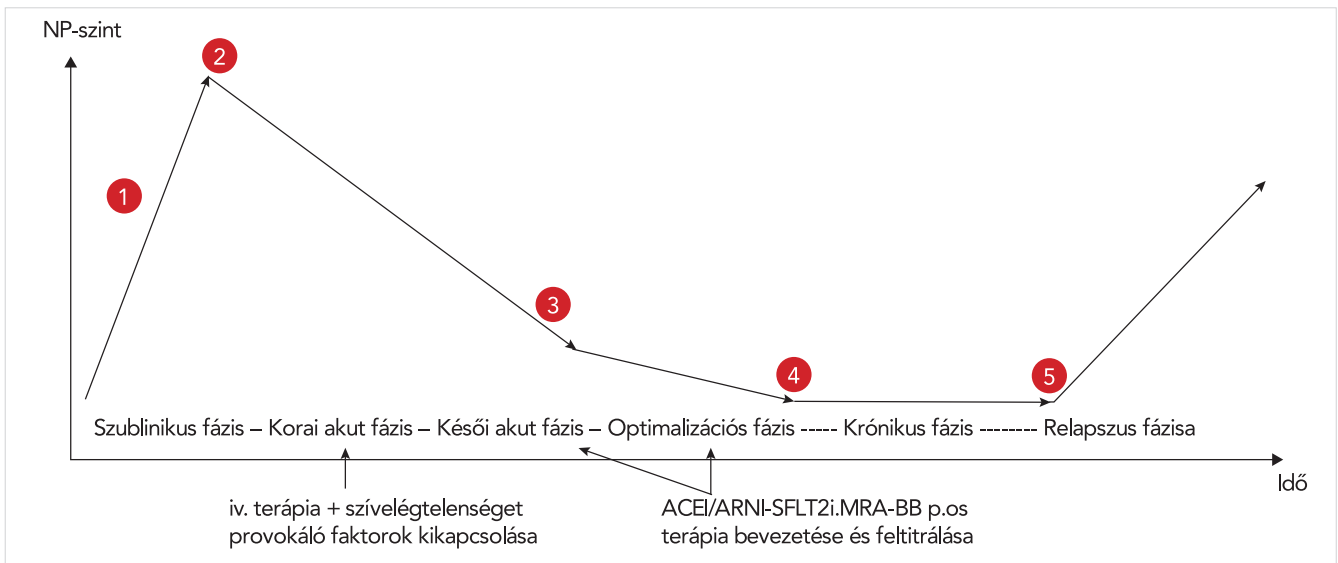


2. ÁBRA. A 2021-es szívelégtelenség diagnosztikus algoritmus

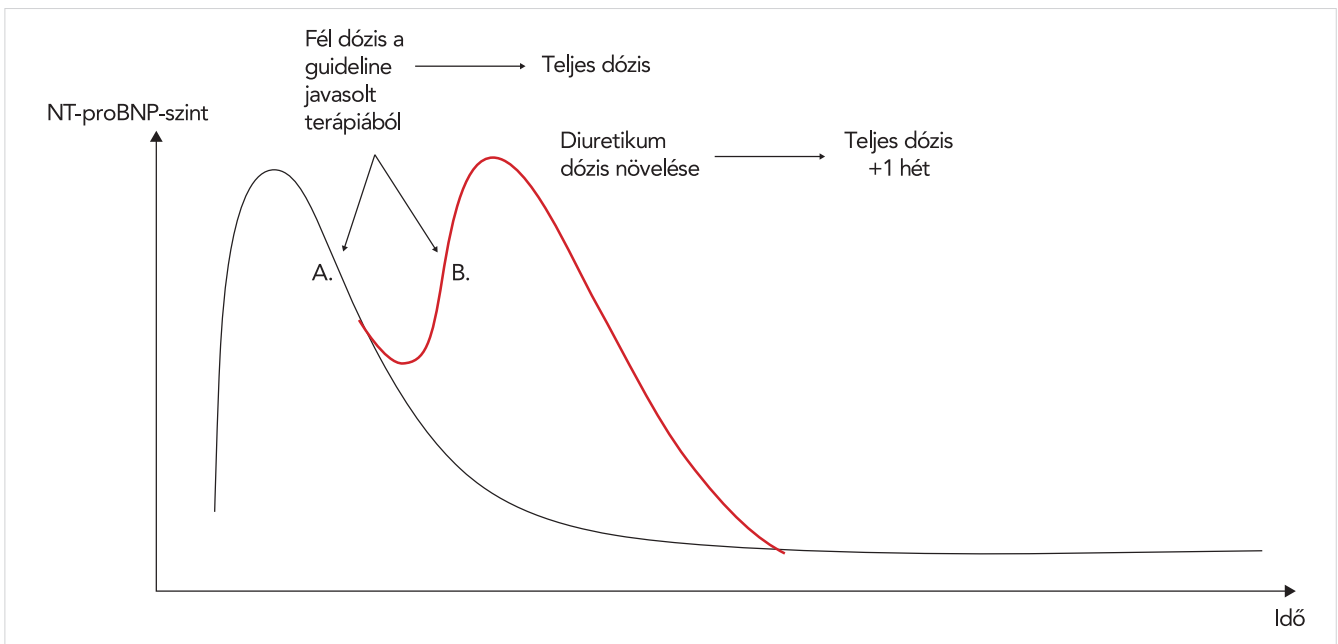
tak, illetve a lassú, szekvenciális gyógyszerbeállítás és feltitrlálás volt az elfogadott. Amint a 2021-es ESC-ajánlás diagnosztikus algoritmusából látható (2. ábra) a natriuretikus peptideknek kulcsszerepe van a szívelégtelenség diagnózisában. Ugyanakkor a natriuretikus peptideknek nemcsak a diagnózis felállításában, hanem a beteggondozásban is fon-

tos szerepet játszanak. A 3. ábra a natriuretikus peptidszint változásait mutatja a szívelégtelenség különböző fázisaiban.

Az új ajánlás elsősorban a STRONG-HF-vizsgálat alapján (6) a gyors (intenzív) gyógyszerbeállítást javasolja és előnybe helyezi a több készítmény egymás melletti, kis dózisban való alkalmazását szemben a korábbi gyakorlattal. Ennek oka, hogy STRONG-HF-vizsgálatban a 180 napos összhalálozás/szívelégtelenség miatti hospitalizáció az agresszív kezelési karon 15,2% volt, míg a hagyományos kezelés mellett 23,3%. Ezeknek az elképesztő adatoknak a háttérében az áll, hogy a céldózist elérők arányában hatalmas különbség mutatkozik. Az ACEI/ARB/ARNI tekintetében 55% versus 2%, béta-blokkolóknál 49% versus 4% míg MRA esetében 84% versus 46%. Minden esetben az intenzifikált száron tudtak jobb eredményt elérni. (Az SGLT2i a vizsgálat tervezésekor még nem rendelkezett indikációval). A magas intenzitású csoportban, ha a vénás diuretikum után a gyógyszerek mellett az NT-proBNP-szint fokozatosan csökkent akkor gyorsabban lehet a teljes céldózisokat elérni, míg ha ismét emelkedik az NT-proBNP, akkor diuretikum dózisének növelése és a gyógyszerfeltitrlálás prolongálása javasolt (4. ábra). Az ajánlásokban a szívelégtelenség romlása („worsening of heart failure”) egy mostohagyerek. A régebbi ajánlásokban még csak nem is szerepelt, a legújabb ajánlások már megemlítik, de nincsen sem pontos definíciója, sem konkrét terápiás javaslat ezekre az esetekre (8). Kétségtelül, hogy az NT-proBNP-szint emelkedése és a folyadékretenciós tünetek megjelenése tekinthető elsődlegesen a szívelégtelenség romlásának. Ilyen állapotban a nagy dózisú furosemid intravénás alkalmazása (DOSE-study), illetve a korai empagliflozin alkalmazása az, ami már rövid távon is jelentősebb di-



3. ÁBRA. A natriuretikus peptidszintek változásai, illetve fázisai a gyógyszeres kezelés hatására (sémás ábra)

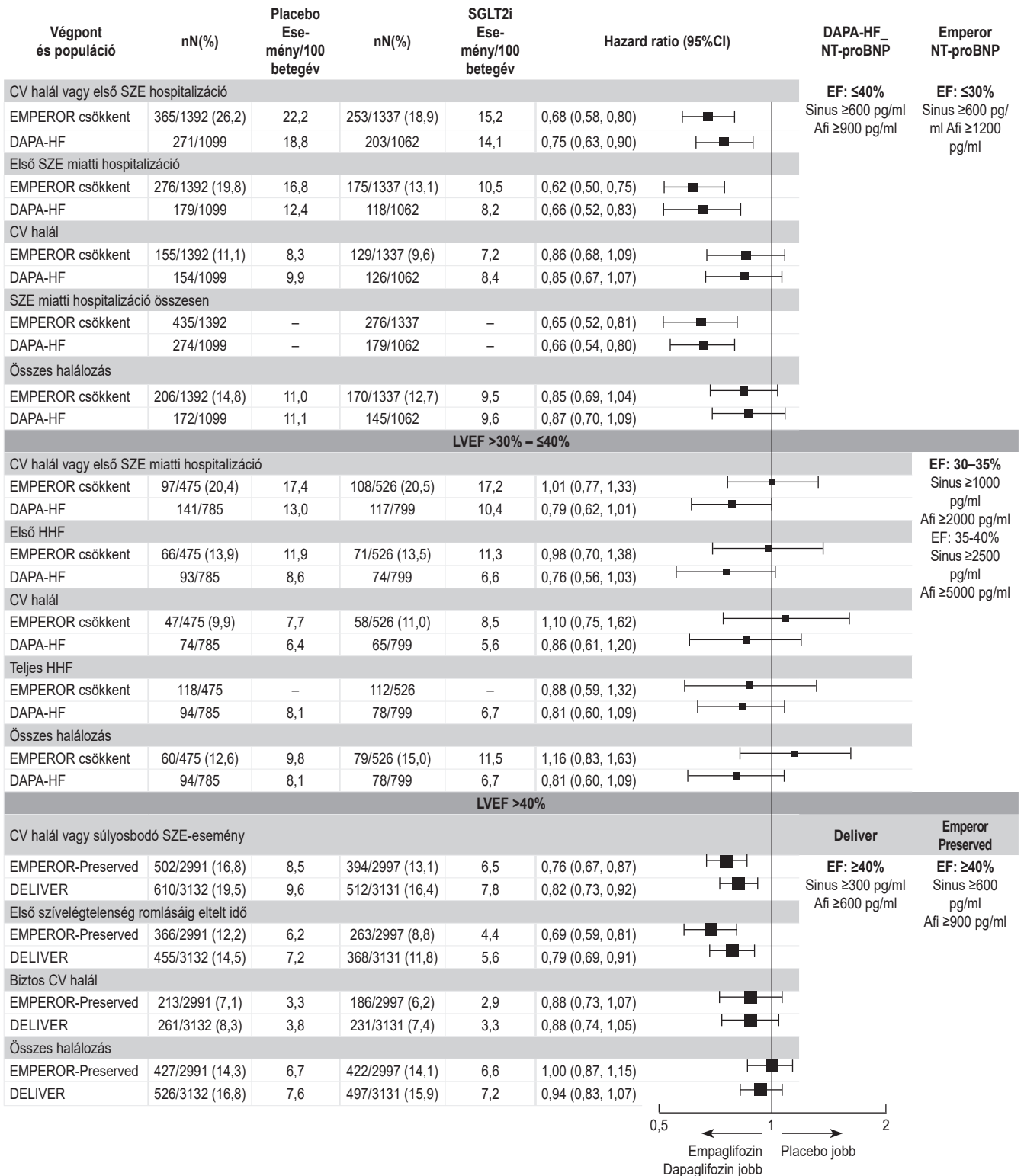


4. ÁBRA. A natriuretikus peptidszintek változásai, illetve fázisai a gyógyszeres kezelés hatására (sémás ábra). Az A-görbe azt a klinikai helyzetet sematizálja, amikor a megkezdett gyógyszeres kezelés hatására az NT-proBNP fokozatosan csökken, a B-görbe pedig azt amikor a kezelés hatására átmeneti NT-proBNP emelkedés lesz, ami a diuretikum dózisének növelését és az intenzifikált feltitrálás lassítását sematizálja

urézissal és ezzel szinkron megközelítőleg kétszeres NT-proBNP-csökkenéssel jár (9, 10, 11). Emellett a szívelégtelenség romlásánál is elsődlegesnek tartják a négy alapgyógyszer korai megkezdését/kiegészítését kis dózisban.

Végezetül, ha megnézzük, hogy a dapaglifozinnal és empaglifozinnal végzett szívelégtelenség-vizsgálatokban hogyan alakult az SGLT2i hatékonysága az ejekciós frakció és a beválasztási kritériumot adott NT-proBNP összefüggésében akkor több érdeklődéssel is szembeesünk (7):

1. Az SGLT2i nemcsak a csökkent balkamra-funkciójú betegeknél fejtik ki a kedvező CV-hatásukat, hanem a teljes szívelégtelenség-spektrumra érvényes.
2. A dapaglifozin és empaglifozin gyakorlatilag azonos hatékonysággal működik, ezért a kedvező hatásukat lehet csoportthatásnak tartani.
3. Ha a beválasztási ejekciós frakció és NT-proBNP összehasonlításában nézzük a betegcsoportokat, akkor nem egységes a kedvező hatás (5. ábra).



5. ÁBRA. Az SGLT2i-val végzett szívélgtelenség vizsgálatok kardiovaszkuláris eredményei a beválasztási ejekciós frakció és NT-proBNP alapján (CV=kardiovaszkuláris, SZE=szívelgtelenség)

A 30% alatti ejekciós frakciójú alacsonyabb NT-proBNP-jú betegeknél kedvezőbb az SGLT2i hatás, mint a 30-40% közötti ejekciós frakciójú, de magasabb NT-proBNP-szintű betegeknél. Ennek a pontos oka, magyarázata még nem ismert.

Következtetések

Összefoglalva napjainkban az NT-proBNP-meghatározás túlmutat azon, hogy csak a szívélgtelenség diagnózisának egy biomarkere legyen. Egyre nagyobb

szerepet játszik a korai, agresszív gyógyszeres kezelés bevezetésének és feltitrlálásában segítésében, illetve a krónikus szívelégtelenség romlásának korai felismerésében.

Nyilatkozat

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

Irodalom

1. Tomcsányi J. Szívelégtelenségben szenvedő betegek halálozása hazánkban 2017-ben. *Orv Hetil* 2020;161(2): 1012–1014. <https://doi.org/10.1556/650.2020.31748>
2. Tomcsányi J, Tóth E. A szívelégtelenség epidemiológiája és terápiaja Magyarországon a XXI. század elején. *Cardiologia Hungarica* 2012; 42: 42–49.
3. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet* 2020; 396: 121–128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30748-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30748-0)
4. Mc Donagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
5. Mc Donagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* (2023) <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
6. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of uptitration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): multinacional, open-label, randomised, trial. *Lancet* 2022; 400: 1938–1952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02076-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02076-1)
7. Butler J, Sidding TJ, Zannad F, et al. Interaction of natriuretic peptide levels and ejection fraction on outcomes with dapagliflozin and empagliflozin in heart failure. *Eur Heart J* 2023. <https://doi.org/10.1002/ejhf.28540>
8. Green SJ, Bauersachs J, Brugs JJ, et al. Management of worsening heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2023; 82(6): 559–571. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.04.057>
9. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Eng J Med* 2011; 364(9): 797–805. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1005419>
10. Schulze PC, Bogoviku J, Westpol J, et al. Effects of early empagliflozin initiation on diuresis and kidney function in patient with acute decompensated heart failure (EMPAG-HF). *Circulation* 2022; 146(4): 289–298. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059038>
11. Dammen K, Beusekamp JC, Boersma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects on empagliflozin on clinical outcomes in patient with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail* 2020; 22(4): 713–722. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1713>