

HÁZIORVOSI KÉPZÉS, TOVÁBBKÉPZÉS

A megtartott ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség és a krónikus vesebetegség kapcsolata

ÁGOSTON GERGELY

Szegedi Tudományegyetem Családorvosi Intézet és Rendelő, Szegedi Tudományegyetem Begyógyászati Klinika
– Kardiológiai Centrum, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS – A megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFpEF) heterogén etiológiájú és patomechanizmusú betegség, változó klinikai manifesztációval. Amennyiben a HFpEF krónikus vesebetegséggel (CKD) szövődik, magas morbiditással és mortalitással jár. A HFpEF és a CKD számos közös társbetegséggel és rizikófaktorral rendelkezik, mint a hypertonia, az obesitas, a diabetes vagy a metabolikus szindróma. A HFpEF a vesét elsősorban a magas centrális vénás nyomáshoz köthető patomechanizmus által károsítja, míg a CKD a proinflammatorikus miliő kialakításával indítja el a balkamra-remodellinghez vezető folyamatot. A diagnózis felállítása nem mindig egyszerű, a HFpEF tekintetében pontrendszerek állnak rendelkezésre, amelyek a klinikumot, társbetegségeket, echokardiográfiás paramétereket és az NT-proBNP-szintet veszik alapul. Kérdéses diagnózis esetén a terheléses vizsgálatoknak van egyre nagyobb létjogosultsága, hiszen jellemzően fizikai aktivitásra jelentkeznek panaszok. Kezelés tekintetében eddig az SGLT-2-gátlók bizonyították prognosztikus jelentőségüket mind a HFpEF, mind pedig a CKD tekintetében. A folyamatban lévő klinikai vizsgálatok pedig a GLP-1-agonistákkal és mineralokortikoidreceptor-antagonistákkal mutatnak biztató eredményeket. Várhatóan a HFpEF-CKD kezelésében is a több támadáspontú, kombinációs kezelés vezet majd eredményhez. A betegség egy megfelelően felépített, jól együttműködő multidiszciplináris csapatot igényel a teljes spektrumban (korai diagnózis, kezelés, hosszú távú gondozás), mivel így a betegek számára kedvezőbb életminőséget és kimenetelt biztosíthatunk.

Kulcsszavak: megtartott ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség, krónikus vesebetegség, diagnózis SGLT-2-gátlók

Association between heart failure with preserved ejection fraction and chronic kidney disease

Ágoston G.

Summary – Heart failure with preserved ejection fraction is a phenotypically heterogeneous syndrome. HFpEF and chronic kidney disease frequently coexist (CKD) and are associated with a worse prognosis. These two conditions share common risk factors, including hypertension, obesity, diabetes, and metabolic syndrome. HFpEF damages the kidney primarily through a pathomechanism related to high central venous pressure, while CKD initiates the process leading to left ventricular remodeling by creating a proinflammatory milieu. Given the coexistence of CKD and HFpEF, diagnosing HFpEF can be difficult. For the diagnosis of HFpEF, scoring systems are available based on the clinic, comorbidities, echocardiographic parameters, and the NT-proBNP level. In the case of diagnostic uncertainty, stress tests are increasingly crucial since complaints typically arise during physical activity. Regarding treatment options, SGLT-2 inhibitors have proven their prognostic significance for HFpEF and CKD. Ongoing clinical trials with GLP-1 agonists and mineralocorticoid receptor antagonists show promising results. In treating HFpEF-CKD, combination treatment with multiple attack points is expected to lead to better results. The disease requires an adequately structured, well-cooperative, multidisciplinary team on the entire spectrum (early diagnosis, treatment, long-term care), as this way, we can ensure a better quality of life and outcome for patients.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, chronic kidney disease, diagnosis, SGLT-2 inhibitors

Levelezési cím:

Dr. Ágoston Gergely,
Szegedi Tudományegyetem,
Családorvosi Intézet és Rendelő;
6725 Szeged, Tisza Lajos körút 109.
E-mail: agoston.gergely@med.u-szeged.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.28.029>

Hypertonia és Nephrologia
2024;28(5):229-34.

Bevezetés

A megtartott ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség (heart failure with preserved ejection fraction – HFpEF) rendkívül heterogén betegség, igen eltérő klinikai manifesztációkkal. A HFpEF felel a szívelégtelenségek típusainak több mint 50%-áért és prevalenciája folyamatos emelkedést mutat (1–3). A csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenséghez képest (heart failure with reduced ejection fraction – HFrEF) a HFpEF cardiovascularis mortalitás tekintetében kedvezőbb, viszont noncardiovascularis mortalitásban felülmúlja azt (4). A hospitalizáció gyakoriságának, időtartamának, valamint az életminőség tekintetében nincs különbség a HFpEF és a HFrEF között (5). A HFrEF-ben a gyógyszeres és eszközös kezelések fejlődésének köszönhetően a betegek életkilátásai javulnak, ezzel ellentétben HFpEF-ben a terápiás lehetőségeink továbbra is szűkösek. Ennek hátterében a HFpEF tisztázatlan, vélhetően multifaktoriális mechanizmusa áll. A HFpEF napjainkban klinikai szindrómának tekinthető, amely több rizikófaktor és társbetegség komplex kölcsönhatásának eredményeként alakul ki, különböző szervrendszerekben működési zavarokat, végső soron klinikai tüneteket okozva. Az egyik ilyen társbetegség a krónikus vesebetegség, amely cardiorenalis mechanizmusokon keresztül a HFpEF kialakulásának egyik meghatározó tényezője.

A HFpEF patomechanizmusa

A legtöbb HFpEF-ben szenvedő beteg terhelési intoleranciára, fizikai aktivitásra kialakuló nehézlégzésre, gyengeségre panaszkodik. Ahogy a betegség halad előre, egyre kisebb terhelés is kiváltja a tüneteket, majd a vénás pangás definitív kialakulásakor nyugalmi légszomj jelentkezik és legtöbbször hospitalizációra kerül sor. Fontos tényező a beszűkült rezervkapacitás, ugyanis nyugalomban a betegek általában panaszmentesek és lényeges strukturális vagy funkcionális eltérés sem detektálható. Azonban terhelés hatására a myocardiumban, a szisztémás érrendszerben és a vázizomrendszerben beszűkült rezervkapacitás figyelhető meg (6).

A HFpEF patomechanizmusának alapja a bal kamra diasztolés diszfunkciója, a bal kamrai töltőnyomás emelkedése, amelynek hátterében a bal kamra fibrosisa, remodellingje áll. A bal kamrai töltőnyomás a betegség kezdetén csak terhelés hatására nő, majd a betegség előrehaladtával nyugalomban is emelkedetté válik (7). A terhelés hatására kialakuló bal kamrai végdiasztolés nyomás emelkedése arányos a tüdő interstitiumában kialakuló folyadékfelszaporodással, a dyspnoe mértékével, a ventilációs paraméterek romlásával és az anaerob kapacitás csökkenésével. HFpEF-ben a bal kamra nyomás-térfogató görbéje eltolódik felfelé és balra, ami azt jelenti, hogy a bal kamra üregének passzív merevsége áll fenn. A merevebb kamra terhelés hatására diasztolában meredekebb és kifejezettebb nyomásemelkedést generál, amely a bal kamra szívófunkcióját gyengíti, így a bal pitvarban szintén nyomásemelkedés alakul ki. A nyomásemelkedés a bal pitvar tágulását, remodellingjét idézi elő, amely átterjed a tüdőkeringésre, pulmonalis pangáshoz, jobbszívfél-diszfunkcióhoz, majd jobbszívfél-elégtelenséghez vezetve (8). Emellett a merevebb bal kamra terhelés hatására nem tudja növelni a verőtérfo-

tot (nem tud tágulni), ez szintén fontos tényezője a terheléses intoleranciának (9).

A bal pitvar krónikus nyomásemelkedésének, illetve a pulmonalis vasculatura remodellingjének következtében a pulmonalis vascularis rezisztencia- és nyomásemelkedés szintén megfigyelhető a HFpEF jelentős részében. A pulmonalis hypertonia kialakulása jobbszívfél-diszfunkcióhoz, emelkedett hidrosztatikai nyomáshoz (centrális vénás nyomás) vezet és kedvezőtlen prognózist jelent (10–12).

A HFpEF és a vesebetegség kapcsolata

A HFpEF és a krónikus vesebetegség (CKD) hátterében azonos társbetegségeket, rizikófaktorokat (hypertonia, cukorbetegség, obesitas, metabolikus szindróma) találunk, amelyből következik, hogy a két kórkép gyakran együtt jár és egymás prognózisát kedvezőtlenül befolyásolják (12).

A HFpEF vesekárosító hatásának fő oka a centrális vénás nyomás (CVP) emelkedése, amelynek következtében a veseperfúzió csökken. A korábbi feltételezésekkel ellentétben a percérfogató csökkenésének sokkal kisebb hatása van a vese működésére, mint a magas CVP-nek (13). A CVP emelkedése csökkenti a vese véráramlását és a vese perfúzióját, ami aktiválja a renin-angiotenzin aldoszteron rendszert (RAAS), amelynek következtében a GFR csökken. Emellett a CVP emelkedése a vese vénás és interstitialis nyomását is emeli. A magas interstitialis nyomás gyulladást, fibrosist indukál (14). A magas CVP fokozza a szimpatikus idegrendszer tónusát a myocardium béta-receptorainak modifikálásával, csökkenti a szívfrekvencia-variabilitást, nő az arrythmiahajlam (15). A vénás pangás további emelkedése a bal szívfél telődésének, perctérfogatójának csökkenését vonja maga után. Ez a folyamat szimpatikus aktivációhoz, a catecholaminok, vasoconstrictorok (norepinefrin, vazopresszin, endothelin) felszabadulásához vezet, valamint az efferens arteriola vasoconstrictiója nátrium-visszaszívást és folyadékretenciót von maga után. A veseműködés további csökkenése uraemiás toxinok, proinflammatorikus citokinek felszabadulását eredményezi, fokozva a gyulladást és az endotheldiszfunkciót (16). A szívizomzat, a tüdő, valamint a perifériás érrendszer endotheldiszfunkciója a HFpEF patomechanizmusának fontos tényezője, amely elsősorban a nitrogén-monoxid és a proteinkináz aktivitásán keresztül fokozza a remodellinget, a hypertrophiát és a fibrosist a myocardiumban. A magas aldoszteron- és nátriumszint szintén csökkenti a NO-szintet, emeli a vascularis rezisztenciát és folyadékfelszaporodást okoz (17). A CKD egy proinflammatorikus állapotnak tekinthető. A proinflammatorikus biomarkerek magas szintje a HFpEF kialakulásában meghatározó szerepet játszik, promotálják a kollagénlerakódást, elősegítik a gyulladásos sejtek migrációját az endotheliumból a myocardiumba, ezzel lehetővé téve a szívizomzat remodellingjét (18) (1. ábra).

A HFpEF és a CKD diagnózisának felállítása

HFpEF diagnózisa valószínű, ha a páciensnek szívelégtelenségre jellemző klinikai tünetei vagy panaszai vannak, a bal kamra ejekciós frakciója $\geq 50\%$, olyan objektív strukturális vagy funkcionális eltérést találunk, amely a bal kamra diasztolés

1. ábra. A megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség és a krónikus vesebetegség patomechanizmusának kapcsolata (19)

A cardiovascularis rendszer és a vese interakciója

Emelkedett bal kamrai töltőnyomás → pulmonalis pangás → magas CVP

Csökkent veseperfúzió → csökkenő GFR



Renin-angiotenzin-aldoszteron és a szimpatikus idegrendszer aktiválódása

Katecholamin-, endothelin- és citokinfelszabadulás, csökkent NO-szint és natriureticus peptid hatás



Folyadékretenció

Szívizomzat-remodelling ↔ vesekárosodás

diszfunkcióját vagy emelkedett töltőnyomását jelzi, ezenfelül a natriureticus peptidek szintje emelkedett (20). A klinikai gyakorlatban számos pontrendszer áll rendelkezésünkre, amely segítheti a diagnózist, ilyenek a H_2FPEF és a $HFA-PEFF$ pontozóskála (21, 22). A H_2FPEF számításba veszi a hypertóniát, a magas testtömegindexet ($>30 \text{ kg/m}^2$), a pitvarfibrillációt, a pulmonalis hypertonia valószínűségét, az idős életkort (60 év felett) és a magas bal kamrai töltőnyomást. A $HFA-PEFF$ pontrendszer az echokardiográfias paraméterek szempontjából részletesebb és az NT-proBNP-szintet is figyelembe veszi. Külön kiemelendő, hogy a diasztolés stressz-teszt és az invazív nyomásmérések eredményével is javíthatjuk a diagnosztikus pontosságot (23). Az echokardiográfia kulcsszerepet játszik a diagnózis felállításában, legfontosabb paramétereink a mitralis beáramlás pulzatilis és szöveti Doppler-technikával mérhető E/e' értéke, a becsült szisztolés pulmonalis nyomás, a mitralis beáramlás pulzatilis Doppler-mintája, a bal pitvari volumenindex és a vena pulmonalis áramlás karakterisztikája. Nemcsak a diagnózis felállításában segít az echokardiográfia, hanem a HFpEF egyes fenotípusainak elkülönítésében is. A jobb kamra strukturális és funkcionális eltérései, diszfunkciója és az emelkedett pulmonalis nyomás a pulmonalis vascularis komponens jelenlétét sejteti. A bal kamra geometriája, falvastagsága, a hagyományos diasztolés és a viszonylag új deformációs paraméterekkel (globális longitudinális strain, myocardial work) a cardiomyopathiák elkülönítésében lehet segítségünkre. A HFpEF prognózisának megállapítására is számos paraméter bizonyult hasznosnak, ilyenek a magas balkamra-tömegindex, a csökkent GLS, a csökkent bal pitvari rezervoár strain, az emelkedett E/e' , a pulmonalis hypertonia és a csökkent coupling (TAPSE/ pulmonalis nyomás) (24).

Azoknál a pácienseknél, ahol a két score-rendszer egyértelműen nem erősíti meg a diagnózist, a valószínűség kicsi (H_2FPEF és $HFA-PEF$ score alacsony), a HFpEF kizárása, illetve más klinikai diagnózis megerősítése szükséges. Erre megoldást

kínálhatnak a terheléses vizsgálatok, ahol dinamikus terhelés hatására a nyugalmi, normális bal kamrai töltőnyomás abnormalis emelkedést mutat (21), számszerűsítve, terhelés hatására a pulmonalis kapilláris éknyomás 25 Hgmm fölé emelkedik. Az invazív vizsgálatok időigényesek, a betegek számára sokszor kellemetlenek, így a kutatások a noninvazív terheléses vizsgálatok potenciális szerepére fókuszálnak. Ha a fekvőkerékpáros terheléses echokardiográfia során nyugalomban 7 cm/s alatti a septális e' , terhelés hatására az E/e' 15 fölé emelkedik, a tricuspidalis regurgitatio sebessége pedig $2,8 \text{ m/s}$ fölé nő, a HFpEF diagnózisa megerősítést nyer (25). A HFpEF különböző fenotípusainak (pulmonalis vascularis, obesitasalapú, microvascularis, bal pitvari, jobbkamra-diszfunkcióval párosuló) megkülönböztetésére is alkalmas a terhelés. A terheléses echokardiográfias vizsgálat során a dyspnoe háttérben más etiológiai tényezőre is fény derülhet, ilyenek például a dinamikus balkamra-kiáramlási pálya obstrukciója vagy a dinamikus mitralis regurgitatio.

CKD-ről beszélünk abban az esetben, ha a vesefunkció károsodása ($GFR <60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) vagy szerkezeti károsodásának jelei (albuminuria: az albumin-kreatinin arány $\geq 30 \text{ mg/g}$ [$\geq 3 \text{ mg/mmol}$]; vizeletüledék-abnormalitás; perzisztens haematuria; tubularis károsodásra utaló elektrolit- vagy egyéb zavar; szövettani eltérés; képalkotó vizsgálattal igazolt eltérés; vesetranszplantáció utáni állapot) legalább három hónapon keresztül fennállnak (26).

A cardiorenalis (CKD+HFpEF) szindróma epidemiológiája

Mivel a napi gyakorlatban a hypertonia, a vesebetegség és a diasztolés diszfunkció gyakran együtt van jelen, nehéz megmondani, hogy a HFpEF a CKD-ban észlelhető hypertonia, generalizált gyulladás, fibrosist elősegítő folyamatok következménye vagy pedig a HFpEF alakult ki előbb és a magas CVP ered-

ményezi a CKD-t. Az évek alatt összegyűjtött adatok alapján a HFpEF nagyon heterogén betegség és a HFpEF-fel szövődő CKD egy altípusnak tekinthető. Regiszterektől függően a csökkent GFR (60 ml/min/1,73 m²) a HFpEF-populációban gyakori, előfordulása 26–56% (27). Fontos megjegyezni, hogy normális GFR mellett is az albuminuria előfordulása 26%. A CKD mellett kialakuló HFpEF tekintetében kevés adatunk van. Olyan CKD-s betegek utánkövetése során, ahol a diagnózis felállításakor nem volt jelen szívelégtelenség, a 10 éves utánkövetés alatt a betegek 7%-ában alakult ki HFpEF (28).

Kezelési lehetőségek

A HFpEF terápiájában továbbra is a társbetegségek adekvát kezelése az elsődleges, mint a hypertonia, az elhízás, a diabetes mellitus, a pitvarfibrilláció és az alvási apnoe szindróma. A magas vérnyomás tekintetében a 130 Hgmm alatti szisztolés érték az irányadó. Az ACE-gátlók és az ARB-k a HFpEF és a CKD kezelésében is fontos szerephez jutnak, HFpEF-ben a mortalitásra nincsenek hatással, azonban post hoc analízisek a hospitalizációk számának csökkenését igazolták (29). CKD-ban az ACE-gátlók és az ARB-k szignifikánsan csökkentik az akut veseelégtelenség előfordulását és a cardiovascularis események számát (30). Volumentöbblet esetén a kacs- és tiazid típusú diuretikumok alkalmazása javasolt (23). Az SGLT-2-gátlók mint új, ígéretes készítmények a HFpEF, a CKD és a diabetes mellitus kezelésében is hatékonyak bizonyulnak. Csökkentik a testsúlyt, mérséklék az inzulinrezisztenciát, befolyásolják a natriuresist, csökkentik az intraglomerularis nyomást, valamint hatnak az adipokin- és citokintermelésre is, amelyek a HFpEF-et és a HFpEF-hez kapcsolódó CKD-t is pozitívan befolyásolják (31). Az EMPEROR-Preserved vizsgálat alapján az empagliflozin a HFpEF-es betegpopulációban 21%-kal csökkentette az elsődleges végpontot (cardiovascularis halálozás és hospitalizáció szívelégtelenség miatt) (32). A dapagliflozin a DELIVER vizsgálatban szintén HFpEF-ben szenvedő betegek körében 18%-kal csökkentette az elsődleges összetett végpontot (szívelégtelenség romlása [nem tervezett hospitalizáció vagy vizit szívelégtelenség miatt] vagy cardiovascularis halálozás) (33). Mindezek alapján az Európai Kardiológus Társaság irányelvében IA ajánlást kaptak az SGLT-2-gátlók HFpEF-ben (34). Prekilinikai és korai fázisban lévő vizsgálatok alapján a GLP-1-agonisták a bal kamra diasztolés funkcióját és a vesefunkciót is javítják, a liraglutid szignifikánsan növelte az e'-hullámot és csökkentette az E/e' arányt (35). A cardiovascularis végpontokra fókuszáló vizsgálatok a GLP-1-receptor-agonisták kedvező hatását mutatták albuminuria tekintetében (36).

Amennyiben a HFpEF mellé diabetes is társul, a HgbA_{1c} 7–7,5% alatti értékének elérése javasolt. Súlyos szívelégtelenség, több komorbiditás, illetve idős korban ettől a szigorú értéktől eltérhetünk (<8–8,5%). A diabetes és a HFpEF kezelésében az SGLT-2-gátlók alkalmazása javasolt már kezdeti terápiaként, és metformin szintén alkalmazható 30 feletti GFR esetén. Amennyiben a HFpEF-es betegünk diabetesben is szenved, a diabeteses nephropathia progresszióját lassító gyógyszerekre mindig gondoljunk, ilyenek az ACE-gátlók, az ARB-k, az SGLT-2-gátlók és az aldosteronantagonisták (finerenon). HFpEF-ben a finerenonnal mint új mineralokortikoidreceptor-antagonistával a vizsgálatok még folyamatban vannak. A

finerenon hazánkban már törzskönyvezett hatóanyag, azonban még a támogatott gyógyszerek listájába nem került bele.

HFpEF-ben a mineralokortikoidreceptorok fokozott aktivitása mutatható ki, így az aldosteronreceptor-antagonistáknak számos pozitív hatása lehet. Napi 25 mg spironolakton javította a bal kamra diasztolés funkcióját, a bal kamrai remodellinget és csökkentette az NT-proBNP-értéket, azonban javulást az életminőségben vagy csökkenést a mortalitásban nem tudtak kimutatni (37). A TOPCAT randomizált vizsgálatban a 15–45 mg spironolakton az amerikai szubpopulációban szignifikánsan csökkentette a cardiovascularis halálozást (38).

HFpEF-ben (normális balkamra-átmérő és megfelelő szisztolés funkció mellett) a nyugalmi, normálhatárok között lévő sinusfrekvencia lassítása nem indokolt. A nyugalmi szívfrekvencia gyors emelkedése a bal kamrai töltőnyomást csökkenti, amennyiben ezt a mechanizmus blokkoljuk, terhelési intolerancia léphet fel, amely vizsgálatok alapján akár a betegség kimenetelére is hatással lehet (39). HFpEF és pitvarfibrilláció fennállása esetén a klinikai vizsgálatok alcsoport-analízise rámutatott arra, hogy ebben a betegpopulációban a ritmuskontrollra kell törekedni. Amennyiben ez nem lehetséges, béta-blokkolók és digoxin alkalmazható. HFpEF és ischaemiás szívbetegség fennállása esetén természetesen indokolt a béta-blokkoló alkalmazása.

A HFpEF potenciális szűrése az alapellátásban

A családorvosnak meghatározó szerepe lehet a HFpEF és a CKD szűrésében. A dyspnoe, valamint más szívelégtelenség-tünetek és panaszok differenciáldiagnózisa fontos, hogy az alapellátásban elkezdődjön. A közelmúltban a családorvosi rendelőkben elhelyezett ágy melletti ultrahangkészülékekkel (point-of-care UH-POCUS), megfelelő jártasság megszerzését követően, a szívelégtelenség diagnózisa megkönnyíthető és elősegíti a kardiológus felé a referálást. A POCUS alatt egyszerű ultrahangjeleket követünk, mint a balkamra-funkció (jó vagy csökkent), a jobb szívfél (tágabb vagy nem), valamint a vena cava inferior átmérője és annak légzésre történő kollapszusa. A HFpEF patofiziológiai jellemzője az emelkedett töltőnyomás következtében kialakuló pulmonalis pangás, amely a tüdőben folyadékfelszaporodást okoz. A POCUS-technika során a tüdő ultrahangozásával, a tüdőben felszaporodott interstitialis folyadék a pleura vonalából kiinduló üstökösszerű reverberációs műtermék (B-vonalak) képeiben jelenik meg (40, 41). Minél több B vonalat találunk egy szektorban, annál kifejezettebb a pangás. A point of care labor-készülékek számos családorvosi rendelőben elérhetők. Amennyiben az NTproBNP-szint meghatározására is lehetőség van, annak emelkedett szintje szintén segíthet a szívelégtelenség diagnózisának felállításában. A rutin-laborvizsgálattal a családorvos is szűrheti az albumin/kreatinin arányt, amellyel a potenciálisan fennálló krónikus vesebetegségre is fény derülhet.

Konklúzió

A HFpEF több társbetegség és rizikófaktor együttes eredményeként alakul ki. Amennyiben a HFpEF krónikus veseelégtelenséggel szövődik, magas morbiditással és mortalitással jár. A HFpEF-CKD patofiziológia mechanizmusának ismerete

kulcsfontosságú. A HFpEF a pulmonalis nyomásemelkedés, a jobbszívfél-diszfunkció és az emelkedett centrális nyomás által károsítja a vesét. A CKD pedig a csökkent véráramlással és a nátrium-visszatartással proinflammatorikus uraemiás környezetet hoz létre, amely elősegíti a balkamra-remodellinget és a diszfunkció kialakulását. A diagnózis korai felállításában a képalkotó vizsgálatoknak és a biomarkereknek van kiemelt jelentősége. A betegség kezelése multidiszciplináris szemléletet igényel, a rizikófaktorok és társbetegségek optimális terápiája meghatározó. A jelenlegi evidenciák alapján az SGLT-2-gátlók az egyetlen gyógyszercsoport, amely mindkét kórképben a betegség mortalitását és a hospitalizációk számát csökkenti, így a prognózt javítja és az egészségügyi rendszer terheltségét is enyhítheti.

Irodalom

- Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res* 2019;124:1598-617. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.313572>
- Ho JE, Enserro D, Brouwers FP, Kizer JR, Shah SJ, Psaty BM, Bartz TM, Santhanakrishnan R, Lee DS, Chan C, Liu K, Blaha MJ, Hillege HL, van der Harst P, van Gilst WH, Kop WJ, Gansevoort RT, Vasan RS, Gardin JM, Levy D, Gottdiener JS, de Boer RA, Larson MG. Predicting Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction: The International Collaboration on Heart Failure Subtypes. *Circ Heart Fail* 2016;9:e003116. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.003116>
- Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1948-55. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00118-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00118-7)
- Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015;175:996-1004. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0924>
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052256>
- Borlaug BA, Olson TP, Lam CSP, Flood KS, Lerman A, Johnson BD, Redfield MM. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:845-54. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.077>
- Borlaug BA, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP. Abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2016;37:3293-302. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw241>
- Cheng CP, Noda T, Nozawa T, Little WC. Effect of heart failure on the mechanism of exercise-induced augmentation of mitral valve flow. *Circ Res* 1993;72:795-806. <https://doi.org/10.1161/01.RES.72.4.795>
- Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC, Kass DA. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2006;114:2138-47. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.632745>
- Gorter TM, Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, Borlaug BA. Exercise unmasks distinct pathophysiologic features in heart failure with preserved ejection fraction and pulmonary vascular disease. *Eur Heart J* 2018;39:2825-35. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy331>
- Vanderpool RR, Saul M, Nouraei M, Gladwin MT, Simon MA. Association Between Hemodynamic Markers of Pulmonary Hypertension and Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol* 2018;3:298-306. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0128>
- Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC, ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:76-84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.022>
- Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:582-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.080>
- Damman K, Voors AA, Navis G, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. The cardiorenal syndrome in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;54:144-53. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2011.01.003>
- Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: "Guyton revisited." *Eur Heart J* 2005;26:11-7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi020>
- Blankstein R, Bakris GL. Renal Hemodynamic Changes in Heart Failure. *Heart Fail Clin* 2008;4:411-23. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2008.03.006>
- Ter Maaten JM, Damman K, Verhaar MC, Paulus WJ, Duncker DJ, Cheng C, van Heerebeek L, Hillege HL, Lam CSP, Navis G, Voors AA. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation. *Eur J Heart Fail* 2016;18:588-98. <https://doi.org/10.1002/ehfj.497>
- Westermann D, Lindner D, Kasner M, Zietsch C, Savvatis K, Escher F, von Schlippenbach J, Skurk C, Steendijk P, Riad A, Poller W, Schultheiss H-P, Tschöpe C. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011;4:44-52. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451>
- Ananthram MG, Gottlieb SS. Renal Dysfunction and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart Fail Clin* 2021;17:357-67. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2021.03.005>
- 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [Internet]. [cited 2024 Jul 20]; Available from: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Focused-Update-on-Heart-Failure-Guidelines>
- Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2018;138:861-70. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646>
- Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, Edelmann F, Fu M, Guazzi M, Lam CSP, Lancellotti P, Melenovsky V, Morris DA, Nagel E, Pieske-Kraigher E, Ponikowski P, Solomon SD, Vasan RS, Rutten FH, Voors AA, Ruschitzka F, Paulus WJ, Seferovic P, Filippatos G, University Hospital "Attikon" A. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jul 20];40. Available from: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/1248181>. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641>
- ESC Consensus on HFpEF Diagnosis: Key Points [Internet]. *Am Coll Cardiol* [cited 2024 Jul 20]; Available from: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/ten-points-to-remember/2019/10/28/11/16/http%3a%2f%2fwww.acc.org%2fLatest-in-Cardiology%2ften-points-to-remember%2f2019%2f10%2f28%2f11%2f16%2fHow-to-Diagnose-Heart-Failure-With-Preserved-EF>
- Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. The Role of Echocardiography in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: What Do We Want from Imaging? *Heart Fail Clin* 2019;15:241-56. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2018.12.004>
- Smiseth OA, Donal E, Boe E, Ha J-W, Fernandes JF, Lamata P. Phenotyping heart failure by echocardiography: imaging of ventricular function and haemodynamics at rest and exercise. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2023;24:1329-342. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jead196>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2024;105:S117-S314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>
- Unger ED, Dubin RF, Deo R, Daruwalla V, Friedman JL, Medina C, Beussink L, Freed BH, Shah SJ. Association of chronic kidney disease with abnormal cardiac mechanics and adverse outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2016;18:103-12. <https://doi.org/10.1002/ehfj.445>

28. Zelnick LR, Shlipak MG, Soliman EZ, Anderson A, Christenson R, Kansal M, Deo R, He J, Jaar BG, Weir MR, Rao P, Cohen DL, Cohen JB, Feldman HI, Go A, Bansal N. Prediction of Incident Heart Failure in CKD: The CRIC Study. *Kidney Int Rep* 2022;7:708-19. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.01.1067>
29. Rogers JK, Pocock SJ, McMurray JJV, Granger CB, Michelson EL, Östergren J, Pfeffer MA, Solomon SD, Swedberg K, Yusuf S. Analysing recurrent hospitalizations in heart failure: a review of statistical methodology, with application to CHARM-Preserved. *Eur J Heart Fail* 2014;16:33-40. <https://doi.org/10.1002/ejhf.29>
30. Beldhuis IE, Streng KW, Ter Maaten JM, Voors AA, van der Meer P, Rossignol P, McMurray JJV, Damman K. Renin-Angiotensin System Inhibition, Worsening Renal Function, and Outcome in Heart Failure Patients With Reduced and Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis of Published Study Data. *Circ Heart Fail* 2017;10:e003588. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003588>
31. Palmer BF, Clegg DJ. Kidney-Protective Effects of SGLT2 Inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2023;18:279-89. <https://doi.org/10.2215/CJN.09380822>
32. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* [Internet]. [cited 2024 Jul 21]; Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>
33. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, Boer RA de, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, Jhund PS, Belohlavek J, Chiang C-E, Borleffs CJW, Comin-Colet J, Dobreanu D, Drozd J, Fang JC, Alcocer-Gamba MA, Habeeb WA, Han Y, Honorio JWC, Janssens SP, Katova T, Kitakaze M, Merkely B, O'Meara E, Saraiva JFK, Tereshchenko SN, Thierer J, Vaduganathan M, Vardeny O, Verma S, Pham VN, Wilderäng U, Zaozerska N, Bachus E, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>
34. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard J, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Skibelund AK, ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 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. *Eur Heart J* 2023;44:3627-39. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
35. Tadic M, Sala C, Saeed S, Grassi G, Mancina G, Rottbauer W, Cuspidi C. New antidiabetic therapy and HFpEF: light at the end of tunnel? *Heart Fail Rev* 2022;27:1137-46. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10106-9>
36. Mosterd CM, Bjornstad P, van Raalte DH. Nephroprotective effects of GLP-1 receptor agonists: where do we stand? *J Nephrol* 2020;33:965-75. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00738-9>
37. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, Duvinage A, Stahrenberg R, Durstewitz K, Löffler M, Dingen H-D, Tschöpe C, Herrmann-Lingen C, Halle M, Hasenfuss G, Gelbrich G, Pieske B, Aldo-DHF Investigators for the Effect of Spironolactone on Diastolic Function and Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The Aldo-DHF Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2013;309:781-91. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.905>
38. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Heitner JF, Lewis EF, O'Meara E, Rouleau J-L, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, McKinlay SM, Pitt B. Regional Variation in Patients and Outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. *Circulation* 2015;131:34-42. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255>
39. Meyer M, Rambod M, LeWinter M. Pharmacological heart rate lowering in patients with a preserved ejection fraction-review of a failing concept. *Heart Fail Rev* 2018;23:499-506. <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9660-1>
40. Price S, Platz E, Cullen L, Tavazzi G, Christ M, Cowie MR, Maisel AS, Masip J, Miro O, McMurray JJ, Peacock WF, Martin-Sanchez FJ, Di Somma S, Bueno H, Zeymer U, Mueller C, Acute Heart Failure Study Group of the European Society of Cardiology Acute Cardiovascular Care Association. Expert consensus document: Echocardiography and lung ultrasonography for the assessment and management of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:427-40. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.56>
41. Gargani L, Volpicelli G. How I do it: lung ultrasound. *Cardiovasc Ultrasound* 2014;12:25. <https://doi.org/10.1186/1476-7120-12-25>

REFERÁTUM

Testedzés és a nyugalmi vérnyomás...

Edwards JJ, et al. Exercise training and resting blood pressure. *Br J Sports Med* 2022. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-106503>

Az 1990 és 2023 február között publikált 270 random vizsgálat, legalább kéthetes edzésszakasz és megfelelő nem edző kontrollszemélyen (összesen 15 827) a szisztolés és diasztolés vérnyomás csökkent: az aerob edzés hatására 4,49/2,53 Hgmm-rel, a dinamikus rezisztenciaedzéssel 4,55/3,04, a kombinált edzéssel 6,04/2,54, kombinált edzéssel 6,04/2,54, nagy inten-

zitású interval edzéssel 4,08/2,50, izometrikus gyakorlatokkal edzve 8,24/4,00 Hgmm-rel. A leghatásosabb az izometrikus, a kombinált, a dinamikus rezisztencia-, az aerobik, a nagy intenzitású interval edzés.

Apor Péter