

Kardiometabolikus Kitekintő

2024. március
VIII. évfolyam 1. szám

1

Kardiológia

A trimetazidin hatékonysága stabil angina pectorisban: a randomizált klinikai vizsgálatok metaanalízise



Belgyógyászat

Az indapamidalapú kezelés hatása a mortalitásra és a CV kimenetelre



Diabetológia

A való életből származó evidenciák 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek egészséggel összefüggő életminőségéről, szulfanilurea-terápián levő betegeknél





MEGBÍZHATÓ PARTNER AZ ÖN BETEGEI SZÁMÁRA



GLP-1 agonistákkal összevethető metabolikus hatékonyság¹



DPP-4 gátlókkal összevethető hipoglikémia ráta²



Előnyös hatások SGLT2 gátlókkal együtt adva³



Elérhető áron

1. Inzucchi et al.: ADA/EASD Position Statement Update, Diabetes Care 2015; 38: 140-149. | DOI: 10.2337/dc14-2441 145. oldal Figure 2. adatai alapján a Servier Hungária Kft.
2. Mbanya et al.: Incidence of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with gliclazide versus DPP-4 inhibitors during Ramadan, Diabetes Research and Clinical Practice 109 (2015) 226-232
3. Comparison of antidiabetic drugs added to sulfonylurea monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis
Dan Qian¹, Tiantian Zhang², Xiangping Tan¹, Peiyang Zheng¹, Zhuoru Liang², Jingmei Xie², Jie Jiang², Bing Situ¹
Affiliations expand PMID: 30148851 PMCID: PMC6110472 DOI: 10.1371/journal.pone.0202563



Hatályos ár 2024.02.01-től, Diaprel MR 60 mg módosított hatóanyagleadású tabletta (30x): Közfinanszírozás alapján elfogadott ár: 1321 Ft, Támogatás összege: 444 Ft, Térítési díj: 877 Ft. Az árváltozások tekintetében kérjük, ellenőrizze a http://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurdo_tamogatas/egeszseguyi_vallalkozasoknak/puha/Vegleges_PUPHA_honlapon_talalhato_informaciokat.



Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! A hatályos Alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ honlapján: https://ogyei.gov.hu/kiseroirat/ah/ah_0000031591_20200403134821.doc
Mellékhatás / nemkívánatos esemény előfordulása esetén kérem jelezzé a DrugSafety-Hungary@servier.com e-mail címen, minőségi probléma és orvosszakmai kérdés esetén keressen minket a minosegikifogas@servier.com e-mail címen.

KARDIOMETABOLIKUS KITEKINTŐ

2024. március ♦ VIII. évfolyam 1. szám

Kardiológia

A trimetazidin hatékonysága stabil angina pectorisban: a randomizált klinikai vizsgálatok metaanalízise

2

A TMZ védő hatása a szívizom iszkémiájára és reperfúziós sérülésére az AMPK és ERK jelátviteli útvonal aktiválása révén

6

Ivabradin szívelégtelenségben szenvedő betegeknél: szisztematikus irodalmi áttekintés

11

Az ivabradin és a sacubitril/valsartan kombinációja szívelégtelen betegekben

15

Belgyógyászat

Az indapamidalapú kezelés hatása a mortalitásra és a CV kimenetelre

19

Diabetológia

Gliklazidkezelés a ramadán alatt

22

A való életből származó evidenciák 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek egészséggel összefüggő életminőségéről, szulfanilurea-terápián levő betegeknél

25



Promenade
PUBLISHING HOUSE

Szerkesztőség és kiadó:
Rosegger Kft.
1037 Budapest,
Montevideo u. 7.

Elérhetőség:
1300 Budapest, Pf. 176
Tel.: 06-30/327-4143
E-mail: receptio@promenade.hu

Felelős kiadó:
Veress Pálma

Felelős szerkesztő:
Dr. Vágvölgyi Ágnes

ISSN 2559-8856



A trimetazidin hatékonysága stabil angina pectorisban: a randomizált klinikai vizsgálatok metaanalízise

Forrás: Peng S, et al. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: A meta-analysis of randomized clinical trials. *International Journal of Cardiology* 2014; 177: 780–785.

Ennek a metaanalízisnek a célja volt felmérni az egyéb antianginás szerekkel kombinációban adott trimetazidin (TMZ) hatékonyságát a stabil angina pectoris (SAP) kezelésében. Ennek érdekében az Embase, a PubMed és a CNKI adatbázisokból kigyűjtötték a TMZ-vel végzett randomizált, kontrollos vizsgálatokat. Az elsődleges végpontok lehetnek klinikai (anginás rohamok heti száma, nitroglicerín-fogyasztás) vagy ergometriás (az 1 mm ST-depresszióig eltelt idő, teljes terhelhetőség, a terhelhetőség időtartama csúcsterhelésnél) paraméterek. A vizsgálatok minőségét a Jadad score segítségével mérték fel. Összesen 13 vizsgálat adatait elemezték. Az alcsoportanalízisek azt mutatták, hogy a kezelés időtartama nem befolyásolta jelentősen a TMZ hatását, a 8 hétig vagy 12 héten túl kezelt betegek kimeneteli jellemzői között nem volt különbség. A metaanalízis eredményei igazolják a TMZ-nek a kezelés időtartamától független hatékonyságát a stabil angina pectoris kezelésében, kombinációban a konvencionális antianginás szerekkel.

A SAP éves mortalitása 1,6–3,7%, a myocardium infarctus (MI) incidenciája a SAP-betegek körében 1,2–3,1%. A legfontosabb prognosztikus tényezők stabil anginában a bal kamrai szisztolés funkció és a társbetegségek. A SAP kezelésének ha-

gyományos, hemodinamikai hatású szereit (β-blokkolók, Ca-antagonisták és nitrátok) az anginás tüneteket vagy az ATP-felhasználás csökkentésével (a szívfrekvencia és/vagy a vérnyomás csökkentésén keresztül) vagy az ATP-termelés fokozásával (a ko-

ronáriaáramlás növelésével) csökkentik. A metabolikus hatású, 3-ketoacyl-CoA tioláz (3KAT-) gátló TMZ azáltal ér el antiiszkémiás hatást, hogy a szívizom energiatermelését a szabadzsírsav-oxidáció felől a glükózoxidáció irányába kapcsolja át, és helyreállítja a myocardiumban az oxigénigény és -kínálat egyensúlyát, hemodinamikai hatások nélkül.

Számos vizsgálat igazolta, hogy a TMZ-kezelés funkcionális javulást, valamint a tünetek megszűnését eredményezi mind újonnan diagnosztizált, mind hemodinamikai szerekre rezisztens betegek esetén, ugyanakkor kombinációban hemodinamikai szerekkel teljes additív hatékonysággal bír, jó tolerálhatóság mellett. Mivel a TMZ-vel végzett vizsgálatokban általában korlátozott számú beteg vett részt, ennek a metaanalízisnek célkitűzése volt a TMZ-vel végzett randomizált, kontrollos vizsgálatok eredményeinek az összesítése. Ennek érdekében az Embase, a PubMed és a CNKI adatbázisokból kigyűjtötték a TMZ-vel végzett randomizált, kontrollos vizsgálatokat. Végül összesen 13 vizsgálat adatait elemezték, amelyekben összesen 1628 beteg vett részt. Az elsődleges végpontok klinikai (anginás rohamok heti száma, nitroglicerinfogyasztás) vagy ergometriás (az 1 mm ST-depresszióig eltelt idő, teljes terhelhetőség, a terhelhetőség időtartama csúcsterhelésnél) paraméterek voltak. A vizsgálatok minőségét a Jadad score segítségével mérték fel.

Az eredmények azt mutatták, hogy a TMZ hozzáadása a hagyományos antianginás kezeléshez csökkentette az anginás rohamok heti átlagos számát (súlyozott átlagos különbség [WMD]= $-0,95$; 95% CI: $-1,30$ -tól $-0,61$ -ig;

$Z=5,39$; $p<0,001$) (1. ábra), a nitroglicerinszükségletet (WMD= $-0,98$; 95% CI: $-1,44$ -tól $-0,52$ -ig; $Z=4,19$; $p<0,001$), növelte az 1 mm ST-depresszióig eltelt időt (WMD= $0,30$; 95% CI: $0,17$ - $0,43$; $Z=4,46$; $p<0,001$), a teljes terhelhetőséget (WMD= $0,82$; 95% CI: $0,44$ - $1,2$; $Z=4,22$; $p<0,001$), a terhelhetőség időtartamát csúcsterhelésnél (WMD= $49,81$; 95% CI: $15,04$ - $84,57$; $Z=6,38$; $p<0,001$), összehasonlítva az önmagukban alkalmazott konvencionális szerekkel.

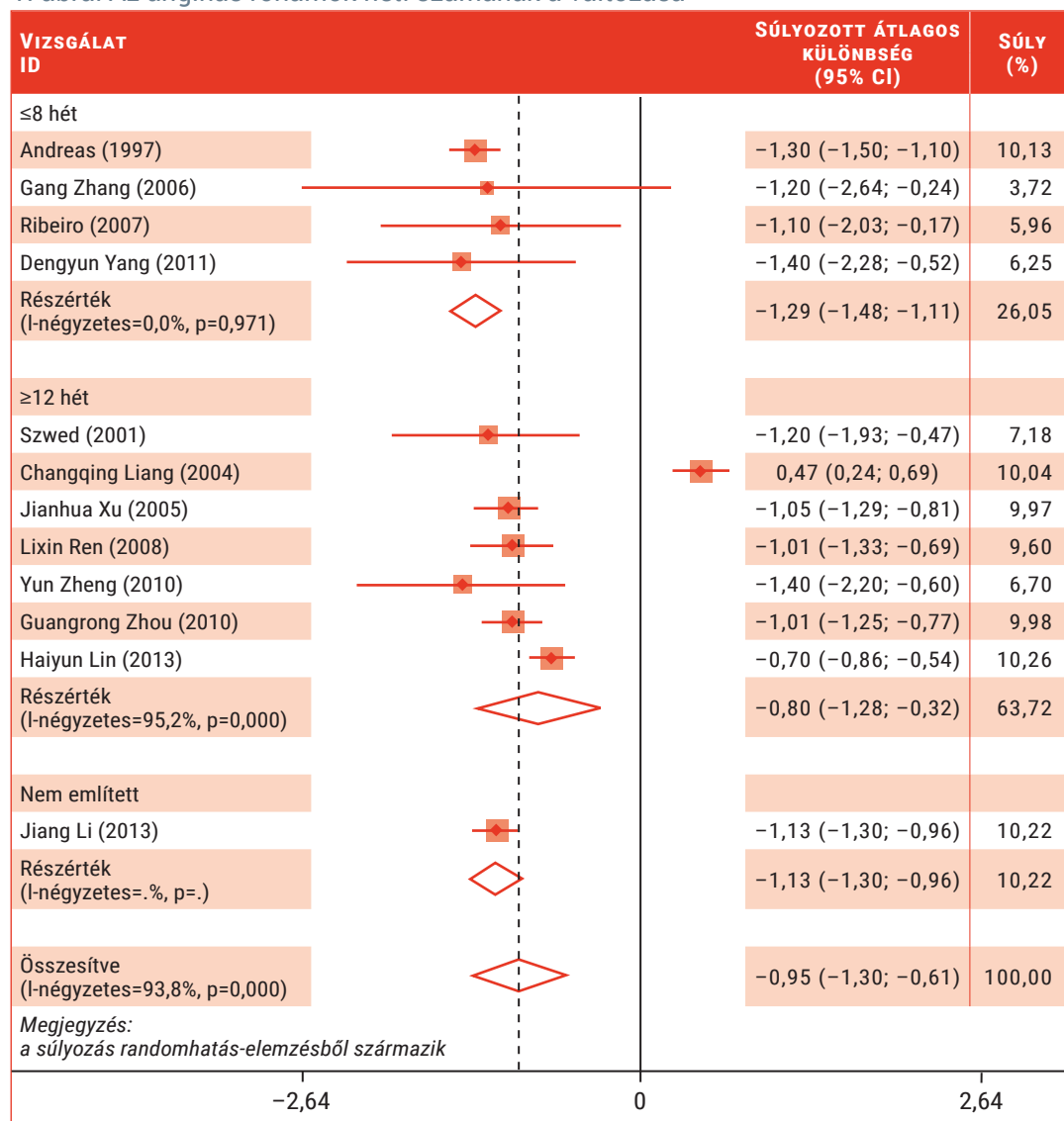
Valamennyi végpont esetén szenzitivitási analízist végeztek. Egyik vizsgálat sem keresztezte a zérót, és egyik vizsgálat eltávolítása sem befolyásolta az összesített WMD értékét. Az alcsoport-analízisek azt mutatták, hogy a kezelés időtartama nem befolyásolta jelentősen a TMZ hatását, a 8 hétig vagy 12 héten túl kezelt betegek kimeneteli jellemzői között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség. A metaanalízis során nem találtak jelentős publikációs torzítást.

A metaanalízis eredményei igazolták a TMZ antianginás hatékonyságát, a nitroglicerinfogyasztás csökkenését, miközben az 1 mm ST-depresszió jelentkezéséig eltelt idő, valamint a terhelhetőség időtartama a terhelés csúcán jelentősen nőtt TMZ-kezelés mellett, stabil angina pectoris betegek esetén. Miközben az antianginás szerek többsége hemodinamikai úton hat, a TMZ hatásmechanizmusa metabolikus. A TMZ optimalizálja a szívizom metabolizmusát, ami javítja a sejtek iszkémiás tűrőképességét. A TMZ a gyakorlatban alkalmazható mind monoterápiában, mind hemodinamikai szerekkel kombinációban. Jelen vizsgálatnak az eredményei összhangban vannak a TMZ-kezeléssel korábban szerzett ta-

pasztabletakkal. Egy korábbi vizsgálatban például β -blokkolóval nem megfelelően kontrollált anginás betegek esetén a TMZ hozzáadása szignifikánsan hatékonyabban javította az angina jelentkezéséig eltelt időt, a teljes terhelhetőséget, a terhelési időt, valamint az 1 mm ST-depresszióig eltelt időt, mint az izoszorbid-dinitrát. A *Manchanda*

és *munkatársai* által végzett vizsgálatban a TMZ hozzáadása klinikailag jelentős javulást eredményezett diltiazemkezelésre csak részleges választ mutató, stabil anginás betegek esetén. Ezzel szemben a hemodinamikai szerek kombinációjával végzett vizsgálatokban ezeknek a szereknek a kombinációja csak kismértékű további

1. ábra: Az anginás rohamok heti számának a változása



javulást eredményezett, ha egyáltalán volt javulás megfigyelhető. Ezek az adatok igazolják a kiegészítő TMZ-kezelés szuperioritását a hemodinamikai szerek kombinációjával szemben.

A TMZ hatásmechanizmusának valószínűleg részét képezi a myocardiumprotekciónak:

- a) a szívizom kontraktilitásának a javítása, az iszkémiás terület csökkentése;
- b) az ATP mennyiségének, valamint a pH csökkenésének a megelőzése;
- c) a semleges neutrofil beszűrődés csökkentése, a szabad gyökök okozta myocardiumkárosodás gátlása, a hypoxiás stresszel szembeni tolerancia növelése;

- d) a normális mitokondriumfunkció fenntartása, a myocardiumsejtekben keletkező szabad oxigéngyökök mennyiségének a csökkentése.

Ugyanakkor a TMZ jól tolerálható mind monoterápiában, mind más antianginás szerekkel kombinációban.

Összefoglalásképpen elmondható, hogy ez a metaanalízis ismét igazolja a trimetazidin hatékonyságát a stabil angina pectoris kezelésében, kombinációban a hagyományos antianginás szerekkel. A trimetazidin egy értékes alternatív elsővonalbeli kezelés lehet a koronáriabetegek számára mind rövid, mind hosszú távú kezelésként.



A TMZ védő hatása a szívizom iszkémiájára és reperfúziós sérülésére az AMPK és ERK jelátviteli útvonal aktiválása révén

Forrás: Liu Z, Chen JM, Huang H, et al. The protective effect of trimetazidine on myocardial ischemia/reperfusion injury through activating AMPK and ERK signaling pathway. *Metabolism* 2016 Mar; 65(3): 122–30. doi: 10.1016/j.metabol.2015.10.022 Epub 2015 Oct 19. PMID: 26892523; PMCID: PMC4967934

A trimetazidin- (TMZ-) kezelés szignifikánsan stimulálja a szív AMP-aktivált protein-kináz (AMPK) és az extracelluláris szignálszabályozott kináz (ERK) jelátviteli útvonalait ($p < 0,05$ vs. kontrollcsoport). A TMZ alkalmazása csökkenti a szívinfarktus méretét a WT C57BL/6J egérszívekben. Az *ex vivo* szívperfúziós adatok azt mutatták, hogy a TMZ-kezelés jelentősen aktiválja az AMPK-jelátvitelt, és modulálja a szubsztrát metabolizmusát azáltal, hogy a zsírsav-oxidációt glükózoxidációra kapcsolja át a reperfúzió során, ami az oxidatív stressz csökkenéséhez vezet az iszkémia/reperfúzió (I/R) idején. Ezért mind az AMPK, mind az ERK jelátviteli utak közvetítik a TMZ szívvédelmét az iszkémiás sérülésekkel szemben.

Az iszkémiás szívbetegség (ISZB) világszerte a vezető halálok, valamint a nem halálos kimenetelű akut miokardiális infarktus (AMI), az angina pectoris vagy az iszkémiás szívelégtelenség miatti rokkantság egyik fő oka a világon. Az ISZB jelenlegi orvosi terápiái közé tartoznak az antikoagulánsok, a trombolitikus kezelés és a perkután koszorúér-intervenció (PCI), amelyek célja a szív vérellátásának javítása. Ezek a kezelések azonban szívizom I/R sérülést okoznak. Az

elmúlt 30 év kutatásai azt mutatják, hogy a szívizom zsírsav-oxidációjának részleges gátlása – a szénhidrát-oxidáció kölcsönös aktiválásával – hatékony kezelés I/R sérülés esetén.

A TMZ szelektíven gátolja a hosszú láncú 3-ketoacil-koenzim-A (CoA) tioláz enzimet (3-KAT), amely a zsírsav- β -oxidáció végző lépését katalizálja, ezáltal a szív energia-anyagcseréjét a zsírsav-oxidáció felől a glükózoxidáció irányába tolja el. A zsírsav

és a piruvát oxidációja egyaránt előfordul a mitokondriális mátrixban, és közös szubsztrátokon és termékeken osztoznak. A szívizom zsírsav-oxidációjának gátlása csökkenti a NADH/NAD⁺ és az acetyl-CoA/szabad CoA mitokondriális arányát, ami csökkenti a piruvát-dehidrogenáz (PDH) gátlását, és növeli a glükóz és a laktát oxidációját. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a TMZ csökkenti a NADH/NAD⁺ és az acetyl-CoA/szabad CoA arányt a mitokondriális mátrixban a 3-KAT gátlásával. Amint azt működő patkányszívben kimutatták, a TMZ szignifikánsan megnövelte a glükóz-oxidáció sebességét annak ellenére, hogy csak szerény mértékben csökkentette a zsírsav-oxidáció sebességét.

A szerzők kimutatták, hogy az AMP-aktivált protein-kináz (AMPK) aktiválása védő hatást fejt ki az I/R sérülések ellen. Az AMPK egy széles körben elterjedt és erősen konzervált heterotrimetrikus komplex, amely egy katalitikus α (62 kDa) alegységből és a nem katalitikus β és γ alegységekből áll, amelyek felelősek a kinázaktivitás szabályozásáért, az enzim stabilitásáért és a lokalizációért. Az AMPK által szabályozott katabolikus, energiatermelő útvonalak közé tartozik a glükózfelvétel, a glikolízis, a zsírsavfelvétel, a zsírsav-oxidáció és az autophagia. Az AMPK közvetlenül a sejtek fontos energiaérzékelőjeként is működik, a sejtet érő metabolikus stressz hatására aktiválódik. A metabolikus stressz rontja a sejt energiaállapotát azáltal, hogy gátolja az ATP-termelést (pl. iszkémia, hypoxia, glükózhiány), vagy felgyorsítja az ATP-fogyasztást (pl. az izom-összehúzódást). Aktiválja a TMZ az AMPK-t? Megváltoztatja-e a TMZ a metabolizmust az AMPK

jelátviteli útvonal aktiválásával? Ezen kérdések alapján a szerzők azt feltételezték, hogy a TMZ az AMPK jelátviteli útvonal aktiválásán keresztül fejt ki védő hatását. Ebben a vizsgálatban a TMZ kardioprotektív hatását vizsgálták vad típusú és AMPK-kináz-hiányos (KD) egereken. Az I/R sérülés egérmmodelljében, amelyben a bal elülső leszálló koszorúeret (LAD) elköttették, majd felengedték, kimutatták, hogy a TMZ képes aktiválni az AMPK-t mind alapesetben, mind az I/R során. Emellett aktiválódott a p-ERK is, amely a mitogénaktivált protein- (MAP-) kinázok jelátviteli útvonalának komponense. A szerzők feltevése szerint a TMZ jelentősen csökkentheti a szívinfarktus méretét az AMPK és az ERK jelátviteli útvonalon keresztül. A glükózoxidáció és a zsírsav-oxidáció [U-14C]-glükózzal és [9,10-3H]-oleáttal történő mérésével az eredmények azt mutatják, hogy a TMZ működő szívrendszerben az AMPK jelátviteli útvonalon keresztül a zsírsav-oxidációról a glükózoxidációra képes eltolni az anyagcserét.

Eredmények

A TMZ-kezelés kiváltja az AMPK és az ERK foszforilációját

Annak megállapítására, hogy a TMZ védelmet nyújt-e a szívizom sérülése ellen az AMPK jelátviteli útvonalon keresztül, először megvizsgálták a TMZ hatását a szív AMPK jelátviteli útvonalára. A C57BL/6J egerek vivőanyagot (sóoldat) vagy TMZ-t (0,5 mg/kg) kaptak a farokvénán keresztül pentobarbitál (60 mg/kg) intraperitoneális injekciója (IP) után, a szíveket az injekció

után 10 perccel begyűjtötték. Az iszkémiás és reperfúziós (I/R) csoportban a C57BL/6J egereket 20 perces iszkémiának, majd 15 perces reperfúzióknak vetették alá. A TMZ-t vagy a vivőanyagot (sóoldatot) intravénásan fecskendezték be, farokvéna injekción keresztül, 5 perccel a reperfúzió előtt. Az EKG megerősítette az ST-szegmens-eleváció iszkémiás megnyilvánulásait a koszorúér-elzáródás során, valamint a T-szegmens inverzióját a reperfúzió során. A TMZ 0,5 mg/kg dózisban történő beadása szignifikánsan aktiválta az AMPK-t és annak downstream effektorát, az acetyl-CoA-karboxiláz (ACC). Az ösztrogén által szabályozott protein-kináz (ERK) a RISK (reperfúziós sérülést okozó kináz) útvonal egyik fő összetevőjeként azonosítják. A p-ERK és a p-Akt is emelkedett mind a bazális, mind az I/R csoportban.

A TMZ csökkenti a szívinfarktust az AMPK és az ERK jelátviteli útvonalon keresztül

Annak megállapítására, hogy a TMZ képes-e megelőzni a szívizom sérülését az AMPK és az ERK jelátviteli útvonalon keresztül, TTC-festést végeztek az infarktus területének mérésére. A C57BL/6J és AMPK KD egereket 30 perces iszkémiának, majd 24 órás reperfúzióknak vetették alá. Minden csoportban TMZ-t (0,5 mg/kg) vagy vivőanyagot (sóoldatot) adtak intravénásan a farokvénán keresztül 5 perccel a reperfúzió megkezdése előtt. A kockázatnak kitett terület és a teljes szívizomterület aránya hasonló volt a tíz csoportban, ami azt jelzi, hogy minden csoport azonos mértékű iszkémiás stressznek volt kitéve. A TMZ 0,5 mg/kg dózisban történő beadása szignifi-

kánsan csökkentette a szívizominfarktust WT egerekben ($0,11 \pm 0,02$ vs. $0,23 \pm 0,01$; $p < 0,05$ vs. vivőanyag). Az AMPK KD csoportban a TMZ csoportban az infarktus mérete nagyobb volt a WT + TMZ csoporthoz képest ($0,19 \pm 0,01$ vs. $0,11 \pm 0,02$; $p < 0,05$ vs. kontroll), ami azt jelzi, hogy a TMZ részben az AMPK jelátviteli útján csökkenti a miokardiális infarktus kockázatát. Az infarktus mérete azonban kisebb volt a megfelelő kontrollcsoporthoz képest ($0,34 \pm 0,01$ vs. $0,19 \pm 0,02$; $p < 0,05$ vs. a megfelelő kontrollcsoport), ami arra utal, hogy vannak más jelutak is, amelyekkel a TMZ kölcsönhatásba léphet, így enyhítheti az I/R sérülés okozta károsodást. Az immunoblotvizsgálat eredményeit illetően a PD98059 ERK-inhibítort alkalmazták, hogy megvizsgálják az ERK jelátviteli útvonal szerepét az I/R sérülésben. A TMZ 0,5 mg/ttkg dózisú injekciója szignifikánsan csökkentette a szívizominfarktust WT + PD98059 egerekben ($0,21 \pm 0,01$ vs. $0,34 \pm 0,02$; $p < 0,05$ vs. kontroll). A két útvonal között az AMPK jelátviteli útvonal dominánsabbnak tűnik, mint az ERK jelátviteli útvonal. A szövettani eredmények azt is kimutatták, hogy a TMZ csökkentheti a szívizominfarktus méretét a morfológiai változásokból ítélve.

A TMZ átkapcsolja az anyagcserét a zsírsav-oxidációról a glükózoxidációra

A szívizom zsírsav-oxidációjának csökkentése és a glükózoxidáció növelése javítja az ATP-szintézis/ O_2 -fogyasztás arányát, valamint csökkenti a laktáttermelést és a pH-csökkenést, ami előnyös az I/R szív számára. A TMZ hatását egy jól bevált *ex vivo* modellben vizsgálták. A C57BL/6J + TMZ csoportban a glükózoxidáció nőtt,

míg a zsírsav-oxidáció csökkent a kontrollcsoporthoz képest a reperfúziós periódusban ($p < 0,05$ vs. kontroll). Eközben az AMPK KD + TMZ csoportban a glükózoxidáció csökkent, míg a zsírsav-oxidáció nőtt a C57Bl/6J + TMZ csoporthoz képest a reperfúziós időszakban. Az AMPK KD + TMZ csoport és az AMPK KD kontrollcsoport között a metabolizmusban nem volt különbség. Az eredmények azt mutatták, hogy a TMZ az AMPK aktiválásának modulálásával a reperfúziós periódus alatt a zsírsav-oxidációról a glükózoxidációra tolhatja el az anyagcserét.

A TMZ javítja a szívműködés kontraktilis funkcióit hypoxia alatt

Az egérszívekből izolált cardiomyocyták kontraktilis funkcióját IonOptix rendszerrel mérték. Az adatok azt mutatják, hogy a TMZ szignifikánsan megnövelte a meghosszabbodás maximális sebességét (+dL/dt) és a rövidülés maximális sebességét (-dL/dt), a csúcsmagasságot és a csúcsrövidülés (PS) amplitúdóját a megfelelő kontrollcsoportokhoz képest, míg a TMZ-kezelés nem befolyásolja a 90%-os csúcsrövidülésig eltelt időt (TPS90). Ezek az adatok azt mutatják, hogy a TMZ javítja a cardiomyocyták kontraktilitását, ami ATP-igényes folyamat. Annak vizsgálatára, hogy a TMZ-kezelés hogyan indukálja az AMPK aktiválását, intracelluláris ATP-szinteket mérték. A cardiomyocyták intracelluláris ATP-szintjét TMZ-vel (10 $\mu\text{mol/l}$) vagy anélkül lumineszcenciaalapú technikával mérték. Az ATP-szinteket a cardiomyocyták hypoxia/reoxigenizációnak való kitettsége mellett vagy anélkül mérték, TMZ jelenlétében vagy hiányában. A bazális és a hypoxia/

reoxigenizáció ATP-szintje TMZ nélkül 28 ± 2 , illetve $27 \pm 3,1$ nmol/mg fehérje, míg TMZ mellett $13,6 \pm 2,1$ és $14,6 \pm 2,2$ nmol/mg fehérje volt. A TMZ-kezelés ATP-felszabadulást indukált a szívműködésben mind a bazális, mind a hypoxiás/reoxigenizációs csoportban, ami az AMP/ATP arány növekedését jelzi.

A szerzők szerint ebben a tanulmányban először igazolták, hogy a TMZ szabályozza az anyagcserét a szívműködés I/R sérülése során az AMPK jelátviteli útvonal szabályozásán keresztül, és a TMZ csökkentheti a szívinfarktus méretét az AMPK és ERK jelátviteli útvonalakon keresztül. Az az eredmény, hogy az AMPK KD egerek alkalmazása, az AMPK-inhibitor vegyület C, vagy az ERK-inhibitor PD98059 megszüntette a TMZ kardioprotektív hatását, tovább erősítette azt a hipotézist, hogy a TMZ az AMPK jelátviteli útvonal aktiválásán, valamint az ERK jelátviteli útvonal szabályozásán keresztül fejti ki védő hatását. Az eredmények azt is jelzik, hogy a TMZ csökkenti a szívinfarktus méretét a p-ERK1/2 stimulálása révén, amely a mitogénaktivált proteinkinázok (MAPK-k) jelátviteli útvonalának fontos összetevője.

A TMZ-t több mint 20 éve használják a klinikumban. Hatékony kezelés stabil anginában, és potenciális gyógyszer a szívelégtelenségben szenvedő betegek szívtelenségének kezelésére. Mind *in vivo*, mind *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az iszkémia során a TMZ enyhíti az intracelluláris acidózist, gátolja a nátrium és kalcium felhalmozódását, fenntartja az intracelluláris ATP-szintet, csökkenti a kreatin-kináz (CK) felszabadulását, és megőrzi a mitokondriális funkciót. Ezenkívül

vül számos tanulmány kimutatta, hogy a TMZ-vel kezelt betegek esetén kevesebb az anginás epizódok száma, és ezeknek a betegeknek jobb a terhelhetőségük, mint a placebót vagy más antianginás gyógyszerrel kapó betegeké. Egy különösen lenyűgöző vizsgálatban 50, stabil anginában szenvedő beteget kezeltek kalciumblokkoló diltiazemmel, TMZ hozzáadásával vagy anélkül. Ez a tanulmány feltárta, hogy a TMZ a fent említett terápiás előnyeiben túlmenően a zsírsav-oxidációt átkapcsolja a glükózoxidáció irányába, és az energiamodulátor AMPK és az ERK1/2 aktiválása ré-

vén, amelyek a MAPK jelzőút vonal fontos összetevői, mérsékelheti a reperfúzió okozta sérüléseket. A szerzők jövőbeni vizsgálatai a részletesebb mechanizmusokra fognak összpontosítani, mint például az AMPK és a MAPK jelátviteli útvonalak közötti kapcsolat a TMZ védőhatásában, valamint az AMPK és a MAPK upstream szabályozói. Összefoglalva, a jelen tanulmány rávilágít a reperfúzió kezdete előtt alkalmazott TMZ lehetséges kedvező hatásaira, ami értékes lehet a koronária-angioplasztikán vagy perkután szívkoszorúér-beavatkozáson áteső betegek számára.



Ivabradin szívelégtelenségben szenvedő betegeknél: szisztematikus irodalmi áttekintés

Forrás: Khan ZM, Briere JB, Olewinska E, Khrouf F, Nikodem M. Ivabradine in patients with heart failure: a systematic literature review. J Mark Access Health Policy 2023 Oct 4; 11(1): 2262073. doi: 10.1080/20016689.2023.2262073 PMID: 37808119; PMCID: PMC10552613

Csökkentettségű ejekciós frakcióval társuló szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a háttérterápiához hozzáadott ivabradin előnyös a pulzusszám, a szívelégtelenség kórházi kezelésének kockázata és a halálozás csökkentése szempontjából, továbbá javítja a bal kamrai ejekciós frakciót és a betegek életminőségét. Ezeket az előnyöket az ivabradinkezelés az összes nemkívánatos esemény általános kockázatának jelentős növekedése nélkül biztosítja a betegek számára.

A szívelégtelenség (SZE) egy rokkantságot okozó és gyakran végzetes állapot, amely becslések szerint 64 millió embert érint világszerte. A kezeléseknél az elmúlt évtizedekben tapasztalható fejlődése és a javuló prognózis ellenére a szívelégtelenséghez kapcsolódó mortalitás továbbra is magas. A csökkentettségű ejekciós frakcióval társuló szívelégtelenségben (HFrEF) szenvedő betegek 50%-ánál az echokardiográfiával mért ejekciós frakció (EF) $\leq 40\%$. A HFrEF javasolt farmakológiai kezelése magában foglalja az angiotenzinkonvertálóenzim-gátlókat (ACEI), a mineralokortikoidreceptor-antagonistákat (MRA), a nátrium-glükóz-kotranszporter-2-gátlókat (SGLT2i), valamint a béta-blokkolókat.

A szívelégtelenségben szenvedő betegeknél az emelkedett nyugalmi pulzusszám a kardiovaszkuláris (CV) mortalitás és morbiditás erős előrejelzője. Így a nyugalmi pulzusszám csökkentése fontos cél a szívelégtelenség kezelésében.

Az ivabradin alkalmazását 2005-ben hagyta jóvá az Európai Gyógyszerügynökség (EMA). Az ivabradin csökkenti a szívfrekvenciát azáltal, hogy meghosszabbítja a diasztolés depolarizációt, ami csökkenti a szív terhelését, ezáltal lassítja a szívelégtelenség progresszióját, és javítja a tüneteket. Az ivabradin azoknak a HFrEF-ben szenvedő betegeknél ajánlott a szívelégtelenség miatti kórházi kezelése és a szívelégtelenség miatti halálozás

csökkentése érdekében, akik az irányelvek szerinti gyógyszeres terápiában részesülnek, beleértve a béta-blokkolókat a maximálisan tolerálható dózisban, és akiknél a nyugalmi szívfrekvencia ≥ 70 ütés/perc. Az EMA jóváhagyta az ivabradint krónikus szívelégtelenség kezelésére olyan sinusritmusban lévő felnőtt betegeknél, akiknek szívfrekvenciája ≥ 75 ütés/perc, és a New York Heart Association (NYHA) II–IV. osztályba sorolható szívelégtelenségben szenvednek, szisztolés diszfunkcióval, standard terápiával kombinálva, beleértve a béta-blokkoló-kezelést, vagy ha a béta-blokkoló-terápia ellenjavallt vagy nem tolerálható. Ezért ez a szisztematikus irodalmi áttekintés (SLR) a HFREF-ben szenvedő betegekre összpontosít. Hagyományosan a randomizált kontrollált vizsgálatokból (RCT) származó adatokat arany standardnak tekintik az új egészségügyi technológiák értékelési folyamatában. Mindazonáltal észrevehetően megnőtt az egészségügyi gyakorlatok értékelésére szolgáló, obszervációs tanulmányokból származó valós bizonyítékok (RWE) jelentősége is.

Ennek az SLR-nek az volt a célja, hogy adatokat gyűjtsön RCT-ekből és obszervációs vizsgálatokból, ezáltal naprakész értékelést adjon az ivabradin hatékonyságáról és biztonságosságáról a HFREF-ben szenvedő betegeknél. Ennek érdekében keresést végeztek az elektronikus adatbázisokban, és kigyűjtötték azokat a 2021 júliusáig publikált vizsgálatokat, amelyek beszámoltak az ivabradin hatékonyságáról és biztonságosságáról HFREF-ben szenvedő betegeknél. A teljes szöveges áttekintés és a beválasztási kritériumok alkalmazása után 24 RCT-t (51 publikáció) és 6, a HFREF-ben szenvedő betegekre összpontosító obszervációs vizsgálatot vettek fel az SLR-be. A bevont

RCT-k esetén a minta mérete 21 és 6505 beteg között mozgott. A SHIFT és a BEAUTIFUL egyesített elemzésében 11 897 beteget vizsgáltak. A legtöbb vizsgálatban olyan betegek vettek részt, akiknél a pulzusszám ≥ 70 ütés/perc, ≥ 75 ütés/perc vagy ≥ 80 ütés/perc volt, kivéve a *Potapenko és munkatársai* által végzett vizsgálatot (2011), amelyben a nyugalmi szívfrekvencia alsó beválasztási határa 60 ütés/perc volt. A bevont vizsgálatok többsége olyan betegeket elemzett, akiknek a kiindulási LVEF-értéke $\leq 40\%$ vagy $\leq 35\%$ volt. A betegek átlagéletkora 42 év és 74 év között volt.

Eredmények

Összetett végpontok

A SHIFT-vizsgálatban a háttérterápiához adott ivabradinkezelés – összehasonlítva az önmagában adott háttérterápiával – szignifikánsan csökkentette a kardiovaszkuláris (CV) halálozás vagy a súlyosbodó szívelégtelenség miatti kórházi kezelés összetett primer végpontjának a kockázatát, 22,9 hónapos medián követési idő mellett (kockázati arány [HR] 0,82; 95%-os konfidenciaintervallum [CI]: 0,75–0,90; $p < 0,0001$). Ezt a csökkenést elsősorban a súlyosbodó szívelégtelenség miatti kórházi kezelések számának csökkenése eredményezte. Hasonló eredményeket figyeltek meg a SHIFT- és a BEAUTIFUL-vizsgálatok összesített elemzésében (HR: 0,87; 95% CI: 0,8–0,94; $p < 0,001$). Az ivabradin pozitív hatása a figyelembe vett elsődleges összetett kimenetelre következetesen megfigyelhető volt a különböző betegcsoportokban, kivéve azokat, amelyeket a kiindulási pulzusszám alapján határoztak meg. Szignifikáns javulás volt megfigyelhető abban az alcsoportban, ahol a

medián kiindulási pulzusszám >77 ütés/perc volt (HR: 0,75; 95% CI: 0,67; 0,85; $p<0,0001$).

Az ivabradin hatását a figyelembe vett összetett eredményre a J-SHIFT-vizsgálatban is értékelték, amelyben HFrEF-ben szenvedő japán betegek vettek részt (EF $\leq 35\%$, nyugalmi pulzusszám ≥ 75 ütés/perc). A J-SHIFT-vizsgálat kimutatta, hogy az ivabradin 52 hetes kezelés után javította a CV halálozás vagy a szívelégtelenség súlyosbodása miatti kórházi felvétel elsődleges összetett végpontját a placebo-csoporthoz képest (20,5% vs. 29,1%; HR: 0,67; 95% CI: 0,4–1,11; $p=0,1179$).

Ezen túlmenően a SHIFT-vizsgálatok azt találták, hogy akár 42 hónapos utánkövetés mellett az ivabradinkezeléshez szignifikánsan alacsonyabb CV halálozási arány, a szívelégtelenség súlyosbodása miatti kórházi kezelés és nem halálos kimenetű miokardiális infarktus miatti kórházi kezelés társul (HR: 0,82; 95% CI: 0,74–0,89).

CV halálozás és összhála

Egy SHIFT-vizsgálati elemzés kimutatta, hogy az ivabradin jótékony hatása nagyobb volt azoknál a betegeknél, akiknek a pulzusszáma ≥ 75 ütés/perc volt. Ez az eredmény nemcsak a szívelégtelenség miatti kórházi kezelések és a szívelégtelenség miatti halálozások számának csökkenésében mutatkozott meg, hanem szignifikánsan csökkent a CV és az összmortalitás is, amit nem figyeltek meg azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási szívfrekvencia <75 ütés/perc volt.

A szívfrekvencia az utánkövetés során

A bevont vizsgálatok azt mutatták, hogy a szívfrekvencia csökkenése nagyobb volt azoknál a HFrEF-ben szenvedő betegeknél, akik a háttérterápián felül ivabradint kaptak, mint

azoknál, akik csak háttérterápiában részesültek. A SHIFT-vizsgálatban az ivabradinnal kezelt betegek szívfrekvenciája a kezelés előtti 80 ütés/perces átlagos pulzusszámról átlagosan (SD) 15,4 (10,7) ütés/perccel csökkent, 28 napos kezelés után. A placebo-csoportban bekövetkezett változásokkal korrigálva az ivabradincsoportban az SZF nettó csökkenése 10,9 ütés/perc volt (95% CI: 10,4–11,4). Ez a csökkenés a vizsgálat során végig megmaradt, a pulzusszám 9,1 ütés/perc (95% CI: 8,5–9,7) csökkenést mutatott a 12 hónapban, és 8,1 ütés/perc csökkenést (95% CI: 7,5–8,7) a 23 hónapos vizsgálati időszak végén.

Az ivabradincsoport szignifikáns SZF-csökkenést mutatott a placebo-csoporthoz és a háttérterápiás csoporthoz képest 24,5 hónapos követési medián és 29,3 hónapos maximális követési idő mellett az *Ekman és munkatársai* által végzett vizsgálatban is. A szívfrekvencia átlagos csökkenése $-10,1$ ütés/perc volt (95% CI: -11 és -9 között; $p<0,001$). Szintén a szívfrekvencia szignifikáns, $-11,9$ ütés/perces csökkenését jelentették a J-SHIFT-ben a 6. hétre (SD: 1,1; $p<0,0001$) és 1 év után (SD: 1,4; $p<0,0001$), a PRIME-HF-vizsgálatban 180 napon keresztül (átlagosan -10 ütés/perc; 95% CI: $-15,7$ -től $-4,3$ -ig vs. $0,7$ ütés/perc; 95% CI: $-5,4$ – $6,7$; $p=0,011$), és a *Sisakian és munkatársai* által végzett vizsgálatban 3 hónapos kezelés után ($-18,9$ ütés/perc vs. $-1,6$ ütés/perc; $p<0,0001$).

Ejekciós frakció

A bevont vizsgálatokban az ivabradin javította az ejekciós frakciót. A SHIFT echokardiográfiás alvizsgálata kimutatta, hogy az ivabradin megfordította a szív remodellingjét szívelégtelenségben és bal kamrai szisztolés diszfunkcióban szenvedő betegeknél. Az ivab-

radin szignifikánsan csökkentette a bal kamrai végszisztolés térfogatindexet a placebohoz képest. Ez a csökkenés független volt a szívelégtelenség etiológiájától, a kiindulási BKEF-től és a béta-blokkolók alkalmazásától. Továbbá a SHIFT echokardiográfiás alvizsgálat eredményei azt mutatták, hogy az ivabradin szignifikánsan javította a BKEF-et. Szintén a BK térfogatának szignifikáns csökkenését és a BKEF szignifikáns javulását figyelték meg a J-SHIFT-, valamint az ETHIC-AHF-vizsgálatban.

A betegek által jelentett eredmények

A bevont vizsgálatokban az ivabradin az egészségi állapothoz köthető életminőség (HRQoL) javulását eredményezte. Például a SHIFT-vizsgálat 12. hónapjában a Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) pontszáma szignifikánsan nagyobb javulást mutatott mind a klinikai összesített pontszámokban ($p=0,018$), mind az általános összefoglaló pontszámokban ($p<0,001$) az ivabradincsoportban.

A CARVIVA-HF-ben a vizuális analóg skála és a MacNew Quality-of-Life Myocardial Infarction (QLMI) eszköz használatakor az ivabradint és carvedilolt is kapó betegek HRQoL-je jobb volt a kiindulási értékhez képest ($p<0,02$), míg a csak carvedilolt kapó betegé nem mutatott változást.

Biztonságosság

Az összes nemkívánatos esemény (AE) kockázata hasonló volt a háttérterápia mellett ivabradinnal kezelt betegek és a csak háttérterápiát kapó betegek esetén. A SHIFT-vizsgálatban súlyos mellékhatások ritkábban fordultak elő az ivabradincsoportban, mint a placebo csoportban ($p=0,025$).

Obszervációs vizsgálatok

Az elemzésben szereplő obszervációs vizsgálatokban közölt eredmények megerősítették az RCT-kben megfigyelt eredményeket. Az ivabradin háttérterápia mellett történő alkalmazása az összetett kimenetelek, a szívelégtelenség súlyosbodása miatti kórházi kezelés és a bármely ok miatti kórházi kezelések kockázatának jelentős csökkenésével járt.

Összefoglalva elmondható, hogy ez a szisztematikus irodalmi áttekintés megerősíti az ivabradin jótékony hatását HFrEF-ben szenvedő betegeknek az RCT-kben és obszervációs vizsgálatokban. A háttérterápiához hozzáadott ivabradin a szívfrekvencia, valamint a szívelégtelenség miatti halálozás és kórházi kezelés együttes kockázatának jelentős csökkenését eredményezi, ugyanakkor az LVEF és a HRQoL javulásával is összefüggésbe hozható.



Az ivabradin és a sacubitril/valsartan kombinációja szívelégtelen betegekben

Források: 1. Lee YH, Lin PL, Chiou WR, et al. Combination of ivabradine and sacubitril/valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 1204–1215.

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. *Eur J Heart Fail* 2022 Jan; 24(1): 4–131. doi: 10.1002/ejhf.2333. PMID: 35083827.

Csökkent bal kamrai ejekciós frakciójú szívelégtelen betegekben az egyidejű ivabradin- és sacubitril/valsartan kezelés előnyösebb volt, mint a szerek egymás után történő adagolása a nemkívánatos események elkerülése és a bal kamrai remodelling visszafordítása szempontjából. Az ivabradinkezelésnek szignifikánsabb hatása volt a hemodinamikai stabilitásra, míg a sacubitril/valsartan inkább javította a bal kamrai ejekciós frakciót.

A szívelégtelenség (SZE) rengeteg egészségügyi erőforrást felemésztő betegség, amelynek magas a morbiditása és mortalitása, valamint szignifikáns negatív hatása van a betegek életminőségére. Az ESC legújabb terápiás irányelvei szerint sacubitril/valsartan (Sac/Val) elsővonalbeli, az ivabradin második vonalbeli terápiának számít az SZE kezelésében. Az irányelvek szerint a Sac/Val minden csökkent bal kamrai ejekciós frakciójú szívelégtelen (HFrEF) betegnek javasolt. Az ivabradin sinusritmusban levő, az optimális terápia (β -blokkoló, ACE-gátló, MRA) ellenére 35% alatti bal kamrai ejekciós frakcióval (BKEF) és 70 ütés/perc feletti nyugalmi szívfrekvен-

ciával rendelkező HFrEF-betegek esetén engedélyezett. A két szer együttes adásának hatásait mindeddig nem vizsgálták, a szerzők célkitűzése éppen ez volt. Ennek érdekében retrospektív módon adatokat gyűjtöttek egy multicentrikus SZE-kohorsz esetében, Tajvanon. Összesen 1835 HFrEF-beteg adatait elemezték 2016 és 2018 között, a vizsgálati protokoll 50 változóra kiterjedő adatgyűjtést tartalmazott. Összesen 464 HFrEF-beteget választottak be. A betegeket az alábbi csoportokra osztották: 1) szimultán csoport: a betegeknél egyszerre vagy 6 héten belül indították a Sac/Val és ivabradinkezelést (n=154); 2A) szekvenciális csoport: ivabradin előbb (n=203);

2B) szekvenciális csoport: Sac/Val előbb (n=107).

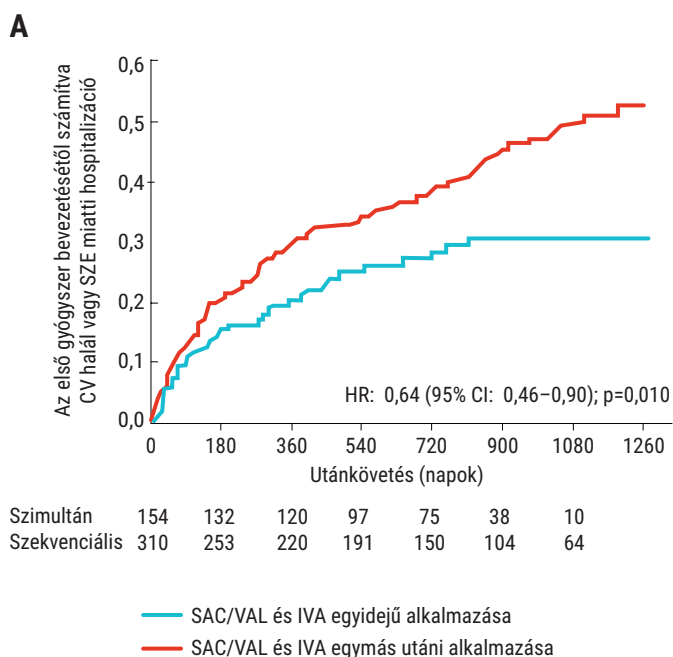
A két szert szimultán kapó csoportban a kardiovaszkuláris (CV) halálozás és/vagy SZE miatti, nem tervezett rehospitalizáció (16,92 vs. 25,7 esemény/100 betegév; HR: 0,64; 95% CI: 0,46–0,90; p=0,01) frekvenciája szignifikánsan alacsonyabb volt (1. ábra).

A szimultán csoportban szintén szignifikánsan alacsonyabb volt az első, nem tervezett, SZE miatti rehospitalizáció frekvenciája (14,66 vs. 17,46 esemény/100 betegév; HR: 0,60; 95% CI: 0,42–0,86; p=0,006) (2. ábra).

A BKEF javulása szignifikánsan jobb volt a szimultán csoportban, mint a szekvenciális csoportban (δBKEF: 12,8% vs. 9,3%; p=0,007). Az utánkövetési periódus alatt a szisztolés vérnyomás (SBP) nem változott szignifikánsan egyik csoportban sem. Az 1. csoportban az SZF a kiindulási 88,3 ütés/percről 81,0 ütés/percre, a 2. csoportban 88,0 ütés/percről 77,6 ütés/percre csökkent (mindkét esetben p<0,001). Mindkét csoportban a BKEF szignifikánsan nőtt (1. csoport: 28,8%-ról 41,3%-ra; 2. csoport: 28,7%-ról 38,0%-ra; mindkét p<0,001). Ugyanakkor a BKEF növekedése szignifikánsan magasabb volt a szimultán csoportban, a szekvenciális csoporttal összehasonlítva (δBKEF: 12,8 vs. 9,3%; p=0,007).

A szekvenciális alcsoportokban, a 2A csoportban jobban csökkent a nyugalmi szívfrekvencia,

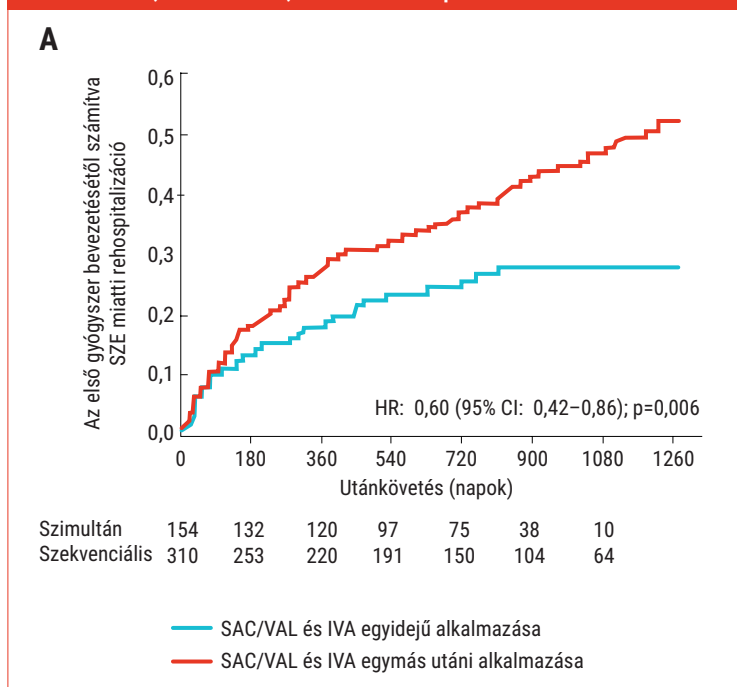
1. ábra: A CV halál és/vagy SZE miatti hospitalizáció alakulása



és emelkedett a szisztolés vérnyomás a 2B csoporthoz képest (δSZF: -9,1 vs. 2,6 ütés/perc; p<0,001; δSBP: 4,6 vs. -4,8 Hgmm; p<0,001). Ugyanakkor a 2B csoportban jobban javult a BKEF (δBKEF: 3,6 vs. 0,7%; p=0,002). Az utánkövetés végén az SBP, a BKEF és a bal kamrai térfogat hasonló volt a két szekvenciális csoportban.

Az eredmények megbeszélésében a szerzők kiemelik, hogy az utóbbi néhány évben két mérföldkő- és néhány, a mindennapi klinikai gyakorlatot tükröző vizsgálat igazolta a standard kezeléshez hozzáadott ivabradin és a Sac/Val előnyös hatásait SZE-ben. A két kezelésnek eltérő a hatásmechanizmusa, ezért az együttes alkalmazásuk észszerű lehet. Mindazonáltal kevés adatunk van a két szer együttes alkalmazásának klinikai hatásairól. A romló SZE miatti ismételt kórházi felvétel a mortalitás erőteljes prediktora. Ennél fogva,

2. ábra: Az első, nem tervezett, SZE miatti rehospitalizáció alakulása



a rehospitalizáció kockázatának a csökkentése a kezelés egyik célkitűzése SZE-ben. Mind az ivabradin, mind a Sac/Val hatékonyan csökkenti az SZE miatti hospitalizáció kockázatát (a PARADIGM-HF-vizsgálatban a Sac/Val 21%-kal, a SHIFT-vizsgálatban az ivabradin 25%-kal). Ebben a vizsgálatban a két szert szimultán szedő betegek esetén szignifikánsan alacsonyabb volt a CV halálozás és/vagy az SZE miatti hospitalizáció kockázata, mint azoknál, akiknél a két szert egymástól eltérő időben vezették be. Az is megjegyzendő, hogy a szekvenciális csoportokban a második szer bevezetése után a CV halálozás és/vagy SZE miatti hospitalizáció kockázata hasonlóvá vált az 1. csoportéhoz. Ezek az eredmények azt igazolják, hogy azoknál a betegeknél, akiknél mind az ivabradin, mind a Sac/Val kezelés indikált, mindkettőt minél hamarabb érdemes bevezetni a terápiába.

Szívelégtelenségben a károsodott kontraktilitás központi kóros szerepet játszik, ezért a bal kamrai remodelling csökkentése kulcsfontosságú része a terápiás stratégiának. Az ivabradin kezelés szignifikánsan javította a BKEF-et mind a BEAUTIFUL-, mind a SHIFT-vizsgálatban. A Sac/Val a PROVE-HF-vizsgálatban szintén szignifikánsan javította a BKEF-et. A szerzők által ismertetett adatok szerint a két szer mind szimultán, mind szekvenciális alkalmazása szignifikánsan csökkentette a bal kamrai

remodellinget, de ennek a mértéke szignifikánsan nagyobb volt, ha a két szert szimultán alkalmazták, ami szintén azt sugallja, hogy mindkét szert minél korábban érdemes bevezetni az SZE terápiájába. Mindazonáltal a gazdasági megfontolások és a két szer különböző elérhetősége miatt az egyes egészségügyi rendszerekben a való világban leggyakrabban a szekvenciális adagolás válik meg. Ebben a vizsgálatban azoknál a betegeknél, akik először ivabradint kaptak, szignifikánsan alacsonyabb volt a szisztolés vérnyomás, és szignifikánsan magasabb volt a kiindulási nyugalmi szívfrekvencia, ami arra utalhat, hogy a kezelőorvosok körében kezd elfogadottá válni a magas nyugalmi szívfrekvencia káros hatása, ezért ezeknek a betegeknél először ivabradint írnak fel, és a sacubitril/valsartant megtartják azoknak a betegeknél, akiknek relatíve magasabb

a vérnyomásuk. A hipotóniát rossz prognosztikus faktornak tartják HFrEF-ben, ami a terápia feltitrálása útjában is akadályt jelent a mindennapi gyakorlatban. Ezen vizsgálat 2A csoportjában szintén ez lehetett az egyik oka annak, hogy a betegek kezdetben nem kaptak Sac/Val kezelést. Európai szakértők a közelmúltban egy terápiás algoritmust dolgoztak ki az alacsony szisztolés vérnyomással társuló HFrEF kezelésére, amelyben az irányelvekben javasolt szerek dózisának a csökkentését javasolják. Ugyanakkor a betegség prognózisát igazoltan javító szerek dóziscsökkentése helyett a szerzők szerint észszerű lenne megfontolni az ivabradin bevezetését, amely növeli a centrális szisztolés vérnyomást, ezáltal segíthet a hipotónia leküzdésében. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy az ivabradin a későbbiekben lehetővé teszi β -blokkoló-kezelés indítását, vagy a dó-

zisának a feltitrálását. Ebben a vizsgálatban a szerzők azt találták, hogy az ivabradin elsőként történő bevezetése 5 Hgmm-rel emelte a szisztolés vérnyomást, ami lehetővé tette a későbbiekben a Sac/Val bevezetését és feltitrálását. Még azoknál a betegeknél is, akik előbb Sac/Val-t kaptak, az ivabradin bevezetése lehetővé tette az előbbi feltitrálását az SBP szignifikáns csökkenése nélkül.

Összefoglalójukban a szerzők kiemelik, hogy azok a HFrEF-betegek, akiknél indikált mind az ivabradin-, mind a Sac/Val kezelés, akkor járnak a legjobban a CV halálozás és/vagy az SZE miatti hospitalizáció kockázatának a csökkentése szempontjából, ha mindkét szert egy időben indítják el náluk. Az ivabradin jobban javítja a hemodinamikai stabilitást, a Sac/Val jobban csökkenti a bal kamrai remodellinget, és a szerzők szerint a két szer szinergista hatást mutat.



Az indapamidalapú kezelés hatása a mortalitásra és a CV kimenetelre

Forrás: Chalmers J, Mourad JJ, Brzowska-Villatte R, et al. Benefit of treatment based on indapamide mostly combined with perindopril on mortality and cardiovascular outcomes: a pooled analysis of four trials. *J Hypertens* 2023; 41: 508–515.

Négy nagy, randomizált, kontrollos vizsgálat összesített adatai szerint az indapamidalapú kezelés közepes és magas kardiovaszkuláris (CV) kockázatú betegekben szignifikánsan csökkentette az összmortalitást, a CV mortalitást, a halálos stroke, valamint az összes stroke esemény kockázatát.

Az 1967-ben közzétett Veterans Administration (VA) Cooperative vizsgálat óta a diuretikumokat alapvető gyógyszereknek tekintik a magas vérnyomású betegek kezelésében, és mind a kezelés kezdeti lépéseként, mind más vérnyomáscsökkentő szerekkel kombinálva alkalmazásuk javasolt szinte minden, a magas vérnyomás kezelésére vonatkozó irányelvben. Ennek oka az, hogy a diuretikumok hatékonyan csökkentik az emelkedett vérnyomást mind monoterápiában, mind más vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel kombinálva, és alkalmazásuk a CV kimenetel jelentős javulásával járt a klinikai vizsgálatok során. A diuretikumok közül egyes irányelvek a klórtalidont és az indapamidot részesítik előnyben, mivel a bizonyítékok arra utalnak, hogy a tiazidokhoz képest ezek a tiazidszerű diuretikumok hosszabb hatásidővel és nagyobb vérnyomáscsökkentő hatékonysággal rendelkeznek anyagcsere-semlegesség mellett.

Az indapamidot kiterjedten alkalmazták a vérnyomáscsökkentő kezelés protektív hatásait felmérő nagyszabású klinikai vizsgálatokban, mind önmagában, mind az angiotenzin-konvertálóenzim- (ACE-) gátló perindoprillal kombinálva olyan klinikailag fontos betegkategóriákban, mint az iszkémiás vagy haemorrhagiás stroke-on átesett (Poststroke Antihypertensive Treatment Study [PATS]; Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study [PROGRESS]), diabéteszes (The Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation [ADVANCE]) és idős, szisztolodiasztolés vagy izolált szisztolés hipertóniában szenvedő (Hypertension in the Very Elderly Trial [HYVET]) betegek. Jelen tanulmányban a szerzők ezt a négy vizsgálatot elemezték, hogy részletes összehasonlítást nyújtsanak egyéni eredményeik, valamint a klinikai kimenetelre gyakorolt összesített hatásuk tekintetében.

Az egyes vizsgálatok közötti hasonlóságok és különbségek

Valamennyi vizsgálat közös jellemzője volt, hogy legalább egy CV kockázati tényezővel rendelkező betegek vettek részt bennük, akiknél a mortalitás és a CV kimenetel volt az elsődleges végpont, és indapamid- vagy indapamid plusz perindopril alapú aktív kezelésben részesültek, szemben a placebóval kezelt kontrollcsoporttal. Mind a négy vizsgálat megfelel a „kiváló minőségű” kritériumoknak a Cochrane Collaboration által javasolt vagy *Thomopoulos és munkatársai* specifikusabb, magasvérnyomás-orientált besorolása szerint. Ezek a kritériumok a következők voltak: randomizációs generálási szekvencia, kettős vak tervezés, kevesebb mint 10%-os lemorzsolódás az utánkövetés során, 10%-nál alacsonyabb évenkénti diszkontinuációs ráta, a kiinduláskor a hipertóniás egyének legalább 60%-os aránya, ami legalább 5000 betegévet jelent, és az egyes vizsgálatok során négy vagy több kimeneteli végpont. Megjegyzendő, hogy két vizsgálatot (PATS és HYVET) idő előtt leállítottak etikai okokból (a stroke kockázatának jelentős, 29 és 41%-os csökkenése miatt az indapamidcsoportban a placebóhoz képest).

Összességében a négy vizsgálatban 24 194 beteg vett részt, akik közül 14 684-et (60,7%) kettős terápiával (indapamid és perindopril vagy kettős placebo) kezelték. Összesen 12 113 beteg kapott indapamidot tartalmazó aktív kezelést, 12 081 pedig placebót. Noha mind a négy vizsgálat placebokontrollos volt, CV kimeneteli végpontokat tartalmazott, és a beválasztott betegek többsége hipertóniában szenvedett, bizonyos különbségek is voltak az egyes vizsgálatok között. A teljes vizsgálati populáció CV kockázata a közepestől a magasig terjedt. A kiindulási vérnyomás a normotóniától a 3. foko-

zatú hipertóniáig változott, és a társbetegségek előfordulása jelentősen eltért, csakúgy, mint az életkor, a nemek aránya és az etnikai profil. Eltérően a HYVET-től és a PATS-tól, ahol a vizsgálati vérnyomáscsökkentő kezelést olyan betegeknek adták, akiket korábban nem kezelték, vagy akiknél a jelenlegi kezelést abbahagyták, az ADVANCE és a PROGRESS esetében a vizsgálati kezelést a hagyományos vérnyomáscsökkentő gyógyszeres kezelésen felül adták. Az ADVANCE-ban a vizsgálat végén az aktív és a placebocsoportban a betegek 74%-a, illetve 83%-a kapott további vérnyomáscsökkentő szereket. Ilyen adatok nem állnak rendelkezésre a PROGRESS esetében a kombinált kezelést kapó csoportra vonatkozóan.

Vérnyomásra vonatkozó végpontok

Figyelembe véve a kiindulási vérnyomás különbségét, az egyéb vérnyomáscsökkentő szerek lehetséges egyidejű alkalmazását az ADVANCE- és a PROGRESS-vizsgálatban, és kisebb mértékben az indapamid eltérő dózisát (1,25–2,5 mg), az indapamid hatása perindoprilalapú kezeléssel vagy anélkül különbözött a négy tanulmány között. A szisztolés/diasztolés vérnyomásértékek placebóval korrigált átlagos csökkenése az ADVANCE-ban $-5,6/-2,2$ Hgmm, a PATS-ben $-6,2/-2,9$ Hgmm, a PROGRESS-ben $-12,3/-5,0$ Hgmm, és a HYVET-ben $-15/-6,0$ Hgmm volt.

Major CV és mortalitási végpontok

Az 1,8–4,3 éves medián követési idő alatt az aktív kezelést kapó csoportban kevesebb haláleset történt, mint a placebocsoportban (7,5% vs. 8,7%). A halálesetek többsége CV eredetű

volt (4,0% vs. 5,0%). A stroke-nak tulajdonítható halálozások előfordulása 1,5%, illetve 2,3% volt. A statisztikai heterogenitás alacsony volt ($I^2=0$) az összes halálzási kimeneteli végpont esetében. Az indapamid hozzáadott perindopril alapú kezeléssel vagy anélkül szignifikánsan csökkentette az összhálózás (kockázatcsökkenés -15%), a CV eredetű halálzás (-21%) és a halálos stroke (-36%) kockázatát placebóval összehasonlítva. A kezelési hatásban a vizsgálatok között nagy heterogenitást figyeltek meg az összes többi végpont esetében, beleértve az összes stroke-ot is, de ez is szignifikánsan alacsonyabb volt az aktív csoportban (kockázati arány 0,73; 95% CI: 0,57–0,94; $p=0,015$). Mindazonáltal a CV morbiditási kimenetelek mindegyike számszerűen javult, és a kockázat csökkenése 22-36% között változott a placebóhoz képest (-22% a major koszorúér-események, -25% a súlyos CV események, -26% a myocardium infarctus [MI], -27% a stroke és -36% a szívelégtelenség esetén).

A szerzők kiemelik, hogy az elemzésben összesített betegpopuláció ($n=24\ 194$) nem csak hipertóniás (62%) betegeket tartalmazott, hanem olyan normotenzív betegeket is, akik rendelkeztek legalább egy CV kockázati tényezővel. Etnikai hovatartozásukat, életkorukat és CV profiljukat tekintve a beteganyag változatos volt, közepes és magas CV kockázatú betegek vegyes populációját képviselve. Az aktívan kezelt betegeknél, akik főként indapamid és perindopril kombinációt kaptak, statisztikailag szignifikáns kockázatcsökkenést figyeltek meg a halálzási végpontok tekintetében. A perindopril alapú vagy anélküli indapamidkezelés aggregált kockázatcsökkentését becsülő jelen

elemzés eredményei összhangban vannak a tiazidszerű diuretikumok osztályának a főbb CV és mortalitási kimenetekre gyakorolt, jól ismert hatásaival.

Amint arra néhány irányelv rávilágít, egyes metaanalízisek különbségeket találtak a tiazid típusú és a tiazidszerű diuretikumok között az utóbbiak javára, mind a vérnyomáscsökkentő, mind a CV preventív hatásukat illetően. Érdekes módon a 80 év felettek összmortalitása indapamid mellett csökkent a HYVET-ben, ellentétben egy metaanalízissel, amely más tiazid diuretikumokkal végzett vizsgálatokat tartalmazott, és amely 6%-os relatív összhálózás-növekedést mutatott ki a tiazid típusú diuretikumok mellett.

Számos publikáció azt sugallja, hogy az indapamid hatékony és jól tolerálható diuretikum a hipertóniás betegek számára, javítja a mikroalbuminúriát (diabéteszes egyénekben), csökkenti a bal kamrai tömegindexet, gátolja a vérelemezke-aggregációt és csökkenti az oxidatív stresszt. Perindoprillal kombinálva az indapamid szinergikus hatást fejthet ki, amelyet a szervezet nátriumszintje befolyásol. Fontos, hogy az indapamid nem rendelkezik a tiazid diuretikumoknak a lipid- és glükózmetabolizmusra gyakorolt káros hatásaival, ezért cukorbetegség számára is biztonságosan felírható.

Összefoglalva, változatos, közepes és magas CV kockázatú betegpopulációban a hosszú távú indapamidterápia perindopril alapú kezeléssel vagy anélkül statisztikailag szignifikánsan csökkentette az összmortalitást, a CV halálzást és a halálos stroke, valamint az összes stroke kockázatát, igazolva a magas vérnyomás kezelésében elfoglalt fontos helyét.

A közlemény megjelenését a Servier Hungária Kft. támogatta.

A közleményben szereplő adatok és információk a szerző nézeteit tükrözik.



Gliklazidkezelés a ramadán alatt

Forrás: 1. Hassanein M, Al Sifri S, Shaikh S, et al., DIA-RAMADAN study investigators. A real-world study in patients with type 2 diabetes mellitus treated with gliclazide modified-release during fasting: DIA-RAMADAN. *Diabetes Res Clin Pract* 2020 May; 163: 108154. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108154. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32330510. 2. Hassanein M, Durocher A, Cortese V. Tolerability and effectiveness of gliclazide MR-SGLT2i combination in type 2 diabetes people fasting during Ramadan: a subgroup analysis of the real-world DIA-RAMADAN study. *Diabetologia* 2023; 66(Suppl 1): S73.

Gliklaziddal kezelt, 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegek esetén alacsony a hypoglykaemia kockázata a ramadán alatt, továbbá fennmarad a jó glikémiás kontroll, valamint nem változik a betegek testsúlya.

A diabetes mellitus (DM) egy globális egészségügyi probléma, és a DM-betegek száma a következő évtizedekben várhatóan további drámai növekedést fog mutatni, különösen a fejlődő országokban. A 2-es típusú DM (T2DM) teszi ki a DM-esetek mintegy 90%-át. A ramadán ideje alatt sok millió muszlim éheznek napkeltétől napnyugtáig, sőt a gyógyszereit sem veheti be. A terápiás irányelvek ugyan azt javasolják, hogy a diabéteszes betegek ne éhezzenek a ramadán alatt, vizsgálati eredmények azt mutatják, hogy a 2-es típusú diabéteszben (T2DM) szenvedő muszlimok túlnyomó többsége (78,8%-a) eleget tesz a vallási előírásoknak, ami 7,5-szeresére emeli a súlyos hypoglykaemia kockázatát ezeknél a betegeknél az év többi hónapjával összehasonlítva.

Nincs konszenzus arra nézve, hogy melyik a legmegfelelőbb antidiabetikus kezelés a ramadán alatt, mivel kevés klinikai vizsgálat célozta meg ezt a témakört. Ugyanakkor az alkalm-

zott terápia befolyásolja a hypoglykaemia kockázatát az éhezés alatt, az inzulinválasztást a bevitt szénhidrát mennyiségétől függetlenül fokozó orális szerek mellett várhatóan magasabb a hypoglykaemia kockázata. Elsősorban a metformin alkalmazása javasolt a hypoglykaemia minimális veszélye miatt, de a betegek jelentős része a metformin mellett további kezelést is igényel. A szulfanilureákat (SU) széles körben alkalmazzák a metforminnal kombinációban vércukorcsökkentő hatékonyságuk és kedvező áruk miatt. Ugyanakkor az ADA óvatosságra int az SU-k alkalmazásával kapcsolatban a ramadán alatt, mivel emelhetik a hypoglykaemia kockázatát, azonban ez a kockázat nagymértékben függ az alkalmazott SU-tól, mivel az egyes szerek hypoglykaemiát okozó hatása jelentős mértékben különbözik. Elsősorban a gliklazidról mutatták ki, hogy mind az azonnali, mind a módosított felszabadulású formája mellett alacsony a hypoglykaemia veszélye a ramadán alatt.

A szerzők 2019-ben egy vizsgálatot végeztek a valós klinikai gyakorlatban (DIA-RAMADAN), amelyben az MR (modified release, módosított hatóanyag-leadású) gliklazid hatékonyságát és biztonságosságát mérték fel a ramadán alatt éhező T2DM-betegek esetén.

A DIA-RAMADAN egy prospektív, nemzetközi obszervációs vizsgálat volt, amelyet 9 országban végeztek. A vizsgálatba 18 évesnél idősebb T2DM-betegeket választottak be ($n=1244$), akiket a beválasztási viziten kivizsgáltak, 6-8 héttel a ramadán kezdete előtt (V0). A betegeknek naplót kellett vezetniük a terápiás változtatásokról, a hypoglykaemiás eseményekről, és más nemkívánatos eseményekről. Az MR gliklazidot a betegek naponta egyszer kapták, 14-18 héten át. A ramadán vége után 4-6 héttel egy második vizit történt (V1). Az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akik legalább egy hypoglykaemiás eseményről beszámoltak. Másodlagos végpontok voltak a HbA_{1c} változása, az éhomi vércukor és a testsúly változása.

Azon betegek aránya, akik legalább egy hypoglykaemiás eseményről beszámoltak, alacsony volt (2,2%), és egyetlen beteg sem számolt be súlyos hypoglykaemiás eseményről. A ramadán előtt és után a hypoglykaemiás események száma nagyon alacsony volt (0,2%, illetve 0,3%). Azoknál a betegeknél, akik napi 90 vagy 120 mg MR gliklazidot kaptak, nem volt magasabb a hypoglykaemia kockázata, mint azoknál, akik 60 mg MR gliklazidot kaptak naponta. A HbA_{1c} szintje szignifikánsan csökkent (-0,3%; $p<0,001$), akárcsak az éhomi vércukor értéke (-9,7 mg/dl; $p<0,001$).

A DIA-RAMADAN egy obszervációs, a való világból vett vizsgálat volt, amelyben az MR gliklazid hatékonyságát és biztonságosságát

mérték fel a ramadán alatti éhezés mellett. A hypoglykaemiás események kockázata ebben a vizsgálatban alacsonynak bizonyult, ami összhangban volt korábbi vizsgálatok eredményeivel, amelyekben szintén felmérték a gliklazid biztonságosságát és hatékonyságát a ramadán alatt, és hasonló eredményeket kaptak. A mellékhatások alacsony száma gliklazid mellett – összehasonlítva más szulfanilureákkal (SU) – a szerzők szerint a gliklazid egyedülálló farmakokinetikai és farmakodinámiai tulajdonságaival magyarázható (pl. a Kir6.2/SUR1 K_{ATP} -csatornák reverzibilis gátlása).

A HbA_{1c} , az éhomi vércukor és a testsúly változását is követték a vizsgálat során. A betegeknek általában jól kontrollált volt a vércukra a beválasztáskor, és túlnyomó többségük MR gliklazid monoterápiában részesült. Az eredmények azt mutatták, hogy ezeknél az MR gliklaziddal kezelt betegeknél a ramadán alatt szignifikánsan tovább csökkent a HbA_{1c} , az éhomi vércukor és a testsúly értéke. Mivel a betegek nem számoltak be a gyógyszer dózisának a megváltoztatásáról a vizsgálat alatt, a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy az MR gliklazid korábbi adagjával folytatható a kezelés a ramadán alatt is. A HbA_{1c} , az éhomi vércukor és a testsúly csökkenése MR gliklazid mellett a ramadán alatt ebben a vizsgálatban összhangban áll korábbi vizsgálatok eredményeivel (STEADFAST, VIRTUE, *Zargar és munkatársai*).

Ezeknek az eredményeknek implikációi lehetnek más területeken is, mint például az intermittáló éhezés alkalmazása a T2DM-betegek kezelésében. Az intermittens éhezést a kalóriabevitel megszorításának az alternatívájaként javasolták a testsúly kontrollálása és a kardiometabolikus egészségi állapot javítása céljából. Egy friss szisztematikus áttekintés

és metaanalízis szerzői arra a következtetésre jutottak, hogy az intermittáló éhezés javítja az éhomi vércukorértékeket, és csökkenti az inzulinrezisztenciát DM-betegek esetén. Szakszosan éhező prediabetészes betegeknel javul az inzulinérzékenység és a β -sejt-funkció, csökken a vérnyomás, az étvágy és az oxidatív stressz szintje. Azok az orális antidiabetikumok, amelyek az éhezés alatt a hypoglykaemia alacsony kockázata mellett alkalmazhatók, értékesek a T2DM kezelésében. Ez a vizsgálat megerősítette az MR gliklazid biztonságosságát még olyan extrém éhezési körülmények között is, mint amilyen a ramadán. A vizsgálat egyik kulcsfontosságú erőssége, hogy a való világból szolgáltat információkat, amelyeket olyan orvosok gyűjtöttek össze, akik a T2DM-betegek széles körét kezelik. A betegeket kilenc ország nagyon különböző régióiból választották be, nagyon eltérő táplálkozási szokásokkal a ramadán alatt. A terápiás adherencia igen magas (99,5%) volt, továbbá a betegek 95,6%-a mindkét viziten részt vett. Konklúziójukban a szerzők megállapítják, hogy ez az első, a való világból vett vizsgálat, amely megerősíti, hogy MR gliklazid terápián levő T2DM-betegek biztonságosan éhezhetnek a ramadán alatt a hypoglykaemia alacsony kockázata mellett, anélkül, hogy a gliklazid adagját módosítani kellene. Ugyanakkor a jó glikémiás kontroll és a testsúly stabil marad az MR gliklazid mellett, még ilyen extrém kezelési körülmények között is. Az eredeti vizsgálatból 2023-ban készült egy alcsoportelemzés, amelyben a szerzők azon betegek adatait dolgozták fel, akik az MR gliklazid

mellett nátrium-glükóz-kotranszporter-2-gátló (SGLT2i-) kezelést kaptak, függetlenül az esetleges további antidiabetikus terápiától. A DIA-RAMADAN-vizsgálatban részt vevő 1214 beteg közül 102 kapott MR gliklazid és SGLT2i-alapú terápiát. Ezek a betegek átlagosan fiatalabbak voltak (átlag \pm SD: $51,4 \pm 10,4$ év vs. $54,3 \pm 10,4$ év), hosszabb betegségtartammal rendelkeztek ($5,8 \pm 4,5$ év vs. $5,4 \pm 5,7$ év), magasabb volt esetükben a HbA_{1c} átlagos értéke ($7,7 \pm 1,0\%$ vs. $7,5 \pm 0,9\%$), és több társbetegségük volt (hipertónia 58,8% vs. 33,7%, dyslipidaemia 51,0% vs. 26,8%), mint azoknak a betegeknek, akik nem kaptak kombinációt. A kombinált kezelés mellett a terápiás adherencia a betegek 95,1%-ánál $\geq 80\%$ volt. A legtöbb beteget ≥ 3 OAD-vel kezelték (92,2%). A 102 betegből 4 (3,9%) számolt be legalább egy hypoglykaemiás eseményről (HE), és nem jelentettek súlyos HE-t. Egyetlen beteg sem törte meg a böjtjét hypoglykaemia miatt. A HbA_{1c} ($-0,6 \pm 1,0\%$; $p < 0,001$) és a testtömeg ($-0,6 \pm 5,9$ kg; $p < 0,001$) szignifikáns csökkenése volt megfigyelhető V0 és V1 között. A DIA-RAMADAN-vizsgálat ezen részelemzése azt sugallja, hogy az MR gliklazid és az SGLT2i kombinációja jól tolerálható és hatékony kezelési lehetőség azon 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek számára, akik a ramadán idején éheznek. A tanulmány a hypoglykaemiás események alacsony előfordulását, valamint a HbA_{1c} és a testtömeg jelentős csökkenését találta. Ezek a valós körülmények között tapasztalt eredmények fontos betekintést nyújtanak a T2DM kezelésébe a ramadán alatt, és hasznosak lehetnek a klinikai gyakorlatban ebben a populációban.

*A közlemény megjelenését a Servier Hungária Kft. támogatta.
A közleményben szereplő adatok és információk a szerző nézeteit tükrözik.*



A való életből származó evidenciák 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek egészséggel összefüggő életminőségéről, szulfanilurea-terápián levő betegeknél A Joint Asia Diabetes Evaluation (JADE) regiszter elemzése

Forrás: Lim LL, Lau ESH, Pheng Chan S, et al. Real-world evidence on health-related quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus using sulphonylureas: An analysis of the Joint Asia Diabetes Evaluation (JADE) Register. *Diabetes Res Clin Pract* 2023 Sep; 203: 110855.
doi: 10.1016/j.diabres.2023.110855. Epub 2023 Jul 28. PMID: 37517776

Ebben a valós klinikai gyakorlati regiszterben a szulfanilureával (SU) kezelt betegek több mint fele „teljes egészségi állapotról” számolt be, ugyanakkor a gliklazidot kapó betegek egészséggel összefüggő életminősége (HRQoL) minden EQ-5D-3L dimenzióban jobb volt, mint a nem gliklazid SU-t kapó betegeké.

A 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) mind a testi, mind a mentális egészség-re hatással van. Az önkezeléssel szemben támasztott számos követelmény, beleértve a rendszeres utóellenőrzést és a hosszú távú gyógyszerhasználatot, valamint a szövőd-ményekhez és társbetegségekhez kapcsolódó testi fogyatékoságok befolyásolhatják a mentális jólétet, és ronthatják az egészséggel összefüggő életminőséget (HRQoL).

Ezek a tényezők viszont befolyásolhatják az egészségmagatartást és a kockázati tényezők szabályozását. A vércukorszint csökkentésének célja a szövőd-mények csökkentése és a HRQoL javítása. Az American Diabetes Association (ADA)/European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2022-es gyakorlati irányelveiben a szakértők kiemelik a szociális, fizikai és mentális egészség holisztikus értékelésének fontosságát, beleértve a

cukorbeteg HRQoL-ját és a multifaktoriális megközelítés alkalmazásának szükségességét a beavatkozás hatásának maximalizálása érdekében.

Korábban csak néhány tanulmány vizsgálta a kezelés, különösen a szulfanilureák (SU-k) HRQoL-ra gyakorolt hatását. T2DM-ben szenvedő indiai betegek elemzése során megfigyelték, hogy az SU-k közül a glimepirid alacsonyabb HRQoL-vel társult, mint más SU-k. A való világból származó bizonyítékokon alapuló DISCOVER-tanulmányban, amelyben 31 országból 8309, T2DM-ben szenvedő beteg vett részt, az SU-k használatához alacsony HRQoL társult, valószínűleg a hypoglykaemiától való félelem miatt. A szerzők a közelmúltban számoltak be az orális glükózcsökkentő gyógyszerek (OGLD-k) használatának mintájáról a Joint Asia Diabetes Evaluation (JADE) regiszterben, amely 62 512, T2DM-ben szenvedő beteg adatait tartalmazza. Ebben a valós életbeli vizsgálatban az OGLD-vel kezelt betegek 59,4%-a kapott SU-t, ezen belül 46,7%-uk gliklazidot. A nem gliklazid csoporthoz képest a gliklaziddal kezelt betegeknél nagyobb valószínűséggel érték el 7% alatti HbA_{1c}-értékeket, és kisebb valószínűséggel jelentettek hypoglykaemiát. A JADE-regiszterbe felvett 14 826 kínai T2DM-betegből álló alcsoportban a gyógyszeres kezelés, a demográfiai jellemzők, a kockázati tényezők, a cukorbetegség szövődményei és a társbetegségek befolyásolták a HRQoL-t.

A jelenlegi elemzésben, amelyben különböző ázsiai országokból származó, elérhető EuroQoL-5D (EQ-5D) kérdőíves adatokkal rendelkező betegek vettek részt, megvizsgálták a szociális, fizikai és pszichológiai tényezőket, a HRQoL-hez kapcsolódó kockázati té-

nyezők kontrollját, valamint a kezeléseket. A klinikai jellemzők közé tartoztak a kardiometabolikus kockázati tényezők, a társbetegségek (szív- és érrendszeri betegség [CVD], szív-éltelenség, krónikus vesebetegség [CKD], diabéteszes retinopathia és perifériás neuropathia), a HbA_{1c}-szintek és a betegek által jelentett hypoglykaemia. A HRQoL-t a JADE regiszter részeként értékelték az EQ-5D (EQ-5D-3L) 3 szintű verziójával.

Az OGLD-vel és/vagy életmód-módosítással (LSM) kezelt, és az elsődleges elemzésbe bevont 62 512 beteg közül 47 895 beteg rendelkezett teljes EQ-5D-3L-adatokkal (42 813 beteg OGLD + LSM-mel és 5 082 beteg csak LSM-mel kezelt), és került be a jelen elemzésbe. Összességében az OGLD-vel kezelt betegeknél a leggyakrabban jelentett egészségügyi problémák a fájdalom/kellemetlenség (26,2%), majd a szorongás/depresszió (22,6%) voltak. Az OGLD + LSM csoport átlagos EQ-5D-3L-indexpontszáma alacsonyabb volt, mint a csak LSM-csoporté (0,896±0,160 vs. 0,910±0,159; p<0,001). Az OGLD + LSM csoportban kevésbé volt valószínű, hogy „nincs probléma” a mobilitás, a fájdalom/kényelmetlenség és a szorongás/depresszió dimenzióiban, mint az LSM-csoportban. Az OGLD-vel + LSM-mel kezelt betegek között az SU-val kezeltéknél alacsonyabb volt az átlagos EQ-5D-3L-indexpontszám, mint a nem SU-val kezeltéknél (0,891±0,162 vs. 0,905±0,154; p<0,001). Az SU-csoportban a gliklazidot kapó betegek átlagos EQ-5D-3L-indexpontszáma magasabb volt, mint a nem gliklazid SU-t kapóké (0,902±0,162 vs. 0,880±0,162; p<0,001). Az SU-csoportban kevésbé volt valószínű, hogy „nincs probléma” mind az öt EQ-5D-3L-dimenzióban, mint a nem SU-csoportban. Az SU-csoportban a gliklazidot

kapó betegek nagyobb arányban számoltak be arról, hogy „nincs probléma” mind az öt egészségügyi dimenzióban, mint a nem gliklazid SU-t kapó betegek: mobilitás (91,7% vs. 86,2%), önellátás (97,2% vs. 93,9%), szokásos tevékenységek (94,7% vs. 91,2%), fájdalom/kellemetlenség (75,2% vs. 69,3%) és szorongás/depresszió (79,8% vs. 72,7%) ($p < 0,001$ az összesre) (1. ábra).

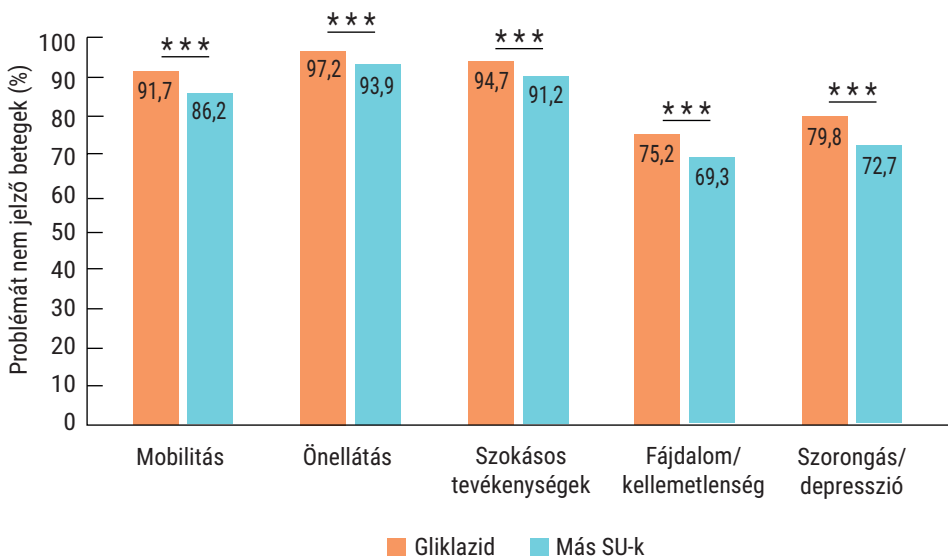
Az SU-val kezelt betegek körében a gliklaziddal kezelt betegek 62,9%-a és a nem gliklazid SU-t kapók 55,0%-a számolt be teljes egészségről (EQ-5D-3L-indexpontszám = 1; $p < 0,001$).

A felvétel évére és országra korrigált többváltozós, logisztikus regressziós analízis a rossz HRQoL alábbi független rizikófaktorait azonosította (az esélyhányados [OR] növekvő sorrendjében): stroke, saját bevallású hypoglykaemia, perifériás szenzoros neuropátia, szívkoszorúér-betegség, dohányzás, HbA_{1c} , életkor, BMI és a betegség időtartama. A férfi

nem, az iskolai végzettség (főiskola vagy magasabb), a kiegyensúlyozott étrend betartása és a rendszeres testmozgás (legalább 30 perc naponta, hetente ≥ 3 -szor) magas HRQoL-vel járt (az OR csökkenő sorrendjében).

Ebben a vizsgálatban az OGLD-val és SU-val kezelt betegek HRQoL-je rosszabb volt, mint az LSM-mel vagy nem SU-val kezelt megfelelő társaiké. Ugyanakkor az SU-val kezelt betegek körében a gliklazidcsoport jobb HRQoL-t és alacsonyabb HbA_{1c} -szinteket mutatott, mint a nem gliklaziddal kezelt csoport. A különböző SU-k kémiai, farmakokinetikai és farmakodinámiai profiljukhoz kapcsolódóan eltérő biztonsági és hatékonysági profillal rendelkeznek. Az első generációs SU glibenklamid (USA: gliburid) a hasnyálmirigy β -sejtjeinek késleltetett monofázisos inzulinszekrécióját idézi elő, míg az újabb generációs SU-k (gliklazid, tolbutamid és gliquidon) azonnali kétfázisos inzulinfelszabadulást eredményeznek.

1. ábra: A problémákkal nem küzdő betegek százalékos aránya az EQ-5D-3L-dimenziókban, összehasonlítva a gliklazidot a más SU-t kapó betegekkel



A glibenklamidnak hosszú felezési ideje és aktív metabolitjai vannak, amelyek növelhetik a hypoglykaemia kockázatát. Mind az RCT-kben, mind a megfigyeléses vizsgálatokban a gliklaziddal kezelt betegeknél az aktív metabolitok hiánya miatt alacsonyabb a hypoglykaemia kockázata, mint más SU-val kezelt betegek esetén. A gliklazid más májenzimrendszeren (citokróm P450) metabolizálódik, mint más SU-k. Ezeknek az enzimeknek a genetikai polimorfizmusában mutatkozó interetnikus különbségek hozzájárulhatnak a gliklazid lassabb kiürüléséhez, növelve annak hatékonyságát ázsiai betegeknél. Tekintettel az eltérő metabolizmusára és a hypoglykaemia alacsony kockázatára, a gliklazid használatát engedélyezték 1–3 stádiumú CKD esetén (eGFR >30 ml/perc/1,73 m²). A vércukorszint gondos ellenőrzése mellett a gliklazid adható súlyosabb veseelégtelenségben szenvedő betegeknél (eGFR <30 ml/perc/1,73 m²) is. Ezek az ajánlások magyarázatot adhatnak a CKD magas prevalenciájára a gliklaziddal kezelt betegek körében. A krónikus vesebetegséghez társuló hypoglykaemia magas kockázata ellenére úgy tűnik, hogy a gliklazid alkalmazása nem növeli ezt a kockázatot. Szoros összefüggések vannak a glikémiás, a lipidszint- és a

vényomáskontroll között, amelyek mindegyike a jó HRQoL-hez kapcsolódik. Így az idősebb kor és a szív- és érrendszeri, valamint a vesebetegségek nagyobb prevalenciája ellenére a gliklazidcsoportban a jobb HRQoL ennek a kedvező anyagcsere-szabályozásnak tulajdonítható, a hypoglykaemia kockázatának növekedése nélkül.

Ebben a valós klinikai gyakorlatot tükröző regiszterben jobb HRQoL-t figyeltek meg a nem SU-csoportban, mint az SU-csoportban. Ez részben a társbetegségek megnövekedett prevalenciájának, a magasabb életkornak és a több mint kétszeres betegség-időtartamnak tudható be az SU-val kezelt betegeknél, összehasonlítva a nem SU típusú szerekkel kezelt betegekkel. Az SU-val kezelt betegek több mint fele azonban „teljes egészségi állapotról” számolt be, és a gliklazidot kapó betegek HRQoL-je minden EQ-5D-3L-dimenzióban jobb volt, mint a nem gliklazid SU-t kapó betegeké. Az optimális glikémiás kontroll továbbra is fontos stratégia az akut és krónikus szövődmények kockázatának csökkentésében és a HRQoL javításában. Ebből a szempontból a való világból származó bizonyítékok alátámasztják a gliklazid hatékonyságát és biztonságosságát a T2DM kezelésében, kedvező HRQoL mellett.



Kreditpontoszerző tesztkérdések

Tisztelt Orvoscolléga!

A továbbképzés során elsajátított tudás ellenőrzésére tesztkérdéssor megoldása szolgál. **Ez kizárólag online módon történhet!** Ezért ha élni kíván a kreditpontoszerzési lehetőséggel, akkor látogasson el az **orvosikreditpont.hu** oldalra, ahova a belépés ingyenes regisztrációt követően lehetséges. Ha korábban már regisztrált az **olo.hu** portálrendszerbe, akkor az ott használt nevet és jelszót gépelje be. Ezen továbbképzés sikeres elvégzéséhez az alábbi tesztkérdések legalább 75%-ának helyes megválaszolása szükséges. Az így megszerzett 8 kreditpont a következő szakképesítések esetén szakma szerinti pontszámként kerül elszámolásra: belgyógyászat, belgyógyászati angiológia, diabetológia, endokrinológia és anyagcsere-betegségek, foglalkozás- orvostan (üzemorvostan), háziorvostan, kardiológia, neurológia, orvos (szakirányú szakképesítés nélkül). A kreditpontok minden más esetben szabadon választható elméleti pontként vehetők figyelembe.

A tesztkérdéssor megoldása által megszerzett kreditpontokról – a kitöltési határidő lejártá után – az **oftex.hu** internetes oldalon tájékozódhat.

Tesztkitöltési határidő: 2024. június 30.

A trimetazidin hatékonysága stabil angina pectorisban: a randomizált klinikai vizsgálatok metaanalízise

1. Hogyan befolyásolta a hagyományos szerekhez adott TMZ az anginás rohamok heti átlagos számát a *Peng és munkatársai* által végzett metaanalízis szerint?

- A. 0,75/héttel csökkentette ($p < 0,001$).
- B. 0,95/héttel csökkentette ($p < 0,001$).
- C. 1,11/héttel csökkentette ($p < 0,0001$).

2. Hogyan befolyásolta a hagyományos szerekhez adott TMZ a nitroglicerín-szükségletet a *Peng és munkatársai* által végzett metaanalízis szerint?

- A. 0,98 egység/héttel csökkentette ($p < 0,001$).
- B. 1,11 egység/héttel csökkentette ($p < 0,001$).
- C. 2,18 egység/héttel csökkentette ($p < 0,0001$).

3. Hogyan befolyásolta a hagyományos szerekhez adott TMZ a betegek teljes terhelhetőségét a *Peng és munkatársai* által végzett metaanalízis szerint (WMD = súlyozott átlagos különbség)?

- A. Szignifikánsan javította: WMD=0,57 ($p < 0,01$).
- B. Szignifikánsan javította: WMD=0,82 ($p < 0,001$).
- C. Szignifikánsan javította: WMD=1,33 ($p < 0,0001$).

A TMZ védő hatása a szívizom iszkémiájára és reperfúziós sérülésére az AMPK és ERK jelátviteli útvonal aktiválása révén

4. Melyik enzimet gátolja szelektíven a trimetazidin?

- A. A hosszú láncú 3-ketoacil-koenzim-A (CoA) tiolázt.
- B. Az AMP-aktivált protein-kinázt (AMPK).
- C. Az ösztrogén által szabályozott protein-kinázt (ERK).

5. Milyen dózisban alkalmazták a trimetazidint a *Liu és munkatársai* által végzett állatkísérletes vizsgálatban?

- A. 0,5 mg/ttkg p. o.
- B. 0,5 mg/ttkg iv.
- C. 5 mg/ttkg p. o.

6. Melyik állítás igaz?

- A. A szívizom zsírsav-oxidációjának csökkentése és a glükózoxidáció növelése csökkenti az ATP-szintézis/ O_2 -fogyasztás arányát.
- B. A szívizom zsírsav-oxidációjának csökkentése és a glükózoxidáció növelése nem befolyásolja az ATP-szintézis/ O_2 -fogyasztás arányát.

C. A szívizom zsírsav-oxidációjának csökkentése és a glükózoxidáció növelése emeli az ATP-szintézis/ O_2 -fogyasztás arányát.

7. Melyik állítás igaz a trimetazidin cardiomyocyták kontraktilitási paramétereire gyakorolt hatására?

- A. Szignifikánsan megnövelte a meghosszabbodás maximális sebességét (+dL/dt).
- B. Szignifikánsan csökkentette a rövidülés maximális sebességét (-dL/dt).
- C. Nem befolyásolta a csúcsrövidülés (PS) amplitúdóját.

Ivabradin szívelégtelenségben szenvedő betegeknel: szisztematikus irodalmi áttekintés

8. Mennyivel csökkentette az ivabradinkezelés a SHIFT-vizsgálatban a kardiovaszkuláris (CV) halálozás vagy súlyosbodó szívelégtelenség miatti kórházi kezelés összetett primer végpontjának a kockázatát?

- A. 13%.
- B. 18%.
- C. 25%.

9. Mennyivel csökkentette az ivabradinkezelés a SHIFT- és BEAUTIFUL-vizsgálatok egyesített elemzésében az összetett primer végpont kockázatát?

- A. 13%.
- B. 18%.
- C. 25%.

10. Mennyivel csökkentette az ivabradinkezelés az összetett primer végpont kockázatát azoknál a betegeknel, akiknél a medián kiindulási pulzusszám >77 ütés/perc volt?

- A. 13%.
- B. 18%.
- C. 25%.

11. Mennyivel csökkent átlagosan a nyugalmi szívfrekvencia ivabradinkezelés mellett a J-SHIFT-vizsgálatban a 6. hétre?

- A. -10,1 ütés/perc.
- B. -11,9 ütés/perc.
- C. -15,4 ütés/perc.

Az ivabradin és a sacubitril/valsartan kombinációja szívelégtelen betegekben

12. Hogyan alakult az ivabradint és a sacubitril/valsartant szimultán kapó csoportban a kardiovaszkuláris (CV) halálozás és/vagy SZE miatti nem tervezett rehospitalizáció, összehasonlítva a két szert szekvenciálisan kapó betegekkel a Lee és munkatársai által végzett vizsgálatban?

- A. -36% (p=0,01).
- B. -40% (p=0,006).
- C. -43% (p=0,007).

13. Hogyan alakult az ivabradint és a sacubitril/valsartant szimultán kapó csoportban az SZE miatti nem tervezett rehospitalizáció, összehasonlítva a két szert szekvenciálisan kapó betegekkel?

- A. -36% (p=0,01).
- B. -40% (p=0,006).
- C. -43% (p=0,007).

14. Mennyivel nőtt a BKEF az ivabradint és a sacubitril/valsartant szimultán kapó csoportban?

- A. 9,3%.
- B. 12,8%.
- C. 28,8%.

Az indapamidalapú kezelés hatása a mortalitásra és a CV kimenetelre

15. Mennyi volt az átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenés a HYVET-vizsgálatban?

- A. -5,6/-2,2 Hgmm.
- B. -12,3/-5,0 Hgmm.
- C. -15,0/-6,0 Hgmm.

16. Mennyivel csökkentette az indapamidalapú kezelés az összhálaózás kockázatát placebóval összehasonlítva a Chalmers és munkatársai által végzett metaanalízis szerint?

- A. 15%-kal.
- B. 21%-kal.
- C. 36%-kal.

17. Mennyivel csökkentette az indapamidalapú kezelés a halálos stroke kockázatát placebóval összehasonlítva a Chalmers és munkatársai által végzett metaanalízis szerint?

- A. 15%-kal.
- B. 21%-kal.
- C. 36%-kal.

3D kardiorenális védelem metabolikus szindrómás hipertóniás betegeknek¹

Hatékony
célérték elérés^{1,2}



24 órás védelem^{1,3}

Tartós kontroll^{4,5}

Gyógyszernév	Közfinanszírozás alapjául elfogadott ár bruttó (2024.02.01-től)	Támogatás típusa (2024.02.01-től)	Támogatás összege (2024.02.01-től)	Térítési díj bruttó (2024.02.01-től)
Pretanix 1,5 mg retard filmtabletta 30x	1 096 Ft	NT	0 Ft	1 096 Ft
Pretanix Komb 4 mg/1,25 mg tablettá 30x	1 899 Ft	KOMBI (80%)	679 Ft	1 220 Ft
Pretanix Komb Forte 8 mg/2,5 mg tablettá 30x	2 264 Ft	HFIX (80%)	1 208 Ft	1 056 Ft



1. Farsang Cs. et al. *Adv Ther.* 2021; 38 (4): 1776-1790. 2. Roush GR et al. *Hypertension.* 2015;65(5):1041-1046. 3. Flack JM et al. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:777-787. 4. Chalmers J et al. *J Hypertens.* 2000;18(3):327-337. 5. ADVANCE Collaborative Group. *Lancet.* 2007; 370:829-840.



Pretanix



Pretanix
Komb



Pretanix
Komb Forte

Az árváltozások tekintetében kérjük, hogy ellenőrizze a http://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalok/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfuro_tamogatas/egeszseguyi_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges_PUPHA_honlapon_talalhato_informaciokat. A hatályos Alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ honlapján (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/). Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! Mellékhatás / nemkívánatos esemény előfordulása esetén kérem jelezze a DrugSafety-Hungary@servier.com e-mail címen, minőségi probléma és orvosszakmai kérdés esetén keressen minket a minossegikifogas@servier.com e-mail címen.



18. Mennyivel csökkentette az indapamidalapú kezelés a CV halálozás kockázatát placebóval összehasonlítva a *Chalmers* és *munkatársai* által végzett metaanalízis szerint?

- A. 15%-kal.
- B. 21%-kal.
- C. 36%-kal.

Gliklazidkezelés a ramadán alatt

19. Milyen arányban fordult elő bármilyen hypoglykaemiás esemény gliklazidkezelés mellett a DIA-RAMADAN-vizsgálatban?

- A. 0,2%.
- B. 2,2%.
- C. 5,2%.

20. Mennyivel csökkent a HbA_{1c} szintje gliklazidkezelés mellett a DIA-RAMADAN-vizsgálatban?

- A. -0,3% ($p < 0,001$).
- B. -0,7% ($p < 0,001$).
- C. -1,3% ($p < 0,0001$).

21. Milyen arányban volt a terápiás adherencia $\geq 80\%$ a DIA-RAMADAN 2023-as alcsoport-vizsgálatában gliklazid és SGLT2i kombinált kezelés mellett?

- A. 83,7%.

- B. 92,2%.
- C. 95,1%.

A való életből származó evidenciák 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek egészséggel összefüggő életminőségéről, szulfanilurea-terápián levő betegeknél

22. Milyen arányban részesültek a T2DM-betegek gliklazidkezelésben a JADE regiszter adatai szerint?

- A. 32,7%.
- B. 46,7%.
- C. 59,4%.

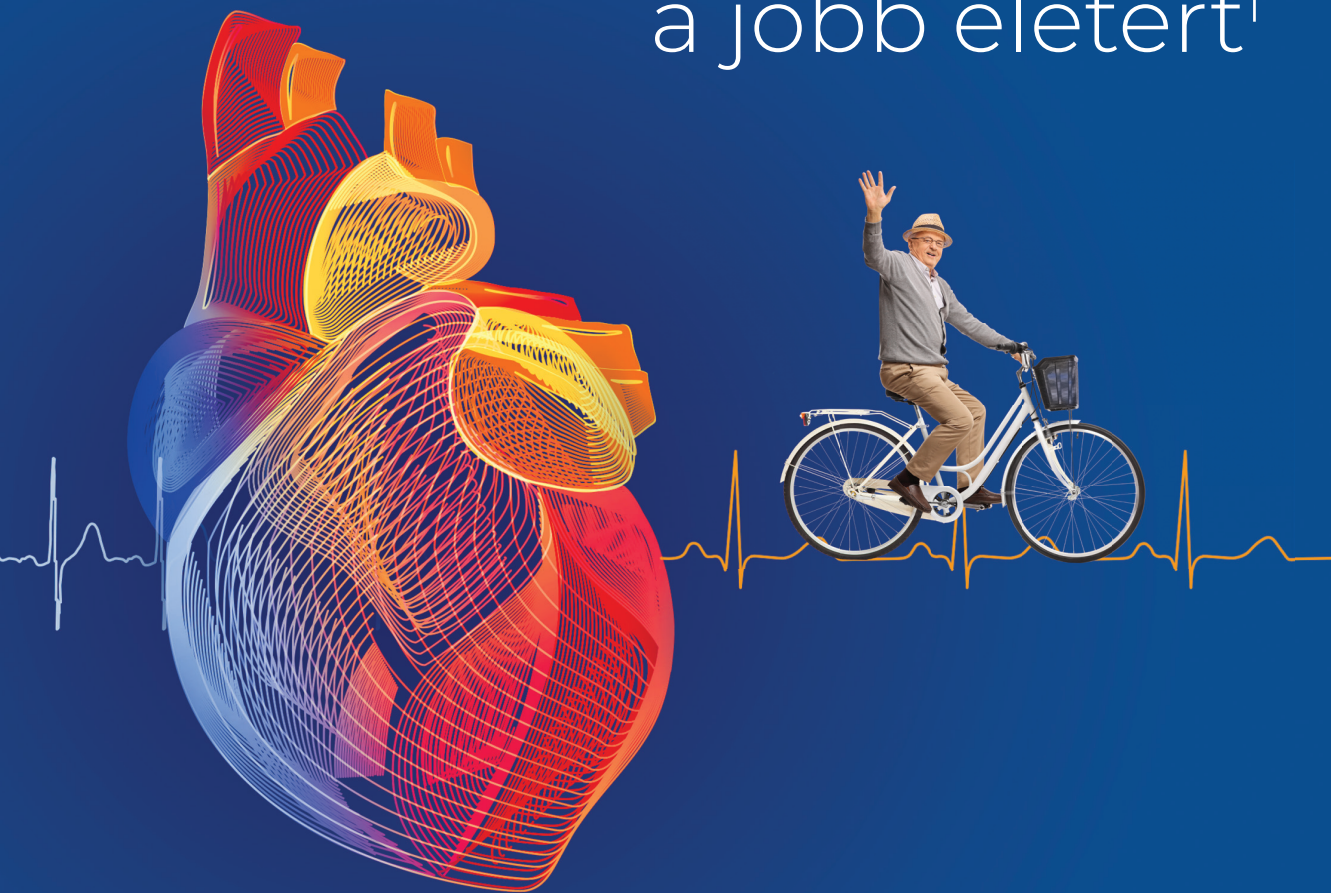
23. Melyik volt a betegek által leggyakrabban jelzett egészségügyi probléma az orális antidiabetikumokkal kezelt T2DM-betegeknél a JADE regiszterben?

- A. A mobilitás csökkenése.
- B. Szorongás/depresszió.
- C. Fájdalom/kellemetlenség.

24. Mennyi volt a gliklazidot kapó betegek átlagos EQ-5D-3L-indexpontszáma a JADE regiszterben?

- A. 0,880.
- B. 0,902.
- C. 0,983.

Szívfrekvencia csökkentéssel a jobb életért¹



1. Ekman I et al. Eur Heart J. 2011; 32(19): 2395-2404.

Gyógyszernév	Kiszerelés	Közfinanszírozás alapjául elfogadott ár bruttó (2024.02.01-től)	Támogatás típusa (2024.02.01-től)	Támogatás összege (2024.02.01-től)	Tértési díj bruttó (2024.02.01-től)
Ivabradine Anpharm 5 mg filmtabletta	56x	5 601 Ft	HFIX EÜ90% 34.	4 709 Ft	892 Ft
Ivabradine Anpharm 7,5 mg filmtabletta	56x	7 254 Ft	HFIX EÜ90% 34.	5 940 Ft	1 314 Ft

24/00/AN02/AH/1
Lezárás dátuma: 2024.02.07.



A hatályos Alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja az Európai Gyógyszerügynökség (www.ema.europa.eu) honlapján az alábbi helyen: <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/ivabradine-anpharm#product-information-section>. Az árváltozások tekintetében kérjük, hogy ellenőrizze a <http://www.neak.gov.hu> honlapon található információkat. Mellékhatás/nemkívánatos esemény előfordulása esetén kérjük jelezze a DrugSafety-Hungary@servier.com email címen, minőségi probléma és orvosszakmai kérdés esetén jelezze a minosegikifogas@servier.com email címen.



PREDUCTAL® Prolong

trimetazidin 40 mg/80 mg retard kemény kapszula

SERVIER
moved by you

A stabil angina OMT** részeként társbetegségekben is¹

**GYORS,
HATÉKONY**
angina
csökkentés^{2,3}

JAVULÓ
fizikai
aktivitás³

Napi 1x
adagolás,
JOBB
terápiahűség*⁴

**OMT: optimális orvosi (konzervatív) kezelés

1. Manolis AJ. et al. *Eur J Intern Med* 2021 Oct; 92: 40-47. doi: 10.1016/j.ejim.2021.08.003.Epub 2021 Aug 18. PMID: 34419311.

2. Glezer M et al. *Cardiol Ther.* 2020;10.1007/s40119-020-00202-6.

3. Glezer M et al. *Cardiol Ther.* 2020;9(2):395-408.

4. Tomcsányi J. et al. *Cardiologia Hungarica* 2020; 50: 206-208.

*a kétszeri adagolású (2x35 mg) trimetazidin MR kezeléshez képest

Gyógyszernév	Kiszerelés	Közfinanszírozás alapjául elfogadott ár bruttó (2024.02.01-től)	Támogatás típusa (2024.02.01-től)	Támogatás összege (2024.02.01-től)	Térítési díj bruttó (2024.02.01-től)
Productal MR 35 mg módosított hatóanyagleadású filmtabletta	60x	2 255 Ft	HFIX EÜ50% 10.	526 Ft	1 729 Ft
Productal Prolong 80 mg retard kemény kapszula	30x	2 255 Ft	NOMIN EÜ50% 10.	1 128 Ft	1 127 Ft
Productal Prolong 80 mg retard kemény kapszula	90x	6 616 Ft	NOMIN EÜ50% 10.	3 308 Ft	3 308 Ft
Productal Prolong 40 mg retard kemény kapszula	30x	1 340 Ft	HFIX EÜ50% 10.	301 Ft	1 039 Ft
Productal Prolong 40 mg retard kemény kapszula	90x	3 844 Ft	HFIX EÜ50% 10.	902 Ft	2 942 Ft

24/PREDP2/AH/1 Lezárás dátuma: 2024.02.07.



Az árváltozások tekintetében kérjük, hogy ellenőrizze a http://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfuro_tamogatas/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges_PUPHA_honlapon_talalhato_informaciokat. A hatályos Alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ honlapján (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/). Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! Mellékhatás / nemkívánatos esemény előfordulása esetén kérem jelezze a DrugSafety-Hungary@servier.com e-mail címen, minőségi probléma és orvosszakmai kérdés esetén keressen minket a minossegifogas@servier.com e-mail címen.

