

Kardiometabolikus Kitekintő

2024. augusztus
VIII. évfolyam 2. szám

2

Kardiológia

Az ivabradin hatékonysága
magas kockázatú szívelégtelenségben
szenvedő betegeknél –
A SHIFT-vizsgálat elemzése



Belgyógyászat

A vérnyomáscsökkentő
éjszakai adagolása
és az indapamidhasználat
előnyeinek bemutatása
a magas vérnyomás
kezelésében



Diabetológia

Valós bizonyítékok a 60 mg
MR gliklazid hatékonyságáról
és biztonságosságáról éhezés közben
II-es típusú cukorbetegségben szenvedő
bangladesi betegeknél



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	Kiszorulás	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)
Predictal MR 35 mg módosított hatóanyagleadású filmtabletta	60x	2 255 Ft	HFIX EÜ50% 10.	526 Ft	1 729 Ft
Predictal Prolong 80 mg retard kemény kapszula	30x	2 255 Ft	NOMIN EÜ50% 10.	1 128 Ft	1 127 Ft
Predictal Prolong 80 mg retard kemény kapszula	90x	6 616 Ft	NOMIN EÜ50% 10.	3 308 Ft	3 308 Ft
Predictal Prolong 40 mg retard kemény kapszula	30x	1 340 Ft	HFIX EÜ50% 10.	301 Ft	1 039 Ft
Predictal Prolong 40 mg retard kemény kapszula	90x	3 844 Ft	HFIX EÜ50% 10.	902 Ft	2 942 Ft

24/PREDP/2/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_gyogyfurdó_tamogatás/egeszsegugyi_vallalkozásoknak/pupha/Vegleges_PUPHA_honlapon_található_információkat. 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 jelezzze 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. augusztus ♦ VIII. évfolyam 2. szám

Kardiológia

A napi egyszeri 80 mg trimetazidin hatékonysága és tolerálhatósága krónikus koszorúér-szindrómában szenvedő betegeknél – A V-GOOD obszervációs vizsgálat

2

A trimetazidin hatékonysága a kontrasztanyag által kiváltott nephropathia megelőzésében kontrasztanyagos koszorúér-beavatkozáson átesett betegeknél – Szisztematikus áttekintés és metaanalízis (PRISMA)

4

Az ivabradin hatékonysága magas kockázatú szívelégtelenségben szenvedő betegeknél – A SHIFT-vizsgálat elemzése

9

Az ivabradin hatékonysága és biztonságossága krónikus szívelégtelenségben szenvedő kínai betegeknél

14

Belgyógyászat

A vérnyomáscsökkentő éjszakai adagolása és az indapamidhasználat előnyeinek bemutatása a magas vérnyomás kezelésében

19

Diabetológia

Valós bizonyítékok a 60 mg MR gliklazid hatékonyságáról és biztonságosságáról éhezés közben II-es típusú cukorbetegségben szenvedő bangladesi betegeknél – A globális DIA-RAMADAN-vizsgálat részelemzése

23

Az MR gliklazid és linagliptin kombináció klinikai hatékonysága és biztonságossága a glimepiridről átváltott, 2-es típusú diabetes mellitusban és krónikus vesebetegségben szenvedő betegek kezelésében – A valós klinikai gyakorlatban végzett, retrospektív megfigyelési vizsgálat

28



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 napi egyszeri 80 mg trimetazidin hatékonysága és tolerálhatósága krónikus koszorúér-szindrómában szenvedő betegeknél

A V-GOOD obszervációs vizsgálat

Forrás: Gowdak LW, Dourado P, Precoma D, et al. Effectiveness and tolerability of trimetazidine 80mg once daily in patients with chronic coronary syndrome: the V-GOOD observational study. *European Heart Journal* 2023; 44(Suppl 2). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.1167>

A trimetazidin (TMZ) antiiszkémiás és anginás hatásokkal rendelkezik azáltal, hogy az ATP termelését a szabad zsírsavakról a glükóz oxidációjára kapcsolja át. Ugyanakkor kevés klinikai tanulmány vizsgálta a TMZ új kiszerezésének (naponta egyszer 80 mg) hatékonyságát és tolerálhatóságát a valós klinikai gyakorlatban.

Ezt a hiányt célozta meg pótolni a V-GOOD-vizsgálat, amelyet a rutin klinikai gyakorlatban végeztek azzal a célkitűzéssel, hogy felmérjék a napi 1×80 mg TMZ hozzáadásának hatását az antianginás háttérterápia ellenére anginás vagy azzal egyenértékű tüneteket mutató betegek kezelésére. Ebbe a multicentrikus, prospektív, obszervációs vizsgálatba olyan tünetekkel rendelkező felnőtt járóbetegeket vontak be, akiknél korábban igazolódott a stabil angina pectoris diagnózisa, és akiknek az orvo-

sok napi 1×80 mg TMZ-t írtak fel, 70 egészségügyi intézményben Brazília-szerte, 2021 októbere és 2022 júniusa között. Adatokat gyűjtöttek az anginás rohamok számáról, az angina mentes betegek prevalenciájáról, az angina súlyosságáról (CCS-osztály), a napi tevékenységek károsodásáról, a kezelés betartásáról, a tolerálhatóságról, valamint az orvos és a beteg elégedettségéről a kiinduláskor (V1), az 1. havi (V2) és a 3 hónapos (V3) ellenőrző látogatások alkalmával. Kizárták azokat a betegeket, akik

ismerten túlérzékenyek voltak a TMZ-re, Parkinson-kórban szenvedtek, kapcsolódó mozgászavarokkal, valamint súlyos vagy mérsékelt vesekárosodással rendelkeztek. Összesen 1029 beteget választottak be (57,9%-uk nő), az átlagéletkor $66,8 \pm 10,3$ év, akik közül 959 (93,2%) teljesítette mindhárom tervezett vizitet. A cukorbetegség (53,7%), a dyslipidaemia (85,1%) és a magas vérnyomás (85,1%) voltak a leggyakoribb kardiovaszkuláris kockázati tényezők. A betegek 55,7%-ának II. CCS-osztályú, 25,1%-ának III. CCS-osztályú anginás tünetei voltak. A V1-nél az anginás rohamok átlagos száma hetente $5,1 \pm 3,7$ volt az anginás terápia ellenére, beleértve a béta-blokkolókat (82%), a CCB-ket (23%) és a nitrátokat (22%). A napi 1×80 mg TMZ hozzáadása után a V2-nél az anginás rohamok heti száma $3,4 \pm 3,3$ -re, a V3-nál $3,5 \pm 6,4$ -re csökkent ($p < 0,001$). Az angina mentes betegek prevalenciája 15,4%-ról (V1) 73%-ra nőtt a V3-nál ($p < 0,001$), ennek megfelelően a limitáló anginás (CCS III. vagy IV.) betegek ará-

nya 27,3%-ról (V1) 8,7%-ra (V3) csökkent ($p < 0,001$). A napi tevékenységek károsodásának vizuális skálán történő értékelése (0-tól 10-ig) szignifikáns javulást mutatott a V1-ről ($5,1 \pm 2,2$) a V3-ra ($2,1 \pm 2,2$) ($p < 0,001$). A betegek terápiás adherenciája kiváló volt, a betegek mindössze 4,4%-a számolt be arról, hogy elfelejtette bevenni a gyógyszert. A nemkívánatos események előfordulási gyakorisága 2,1% volt a V3-ban, ebből 1,1% volt a gyógyszernek tulajdonítható. A betegek 97,1%-a és az orvosok 91,0%-a volt elégedett/nagyon elégedett a TMZ-kezeléssel. Következtetésként elmondható, hogy a V-GOOD-tanulmány megerősíti a TMZ napi 1×80 mg új kiszerelésének az antianginás hatékonyságát a háttérkezelés ellenére tünetekkel járó krónikus koszorúér-szindrómában szenvedő betegeknél, mivel a TMZ hatékonyan csökkentette az angina gyakoriságát és súlyosságát, javította a funkcionális osztályt, jelentősen javította az anginától mentes betegek arányát, ugyanakkor a kezelést a betegek jól tolerálták.



A trimetazidin hatékonysága a kontrasztanyag által kiváltott nephropathia megelőzésében kontrasztanyagokos koszorúér-beavatkozáson átesett betegeknel

Szisztematikus áttekintés és metaanalízis (PRISMA)

Forrás: Nair T, Ray S, George J, Pande A. Efficacy of Trimetazidine in the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Contrast Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA). J Clin Med 2024 Apr 8; 13(7): 2151. <https://doi.org/10.3390/jcm13072151> PMID: 38610916; PMCID: PMC11012740.

A trimetazidin renoprotektív hatást fejt ki, és segít csökkenteni a kontrasztanyag által kiváltott nephropathia* (CIN) előfordulását a koronáriaintervención átesett betegeknel. A trimetazidin műtét közbeni alkalmazása jelentősen csökkenti a CIN kockázatát a betegekben a társbetegségek ellenére.

A kontrasztanyag használata a koszorúér-beavatkozásokban szinte mindenütt elterjedt, és a kontrasztexpozíció növekszik a koszorúér-élváltozások összetettségével. A kontrasztanyagoknak az intervenciós eljárásokban, mint például a koszorúér-angiográfiában (CAG), a perkután koszorúér-beavatkozásban (PCI) és a perkután

billentyűcsere-eljárásokban történő ilyen alkalmazása akut vesekárosodáshoz (AKI) vezethet, különösen olyan betegeknel, akik már meglévő vesebetegségben vagy társbetegségben (pl. mint a magas vérnyomás, cukorbetegség vagy hyperlipidaemia) szenvednek. A kontrasztanyag beadása után jelentkező akut vesefunkció-károsodást

*A CIN nem tartozik a trimetazidin indikációjához.

kontrasztanyag indukálta nephropathiának (CIN) nevezik. A CIN a diagnosztikai beavatkozáson átesettek 1,6–2,3%-át érintheti, de ismert, hogy a koszorúér-beavatkozáson átesett magas kockázatú betegek akár felénél is felléphet. Fontos oka a kórházi vesekárosodásnak, különösen azoknál, akiknél olyan kockázati tényezők állnak fenn, mint a magas vérnyomás, a diabetes mellitus, a korábbi szívinfarktus, a magasabb életkor, a LAD-lézió, a 2-es vagy magasabb Killip-osztály, a csökkent bal kamrai ejekciós frakció (LVEF), a csökkent glomeruláris filtrációs ráta stb. A CIN fokozott morbiditással és mortalitással jár kardiális eljárások, például CAG vagy PCI után. A kontrasztanyag utáni CIN előfordulása a kórházi tartózkodás és a kezelési költségek növekedéséhez, valamint hosszú távú vesekárosodáshoz vezethet. Ezért fontos megelőzni a CIN kialakulását komplex koszorúér-beavatkozáson átesett betegeknél.

Az Európai Urogenitális Radiológiai Társaság (ESUR) Kontrasztanyag-biztonsági Bizottsága (CMSC) a CIN-t a szérumkreatinin (SCr) legalább 25%-os vagy 44 $\mu\text{mol/l}$ -es növekedéseként határozta meg a kontrasztanyag beadását követő 3 napon belül, alternatív etiológiájú vesekárosodás hiányában. Az irányelvek a CIN kockázatának csökkentése érdekében a hidratálást javasolták az eljárás előtt és után, és azt is megemlítik, hogy semmilyen konkrét farmakológiai beavatkozással kapcsolatban nem állnak rendelkezésre meggyőző bizonyítékok a CIN kivédésével kapcsolatban. A folyamatban lévő klinikai kutatások a CIN megelőzésére irányuló különböző beavatkozások hatékonyságára és biztonságosságára összpontosítanak, beleértve a nátrium-hidro-

gén-karbonáttal való hidratálást a normál sóoldat helyett, valamint az olyan gyógyszerek alkalmazását, mint az N-acetil-cisztein, a nagy dózisu statinok és a trimetazidin. Ennek a szisztematikus áttekintésnek a célja volt, hogy értékelje az egyik ilyen beavatkozás, a trimetazidin hatékonyságát a CIN megelőzésében CAG-n vagy PCI-n átesett betegeknél. A trimetazidin (TMZ) egy metabolikus modulátor, szívvédő hatást mutatott anginában, diabetes mellitusban és bal kamrai diszfunkcióban szenvedő betegeknél, ugyanakkor hatékonyságát bizonyította a revaszkularizációs eljárásokban is, jó biztonsági profil mellett. A TMZ vonzó választás mind a betegek, mind a klinikusok számára, mivel nem befolyásolja a szívfrekvenciát, az artériás nyomást és a gyakori társbetegségeket.

Egy korábbi szisztematikus áttekintés értékelte a trimetazidin hatékonyságára vonatkozó publikált bizonyítékokat a CIN megelőzésében CAG-n vagy PCI-n átesett betegeknél. Ebben a közelmúltban végzett szisztematikus áttekintésben és metaanalízisben a trimetazidin a CIN kockázatának a csökkenésével járt, azonban a tanulmányt 2020 októberében fejezték be. A közelmúltban két nagy klinikai vizsgálatot tettek közzé, amelyek ugyanazt a kutatási kérdést értékelték. Mindkét vizsgálat kiegészítette a rendelkezésre álló bizonyítékokat a 760 cukorbetegből és 310 veseelégtelenségben szenvedő betegből álló nagy minta alapján. Ezért a szerzők úgy döntöttek, hogy elvégzik a jelen szisztematikus áttekintést, és szintetizálják az új releváns publikációk által szolgáltatott adatokat.

Összesen 55 PubMed- és Google Scholar-releváns cikket azonosítottak. A

cím/absztrakt szakaszban 36 tanulmányt kizártak: a 2008. március 1. előtt publikált tanulmányokat (n=11), azokat, amelyek nem voltak relevánsak (n=8; nincs CIN-adat, n=6 és nincsenek trimetazid adatok, n=2), és más tanulmánytípusok – például metaanalízis, szisztematikus áttekintések vagy narratív áttekintések (n=17) – voltak, ami után 19 cikket azonosítottak relevánsnak. A 19 cikk teljes szövegének értékelése során 10 cikket kizártak: 5 cikk nem tartalmazott releváns CIN-adatokat, 5 pedig nem volt angol nyelvű. E kizárások után a PRISMA irányelveinek megfelelően a 9 legfontosabb cikket vették fel részletes szintézis és áttekintés céljából.

Mind a 9 vizsgálat kontrollált volt. Ezek közül 8-at randomizált, kontrollos vizsgálatként (RCT) azonosítottak, míg a randomizáció részleteit 1 vizsgálat esetében nem tudták megállapítani. A kontrollcsoport csak hidratálást, míg a trimetazidincsoport a hidratálás mellett trimetazidint kapott. A trimetazidinkontroll aránya körülbelül 1:1 volt az összes vizsgálatban, a vizsgálatok teljes populációja 100 és 760 beteg között mozgott. A 9 vizsgálatból 8-ban a trimetazidincsoport napi 60 mg-os minimális trimetazid adagot kapott a beavatkozás előtt és után. A vizsgálatokban összesen 2158 felnőtt vett részt mindkét nemből. A legtöbb vizsgálatban szívkoszorúér-betegségben szenvedő betegek vettek részt, akik elektív szívkáterezéssel estek át (CAG vagy PCI). Valamennyi vizsgálatban komorbiditásban szenvedő betegek vettek részt. Egy vizsgálatot az általános populáción végeztek, 3 vizsgálatot kifejezetten cukorbetegyeknél, a fennmaradó 5 vizsgálatot pedig veseelégtelenségben

vagy krónikus vesebetegségben szenvedő betegekben végezték. Általában a vizsgálatokból kizárták a sürgősségi PCI-ben részesülő, akut szívinfarktuszban szenvedő betegeket, akik már legalább 7 nappal a beavatkozás előtt trimetazidint kaptak, vagy súlyos szívelégtelenségben (LVEF <30%), kardiogén sokkban és szívelégtelenségben, trimetazidinnal szembeni túlérzékenységben, súlyos májkárosodásban/autoimmun betegségben, rosszindulatú daganat/ferőtőző betegségben szenvedtek. Egyes vizsgálatok kifejezetten kizárták a cukorbetegeket, míg néhány vizsgálatban a cukorbetegség diagnózisa szerepelt beválasztási kritériumként.

A 2158 beteg közül 1083 kapott trimetazidint hidratálással együtt (trimetazidincsoport), míg 1075-en csak a műtét előtti hidratálást (kontrollcsoport). A kombinált CIN-incidencia 6,4% volt a trimetazidincsoportban, szemben a kontrollcsoportban talált 15,4%-kal. A teljes (számított) kétváltozós OR a CIN-re 0,3753 (95% CI: 0,2794–0,504) volt a trimetazidincsoportban a kontrollcsoporttal szemben ($p < 0,0001$). A trimetazidin hozzáadása a standard hidratáláshoz csökkentette a CIN előfordulását ezeknél a betegeknél. A trimetazidin renoprotektív hatékonysága konzisztens volt minden vizsgált alcsoportban, életkortól, nemtől, már fennálló veseelégtelenségtől, diabétesztől vagy az LVEF értékétől függetlenül.

Valamennyi vizsgálat rögzített néhány mellékhatást vagy major nemkívánatos kardiális eseményt (MACE), például akut szívelégtelenséget, rosszindulatú kamrai aritmiát, sürgősségi ismételt PCI-t, akut hemodialízist, cerebrovaszkuláris eseményeket, vérzést vagy CABG szükségességét az elsőd-

leges eljárás után. Feljegyezték továbbá az indexhospitalizáció során és a beavatkozást követő 14-30 napon belül előforduló, bármilyen okból bekövetkező halálozást. A vizsgálatok során a nemkívánatos események előfordulása a kontrollcsoportban és a trimetazidincsoportban általában összehasonlítható volt. Egy cikk azonban a CAG utáni 12 hónapos nemkívánatos események szignifikánsan alacsonyabb incidenciáját említette a trimetazidincsoportban, mint a kontrollcsoportban (9,6% vs. 22,8%; $p=0,043$); a Kaplan–Meier túlélési görbék a nemkívánatos események szignifikánsan alacsonyabb előfordulását mutatták a trimetazidin mellett, mint a kontrollcsoportban (log-rank p -érték = 0,035). A Ye és munkatársai által végzett vizsgálatban 106 betegnél regisztrálták MACE előfordulását, és megfigyelték, hogy a MACE előfordulási gyakorisága a trimetazidincsoportban szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontrollcsoportban (7,41% vs. 18,51%; $p<0,05$).

Ebben a szisztematikus áttekintésben a trimetazidin hatékonyságát értékelték a CIN megelőzésében. A CIN meghatározása szerint az $SCr \geq 25\%$ -os vagy $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ -es növekedése a kontrasztanyag beadását követő 3 napon belül, alternatív etiológia hiányában. A CIN incidenciája nagymértékben függ a kontrasztanyag beadása előtti vesefunkciótól és további kockázati tényezőktől, amelyek közül a diabetes mellitus a legfontosabb. A kutatások azt is sugallják, hogy az alacsony ozmotikus és izoozmotikus kontrasztanyagok használata jobb a CIN megelőzése szempontjából. A jelen áttekintésben 9 vizsgálatból 7-ben alacsony/izoozmotikus kontrasztanyagot, azaz iopromid/jodixanolt használtak (a használt

kontrasztanyagot 2 vizsgálatnál nem köztölték). Alacsony vagy izoozmotikus jódozott kontrasztanyagok alkalmazásával a CIN kialakulása nem változott lényegesen a kontrasztanyag típusától függően az elemzett vizsgálatok során.

A szerzők szerint az eredményeik szilárd bizonyítékot szolgáltatnak a TMZ hatékonyságával kapcsolatban a CIN megelőzését illetően, kiegészítve *Behzadi* és *munkatársai* korábbi szisztematikus áttekintését és metaanalízisét, veseelégtelenségben szenvedő betegekre összpontosítva. Ezzel a korábbi metaanalízissel szemben, amely 11 cikkből összesen 1611 beteget vont be, jelen elemzés 2158 beteg megbízható adatait tartalmazta 9 angol nyelvű cikkből, csak az elmúlt 15 évben. Három nem angol nyelvű cikk és 1 régi cikk az előző metaanalízisből nem felelt meg a felvételi kritériumainak, míg 2 olyan, nemrégiben megjelent cikket vettek fel, amelyek nem képezték a korábbi metaanalízis részét. E különbségek ellenére mindkét metaanalízis eredményei általában egybehangzóak, és azt mutatják, hogy a trimetazidin csökkenti a CIN kockázatát azoknál a betegeknél, akik kontrasztanyagokkal végzett koszorúér-beavatkozáson esnek át. Kísérletes vizsgálatok beszámoltak arról, hogy a trimetazidin a celluláris iszkémia során megőrzi az intracelluláris ATP-koncentrációt, és gátolja a kálium extracelluláris szivárgását. Abból a feltételezésből kiindulva, hogy a reaktív oxigéngyökök és a medulláris veseiszkémia szerepet játszanak a CIN patogenezisében, feltételezhető, hogy a trimetazidin mint antioxidáns tulajdonságokkal rendelkező antiiszkémiás szer hasznos lehet annak megelőzésében. A 9 bevont vizsgálatban a trimetazidin renopro-

tektív hatása a periprocedurális időszakban (24-48 órával előtte és 48-72 órával utána) igazolhatóan bizonyult, a CIN előfordulása kisebb volt a trimetazidincsoportban, mint a kontrollcsoportban. A kombinált CIN incidencia 6,4% volt a trimetazidincsoportban, szemben a kontrollcsoport 15,4%-ával. Ha mind a 9 vizsgálat adatait felhasználták a teljes kétváltozós OR kiszámításához, az eredmények azt mutatták, hogy a CIN kockázata szignifikánsan, 62,5%-kal kisebb a placebocsoportéhoz képest (95% CI: 0,2794–0,504; $p < 0,0001$). A trimetazidin renoprotektív hatása következetesen megnyilvánult a betegek életkor, nem, veseelégtelenség és cukorbetegség kiindulási jellemzői alapján meghatározott alcsoportjaiban.

Összefoglalásként a szerzők kiemelik, hogy szisztematikus áttekintésük és metaanalízisük szintetizálta a rendelkezésre álló bizonyítékokat a trimetazidin CIN-prevenációs hatékonyságára vonatkozóan. Ezen belül kimutatta a trimetazidin jelentős renoprotektív hatását, ha a beavatkozást megelőző időszakban alkalmazzák (standard hidratáció mellett) olyan betegeknél, akik kontrasztanyagot kardialis beavatkozáson esnek át. Az összesített eredmények azt mutatták, hogy a CIN kockázata >60%-kal csökkent (OR: 0,3753; 95% CI: 0,279–0,504) a trimetazidincsoportban a kontrollcsoportéhoz képest. A hatásosság minden betegcsoportban megfigyelhető volt, beleértve a veseelégtelenségben szenvedőket is.



Az ivabradin hatékonysága magas kockázatú szívelégtelenségben szenvedő betegeknél

A SHIFT-vizsgálat elemzése

Forrás: Abdin A, Komajda M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L, Batailler C, et al. SHIFT Investigators. Efficacy of ivabradine in heart failure patients with a high-risk profile (analysis from the SHIFT trial). ESC Heart Fail 2023 Oct; 10(5): 2895–2902. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14455>. Epub 2023 Jul 10. PMID: 37427483; PMCID: PMC10567656.

A nyugalmi szívfrekvencia ivabradinnal végzett csökkentése hatékony. Hasonló mértékben javítja a szívelégtelenségben szenvedő betegek klinikai kimenetelét különböző kockázati mutatók, például alacsony szisztolés vérnyomás, magas nyugalmi szívfrekvencia, alacsony bal kamrai ejekciós frakció és magas NYHA-osztály esetén is, biztonsági aggályok nélkül.

Az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) és az American Heart Association (AHA) szívelégtelenségre (HF) vonatkozó jelenlegi irányelvei nyomatékosan javasolják a prognózist javító terápiák gyors beállítását csökkent ejekciós frakcióval társuló szívelégtelenségben (HFrEF) szenvedő betegeknél. A való világban azonban sok beteget alacsonyabb dózissal kezelnek, mint amely a klinikai vizsgálatokban bizonyítottan hatásosnak bizonyult, aminek oka lehet az orvosok tehetetlensége vagy az alacsony vérnyomással (BP) és szívfrekvenciával, va-

lamint a vesekárosodással, súlyosan károsodott bal kamrai ejekciós frakcióval (LVEF), a betegség súlyosságával vagy a hyperkalaemiával kapcsolatos tolerálhatósági problémáktól való félelem. Ezenkívül a krónikus szívelégtelenségben (CHF) szenvedő betegek klinikai útja változó, és a prognózis a kísérő betegségektől és a CHF súlyosságától függ. Az egyéni variabilitás és a betegek különböző fenotípusai miatt kihívást jelenthet a legnagyobb valószínűséggel hatásos és a legkevesebb mellékhatással rendelkező gyógyszerek kiválasztása. Ennek elérése

érdekében a HFREF-gyógyszerek kiválasztása és bevezetése során egyéni betegprofilozást javasolnak.

Az alacsony vérnyomással és magas nyugalmi szívfrekvenciával (resting heart rate, RHR) társuló szívelégtelenségben szenvedő betegek nagyobb kockázatnak vannak kitéve a kórházi és a hazabocsátás utáni morbiditás és mortalitás szempontjából. Az alacsony vérnyomás gyakran együtt jár súlyosan csökkent LVEF-fel (alacsony perctérfogat) vagy a New York Heart Association (NYHA) magas funkcionális osztályával. Ezek a tényezők a rossz kardiovaszkuláris (CV) kimenetel előrejelzői is, beleértve a bármely okból bekövetkező halálozást, valamint a szívelégtelenség miatti kórházi kezeléseket.

Az ivabradin az irányelvek szerint javasolt olyan sinusritmusban levő, szimptomatikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, akiknél csökkent az LVEF ($\leq 35\%$), és a HR ≥ 70 ütés/perc a maximálisan tolerálható béta-blokkoló- (BB-) dózisok ellenére. Ezenkívül léteznek olyan adatok, amelyek alátámasztják, hogy az ivabradin elősegíti a BB titrálását.

Mivel az alacsony vérnyomású, magas RHR-ű, és súlyosan csökkent LVEF-értéssel rendelkező szívelégtelenségben szenvedő betegek kezelése kihívást jelenthet, az ivabradin fontos szerepet játszhat ezen betegek kezelésében, mivel nem csökkenti a vérnyomást. A jelenlegi elemzés azt vizsgálja, hogy az ivabradin hasonló előnyökkel jár-e a különböző betegprofilokban, amelyek különböző kockázati szintű betegeket azonosítanak. A szerzők tanulmányozták az ivabradinnal végzett RHR-csökkentés hatását a magas kockázatú HF-betegek kime-

netelére, beleértve az alacsony szisztolés vérnyomást (SBP), a magas RHR-t, az alacsony LVEF-et, a magas NYHA-osztályt és ezek kombinációját a SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the IF inhibitor ivabradine Trial) vizsgálati populációjában.

A SHIFT-vizsgálat egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportos vizsgálat volt, amelyet 37 ország 677 központjában végeztek. Sinusritmusban levő, közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegeket válogattak be, akiknél az LVEF $\leq 35\%$, az RHR ≥ 70 ütés/perc volt. Valamennyi beteg az irányelvek által javasolt háttérkezelésben részesült. A betegeket véletlenszerűen sorolták be ivabradin- vagy placebokezelésre. A kezdő adag napi kétszer 5 mg ivabradin volt; az adagokat felfelé vagy lefelé (2,5, 5 vagy 7,5 mg naponta kétszer) módosíthatták minden vizit alkalmával az RHR és a tolerálhatóság függvényében. Az elsődleges végpont a CV halál vagy a súlyosbodo szívelégtelenség miatti kórházi kezelés összetettje volt. Az egyéb végpontok közé tartoztak az elsődleges végpont egyes összetevői, a bármely okból bekövetkező halálozás, a szívelégtelenség miatti halálozás és a bármilyen okból történő kórházi kezelés. A medián követési idő 22,9 hónap volt. Ebben a SHIFT-vizsgálat post hoc részlelemzésében az ivabradin hatását az eredményekre a következő fenotípusok mindegyike szerint elemezték: magas kockázatú betegek profilja (SBP < 110 Hgmm, RHR ≥ 75 ütés/perc, LVEF $\leq 25\%$, NYHA III–IV. és ezek kombinációja), valamint az alacsony kockázatú betegek profilja, akiknél a SBP ≥ 110 Hgmm, RHR < 75 ütés/perc, LVEF $> 25\%$, NYHA II. és ezek kombinációja. Kiinduláskor a betegeknak si-

nusritmusban kellett lenniük, és a vizsgálatba nem vontak be súlyos vesebetegségben szenvedő betegeket (szérumkreatinin >220 $\mu\text{mol/l}$).

A 6505 randomizált beteg közül 186 betegnél voltak jelen a magas kockázatú profilalkotási paraméterek: SBP <110 Hgmm, RHR ≥ 75 ütés/perc, LVEF $\leq 25\%$ és NYHA III/IV. A 186 beteg közül 92 (49%) kapott ivabradint. Az alacsony kockázatú profilalkotással rendelkező betegekkel összehasonlítva az átlagos LVEF 20,5% vs. 29,3% volt. A magas kockázatú profillal rendelkező betegeknél gyakrabban volt jelen nem iszkémiás cardiomyopathia (35,7% vs. 31,4%; $p \leq 0,0001$) és veseelégtelenség (10,2% vs. 6,3%; $p=0,03$). A kezelés időtartama szerint felírt átlagos ivabradindózis nem különbözött a két csoport között (magas-alacsony kockázatú profilozás): 6,93 vs. 6,77 mg; $p=0,81$. A BB-céldózist elérő betegek aránya 12,80%, illetve 26,45% volt a magas és alacsony kockázatú profilú csoportokban ($p < 0,001$).

A placebóval összehasonlítva az ivabradinkezelés az elsődleges végpont (CV halál vagy szívelégtelenség miatti kórházi kezelés) relatív kockázatának hasonló csökkenésével társult azoknál a betegeknél, akiknél az SBP <110 és ≥ 110 Hgmm (HR: 0,89; 95%-os CI: 0,74–1,08 vs. HR: 0,80; 95% CI: 0,72–0,89; interakció $p=0,34$), LVEF $\leq 25\%$ és $>25\%$ (HR: 0,85; 95% CI: 0,72–1,01 vs. HR: 0,80; 95% CI: 0,71–0,90; interakció $p=0,5$), NYHA II. és III–IV. (HR: 0,81; 95% CI: 0,69–0,94 vs. HR: 0,83; 95% CI: 0,74–0,94; interakció $p=0,79$). A kezelés hatása erősebb volt azoknál a betegeknél, akiknél az RHR ≥ 75 ütés/perc volt, összehasonlítva azokkal, akiknél az RHR <75 ütés/perc volt (HR: 0,76; 95% CI: 0,68–0,85 vs. HR: 0,97; 95% CI: 0,82–1,16; $p=0,02$).

Az elsődleges végpont eseményrátája a magas kockázati profillal rendelkező betegeknél számszerűen alacsonyabb volt az ivabradincsoportban a placebocsoportokhoz képest (39,13% vs. 52,13%; $p=0,12$). Az alacsony kockázatú profilalkotási csoportban az elsődleges végpont aránya szignifikánsan alacsonyabb volt az ivabradincsoportban, mint a placebocsoportban (24,05% vs. 28,02%; $p=0,0001$). Jelentős relatív kockázatcsökkenés volt megfigyelhető az elsődleges összetett végpont (29%-os csökkenés), a CV halálozás (11%), a szívelégtelenség miatti halálozás (49%) és a szívelégtelenség miatti kórházi kezelés (38%) esetében (interakció $p=0,40$ valamennyi esetben).

Amint azt a globális populációban is jelentették, a súlyos nemkívánatos események aránya alacsonyabb volt az ivabradincsoportban a placebohoz képest mind a magas, mind az alacsony kockázatú betegeknél. Az összes nemkívánatos eseményre összpontosítva, és amint azt a globális populációban is jelentették, az ivabradinnal kezelt betegeknél magasabb volt a bradycardia, a hipotónia és a foszfének aránya, azonban a gyógyszer szedésének megszakítási arányában nem volt különbség az ivabradin- és a placebocsoport között.

A szerzők állítása szerint tanulmányuk azt mutatja, hogy a SHIFT-vizsgálatba bevont, szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, akiknél az SBP <110 Hgmm, az RHR ≥ 75 ütés/perc, az LVEF $\leq 25\%$, és az NYHA III/IV. osztályú szívelégtelenség, valamint ezek kombinációja nagyobb kockázatot jelent valamennyi kimeneteli végpont tekintetében. Az ivabradin kedvező hatása az elsődleges kimeneteli végpont, a szívelégtelenség miatti halálozás és a súlyosbodó szívelég-

telenség miatti kórházi kezelés kockázatának a csökkentésére a magas kockázatú profilparaméterekkel rendelkező betegeknel konzisztens, és nem társult biztonsági aggályokkal.

A szívelégtelenség kezelésének megkezdése kihívást jelenthet a magas kockázatú betegeknel, akik gyakran alacsony SBP-vel, magas RHR-rel, alacsony ejekciós frakcióval rendelkeznek, és magasabb NYHA-osztályba tartoznak. Kimutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert (RAAS) gátló szerek és a BB-k széles populációban javítják a kimeneteli eredményeket, de gyakran korlátozottan alkalmazhatók a legkritikusabb betegeknel a hipotenzió és más tolerálhatósági akadályok, különösen a veseelégtelenség és a hypokalaemia miatt. Az ivabradin biztonságosan alkalmazható az RHR csökkentésére nagyobb tünetterheléssel rendelkező és kritikus állapotú szívelégtelen betegeknel is. Az itt bemutatott, ivabradinnal kapcsolatos eredmények hatással vannak ezeknek a betegeknek a kezelésére, mivel azt feltételezik, hogy az alacsony vérnyomású betegeknel az ajánlott kezeléseknél a szokásostól eltérő hatásai lehetnek. Ezen túlmenően a szívelégtelenségben szenvedő betegeknel gyakran magasabb az RHR a kompenzáló neurohormonális aktiváció eredményeként, ami növeli a szimpatikus aktivitást. Ennek eredményeként nő az oxigénigény, és csökken a kamrai hatékonyság, ami a szívelégtelenség romlásához vezet. Az ivabradin úgy fejt ki hatását, hogy kifejezetten gátolja a sinuscsomó pacemakeráramát (If). Mivel az ivabradin szívre gyakorolt hatása a sinuscsomóra korlátozódik, az nincs hatással a vérnyomásra, az ingervezetésre, a szívízom kontraktilitására vagy a kamrai repolarizációra,

hatását a szívelégtelenségben szenvedő betegek jól tolerálják. A magas RHR és az alacsony vérnyomás egymástól függetlenül rossz prognózist jelez szívelégtelenségben. Ebben a vizsgálatban is az alacsony vérnyomás és a magas RHR kombinációja szignifikánsan nagyobb mortalitási és morbiditási kockázatot jelentett a szívelégtelenségben szenvedő betegek számára. Ez hatással van az alacsony vérnyomással és emelkedett RHR-rel rendelkező, szívelégtelenségben szenvedő betegek kezelésére. Az NYHA-osztályt és az LVEF-et a szívelégtelenség súlyosságát jelző kombinált kritériumként is alkalmazzák. A COPERNICUS-vizsgálatban a carvedilol hozzáadása súlyos szívelégtelenségben (NYHA III/IV.) szenvedő betegeknel javította a szívelégtelenség súlyosságát, és csökkentette a klinikai állapotromlás kockázatát. Ebben az elemzésben a szerzők kombinálták az NYHA-osztályt, az alacsony LVEF-et, az alacsony vérnyomást és a magas RHR-t, hogy tanulmányozzák a különösen magas kockázatú betegek esetén a kezelés hatásait. A használt kritériumok minden egyes mérőszáma egymástól függetlenül előrejelzi a mortalitást és a morbiditást. Ezen csoportok mindegyikében az ivabradin a kimeneteli események kockázatának hasonló csökkenéséhez vezetett. Megjegyzendő, hogy hasonló relatív kockázatcsökkentés, de magasabb abszolút kockázat jelenlétében a kedvezőtlen kimenetelű prediktorokkal rendelkező betegeknel (például alacsony vérnyomás, magas RHR, magas NYHA-osztály és alacsony EF) különösen előnyös az ivabradinkezelés, mivel az abszolút kezelési hatások kifejezettebbek. A különböző kockázati markerek közül az alacsony vérnyomás gyakran összetett klinikai hely-

zetet jelent. Érdekes módon az ivabradinkezelés inkább növelte, mint csökkentette az SBP-t ($+12,0 \pm 14,9$ Hgmm vs. $+11,1 \pm 14,2$ Hgmm a placebo csoportban). Ezért ezeknél a magas kockázatú betegeknél az ivabradinkezelés nem jelenti a mellékhatások vagy a gyógyszerelhagyási arány jelentős mértékű növekedését.

Jelenleg az ivabradin az irányelvek szerint javasolt olyan, sinusritmusban levő betegeknél, akiknél a tünetekkel járó szívelégtelenség csökkent LVEF-fel társul (HFrEF), és a pulzusszám ≥ 70 ütés/perc a maximálisan tolerált BB- és HF-terápia ellenére. A betegek ajánlott fenotipizálási algoritmusai szerint az ivabradin hasznos lehet, ha a BB-kezelést törekeny betegeknél kezdik meg. Kimutatták, hogy az ivabradin elősegíti a BB-k feltitrálását, ezáltal hamarabb csök-

kenti az NYHA-osztályt, és javítja a betegek CV kimenetelét. Az itt bemutatott adatok alátámasztják az ivabradin szerepét a magas kockázatú profilalkotási paraméterekkel rendelkező betegek kimenetelének javításában, és ezeknél a betegeknél a BB-kezelés elindításának támogatásában.

Az elemzés azt mutatja, hogy a szívfrekvencia csökkentése alacsony vérnyomású, magas nyugalmi szívfrekvenciájú, alacsony bal kamrai ejekciós frakcióval rendelkező és magas NYHA-osztályú szívelégtelenségben szenvedő betegeknél számos kockázati feltétel esetén javítja a klinikai eredményeket. Hasonló relatív kockázatcsökkenés mellett magasabb abszolút kockázatcsökkenést figyeltek meg magas kockázatú szívelégtelenségben szenvedő betegeknél ivabradinkezelés mellett.



Az ivabradin hatékonysága és biztonságossága krónikus szívelégtelenségben szenvedő kínai betegeknek

Forrás: Zhou J, Xu Y, Zheng Z, Zhang S, Yang J, Zhang Y, Tang B, Han H, Zhang Q, Liu F, Ding W, Qian C, Su G, Liu X, Shen Y, Shi B, Kong X, Ge Z, Zhang P, Guo X, Zhang H, Sun Y, Dong Y, Fu G, Feng L, Ge J; POSITIVE investigators. Effectiveness and safety of ivabradine in Chinese patients with chronic heart failure: an observational study. ESC Heart Fail 2024 Apr; 11(2): 846–858. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14581> Epub 2024 Jan 9. PMID: 38193606; PMCID: PMC10966258.

Az ivabradinkezelés csökkenti a szívfrekvenciát, és javítja a szívműködést és az egészséggel összefüggő életminőséget krónikus szívelégtelenségben szenvedő kínai betegeknek. Az előnyök attól függetlenül jelentkeztek, hogy a betegek szedtek-e ARNI-t vagy béta-blokkolókat is. A kezelést a korábbi ivabradinvizsgálatokhoz hasonlóan a betegek jól tolerálták.

Bevezetés, vizsgálati módszertan

A szívfrekvencia (HR) jól megalapozott mint a krónikus szívelégtelenség (HF) független prognosztikai tényezője. A SHIFT-vizsgálatban a legmagasabb szívfrekvenciájú (≥ 87 ütés/perc) betegeknek több mint kétszer nagyobb volt a kardiovaszkuláris (CV) halálzás vagy a kórházi felvétel kockázata a szívelégtelenség romlása miatt, mint a legalacsonyabb szívfrekvenciájú betegeknek. Következésképpen a nyugalmi HR csökken-

tése a krónikus szívelégtelenség terápiás stratégiájának részévé vált. A krónikus szívelégtelenség kezelésére javasolt terápiának tartalmaznia kell a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert (RAAS) gátló szereket (angiotenzinkonvertálóenzim- [ACE-] gátlók/angiotenzinreceptor-blokkolók [ARB-k] vagy angiotenzinreceptor–neprilizin gátlók [ARNI-k]), béta-blokkolókat, mineralokortikoidreceptor-antagonistákat (MRA) és nátrium-glükóz-kotranszporter-2- (SGLT2-) inhibitorokat. Ezekkel a kezelésekkkel kapcsolatos kihívás-

sok közé tartoznak a gyógyszer-intolerancia vagy az ellenjavallatok, amelyek hozzájárulhatnak a szuboptimális adherenciához, különösen az idős populációkban. A szívfrekvencia-csökkentő gyógyszer ivabradin gátolja a hiperpolarizáció által aktivált ciklikus nukleotidfüggő csatornát, amely a szív pacemakeráramának (If) fő szabályozója a sinuscsomóban. Az ivabradin hatékonyságát és biztonságosságát a bal kamrai szisztolés diszfunkcióval társuló krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél korábban a randomizált, kettős vak, placebokontrollos SHIFT-vizsgálatban igazolták. Bár a SHIFT eredményeit a krónikus szívelégtelenségben szenvedő kínai betegek post hoc elemzése is alátámasztotta, korlátozott számú prospektív tanulmány áll rendelkezésre az ivabradin biztonságosságát és hatásosságát illetően kínai betegeknél. Ezért a szerzők egy prospektív, multicentrikus, egykarú, a forgalomba hozatalt követő, valós felügyeleti vizsgálatot (POST-authorisation drug Intensive surveillance monitoring sTudy of IVabradinE in patients with chronic heart failure [POSITIVE]) végeztek krónikus szívelégtelenségben az ivabradin hatékonyságának és biztonságosságának felmérése céljából kínai betegeknél. A primer végpont a szívfrekvencia csökkenése volt a kiindulási értékhez képest 1 és 6 hónap után. A hatékonyságot laboratóriumi tesztekkel, a Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) klinikai összefoglaló pontszámával (CSS) és általános összefoglaló pontszámával (OSS), valamint a New York Heart Association (NYHA) osztályozás szerinti beosztás változásával is értékelték. A kezelés során felmerülő nemkívánatos eseményeket (TEAE) szintén értékelték. Egy post hoc elemzés az ivabradin és az angiotenzinre-

ceptor–neprilizin gátló (ARNI) vagy béta-blokkoló kombinációjának hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálta. Beválaszthatóak voltak a kijelölt klinikai vizsgálohely 18 évesnél idősebb, sinusritmusban levő fekvő- vagy járóbetegei, akiknél a nyugalmi HR ≥ 75 ütés/perc volt, II., III. vagy IV. NYHA-osztályú krónikus szívelégtelenségben szenvedtek szisztolés diszfunkcióval (bal kamrai ejekciós frakció [LVEF] $< 50\%$ az elmúlt 3 hónapban). Azokat a betegeket kizárták, akiket a beválasztás megelőző 1 hónapon belül szívinfarktuson estek át, a kórelőzményükben akut szívelégtelenség vagy kardiogén sokk szerepelt, sick sinus szindrómában vagy sinuatrialis blokkban szenvedtek, vagy akiknek volt a kórelőzményében harmadfokú atrioventricularis blokk vagy súlyos hipotenzió ($< 90/50$ Hgmm).

Eredmények

Demográfiai és klinikai jellemzők

Összesen 1023 beteget szűrtek ki a vizsgálatba való bevonásra, és 1003 beteget vontak be a teljes elemzésbe (full analysis set, FAS). A FAS-populáció átlagéletkora 54,4 év volt, 773 férfival (77,1%). Az átlagos életkor, a nemek megoszlása, a dohányzás, a súly, a magasság és a testtömegindex (BMI) a fekvő- és járóbetegeknél hasonló volt a teljes populációéhoz. A szívelégtelenség átlagos időtartama körülbelül 20 hónap volt mind a teljes populációban, mind a fekvő- és járóbetegek esetén. A szívelégtelenség fő oka a dilatatív cardiomyopathia és a szívkoszorúér-betegség volt, és általában hasonlóak voltak a csoportok között. Gyakori volt a szív-ér rendszeri betegségek egyidejű előfordulása.

A teljes FAS-populációban az átlagos HR a kiinduláskor 88,5 ütés/perc, az átlagos szisztolés vérnyomás (BP) 115,7 Hgmm, az átlagos diasztolés vérnyomás 74,4 Hgmm, az átlagos LVEF 30,9%, és a legtöbb beteg III. NYHA-osztályú volt. A járóbetegek többsége azonban a kiinduláskor a II. NYHA-osztályba, míg a fekvőbetegek többsége a III. NYHA-osztályba került.

A leggyakrabban alkalmazott kardiovaszkuláris gyógyszercsoportok, amelyeket a betegek legalább 50%-a szedett a beválasztáskor, a RAAS-gátlók (ACE-gátló, ARB vagy ARNI), az aldosteronreceptor-antagonisták, a béta-blokkolók és a kacsdiuretikumok voltak. A kombinált ARNI-alcsoportba tartozó betegek demográfiai adatai hasonlóak voltak az ARNI-terápiában nem részesülő betegekéhez. A FAS-ban a béta-blokkolót nem használó alcsoportokba tartozó betegek átlagos BMI-je statisztikailag alacsonyabb volt, mint a béta-blokkolót szedő alcsoportokba tartozóké ($p < 0,001$); az egyéb demográfiai és kiindulási jellemzők általában hasonlóak voltak a béta-blokkolót szedő és nem szedő betegekénél, valamint a kombinált ARNI-csoportban.

Szívfrekvencia

A hatékonysági elemzési populációban a HR átlagos változása a kiindulási értékhez képest $-12,9$ (95%-os konfidenciaintervallum [CI]: $-13,83$ és $-11,89$ között) ütés/perc volt az 1. hónap, és $-16,1$ (95% CI: $-17,38$ és $-14,89$ között) ütés/perc volt a 6. hónap után ($p < 0,001$). A HR változásai a kiindulási értékhez képest az 1. és a 6. hónap után a fekvő- és járóbeteg-alcsoportok esetében is szignifikánsak voltak. Az ivabradinnal és ARNI-val vagy béta-blokkolóval kezelt alcsoportokban szintén szignifikáns csökkenést fi-

gyeltek meg a szívfrekvenciában a kiindulási értékhez képest mind az 1., mind a 6. hónap után ($p < 0,001$).

Tünetek és életminőség

Az átlagos KCCQ CSS és OSS szignifikánsan nőtt a kiindulási értékről mind az első, mind a 6. hónapra ($p < 0,001$). Összességében a betegek 72,1%-ánál javult a CSS, 74,1%-ánál pedig ≥ 5 ponttal javult az OSS a 6. hónapra a kiindulási értékhez képest. A dyspnoe és a fáradtság előfordulása szignifikánsan csökkent az 1. és a 6. hónapra is a kiindulási értékhez képest ($p < 0,001$). ≥ 1 . NYHA-osztályú javulást az első hónap után 497 beteg (58,0%), a 6. hónap után 478 beteg (66,7%) esetén tapasztaltak ($p < 0,001$). A javulás az NYHA-osztályban hasonló volt a fekvő- és járóbeteg-alcsoportban minden egyes utánkövetési vizit alkalmával. Az ARNI-t használó betegek alcsoportjában az átlagos CSS és OSS mind az 1., mind a 6. hónap után szignifikánsan magasabb volt a kiindulási értéknél ($p < 0,001$). Hasonló CSS- és OSS-eredményeket kaptak a béta-blokkolókat használó alcsoportban is minden vizitnél.

Biomarkerek és bal kamrai ejekciós frakció

A teljes populációban az agyi N-terminális pro-B típusú natriuretikus peptid (NT-proBNP) szintje csökkent mind az 1. ($p < 0,001$), mind a 6. ($p < 0,001$) hónap utáni vizitnél. Az NT-proBNP változásai a fekvőbeteg-alcsoportban nagyon hasonlítottak a teljes populáció tendenciáira, míg az ambuláns csoportban csak kisebb mértékben csökkent az első vizitnél ($p = 0,014$), majd végül a 6. hónapnál elérték a teljes populációban tapasztalható hasonló szinteket ($p = 0,012$). A BNP szintje szignifikánsan csökkent a teljes

populációban mind az első ($p=0,002$), mind a 6. havi vizitnél ($p<0,001$), és hasonló tendenciák voltak megfigyelhetők a fekvőbeteg-alcsoportban is. Az LVEF a kiindulási értékhez képest minden egyes utánkövetési vizit alkalmával nőtt a teljes populációban és a fekvőbeteg-alcsoportban (mindkettő $p<0,001$), és magasabb volt a kiindulási értéknél a 6. havi vizitnél ($p<0,001$) a járóbeteg-alcsoportban is. Az LVEF átlagos növekedésének mértéke a kiindulás és a 6. havi vizit között $\sim 12\%$ volt.

Az ARNI-használati elemzésben az NT-proBNP változása a kiindulási értékhez képest minden egyes látogatás alkalmával szignifikáns volt (M1: $p<0,001$; M6: $p<0,001$). A béta-blokkolókat használatának elemzése során az NT-proBNP szignifikáns változást mutatott a kiindulási értékhez képest minden egyes vizit alkalmával abban az alcsoportban, ahol béta-blokkolókat használtak minden vizit alkalmával ($p<0,001$ mind az M1, mind az M6 esetében).

CV halálozás és rosszabbodó szívelégtelenség miatti hospitalizáció

A FAS-ban 1003 beteg esetén 12 CV haláleset fordult elő (1,2%). Az ARNI-t nem használó alcsoportban CV halál 600 betegből 7 (1,2%), a valamelyik viziten ARNI-t használó alcsoportban pedig 202 betegből 5 (2,5%) esetén fordult elő. A béta-blokkolókat nem használó alcsoportban 116 betegből 2 (1,7%), a valamelyik viziten béta-blokkolókat szedő alcsoportban pedig 312 betegből 10 (3,2%) esetén fordult elő CV halál. Nem fordult elő CV halál a minden viziten béta-blokkolókat szedő alcsoportban, a CV halálozás incidenciája ebben a csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a béta-blokkolókat nem alkalmazó alcsoportban ($<0,05$). A FAS-ban 1003 betegből 71 esetén fordult elő rehospitalizáció súlyosbodó szívelégtelen-

ség miatt (7,10%). Az ARNI-t nem használó alcsoportban 600 betegből 41-nél (6,8%), a valamelyik viziten ARNI-t használó alcsoportban 202 betegből 18-nál (8,9%), a minden vizit alkalmával ARNI-t szedő 201 betegből 12 (6,0%) esetén volt szükség a szívelégtelenség súlyosbodása miatti rehospitalizációra. A béta-blokkolókat nem szedő alcsoportban 116 betegből 12-nél (10,3%), a valamelyik vizit alkalmával béta-blokkolókat szedő alcsoportban 312 betegből 16-nál (5,1%), a minden vizit alkalmával béta-blokkolókat használó 575 betegből 43 (7,5%) esetén fordult elő újbóli kórházi kezelés. A romló szívelégtelenség miatti rehospitalizáció incidenciája a béta-blokkolókat szedő alcsoportokban szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a béta-blokkolókat nem használók alcsoportjában ($p<0,05$).

Biztonságosság

Összességében 498, a kezeléssel összefüggő mellékhatás fordult elő 296 betegnél (29,5%). Ezek közül 73-at (55 beteg; 5,5%) minősítettek ivabradinnal kapcsolatosnak; ezeket 20 járóbeteg (8,6%) és 35 fekvőbeteg (4,5%) tapasztalta. A leggyakoribb, az ivabradinkezeléssel összefüggő mellékhatások a sinus bradycardia és a photopsia voltak, mindkettő hét esetben (0,7%) fordult elő.

Megbeszélés

Ez a vizsgálat igazolta a szívelégtelenség korábbi gyógyszerivel kombinált ivabradin szívfrekvencia-csökkentő hatékonyságát krónikus szívelégtelenségben szenvedő kínai betegeknek, beleértve a fekvő- és járóbetegeket is. A mindennapi klinikai gyakorlatból származó evidenciákkal szolgál,

amelyek kiegészítik a korábbi randomizált, placebokontrollos vizsgálatok eredményeit, beleértve a SHIFT-vizsgálatot, továbbá egy placebokontrollos vizsgálatot japán betegeken, akik hasonló vizsgálati és kiindulási jellemzőkkel rendelkeznek, mint a SHIFT-vizsgálat betegei (J-SHIFT), valamint az ETHIC-AHF-vizsgálatot. Ezek a krónikus szívelégtelenségben szenvedő kínai betegektől származó valós adatok nagyon hasonlóak a SHIFT-vizsgálatban részt vevő kínai betegek alcsoport-analíziséhez, amelyben a szívfrekvencia 9,3 ütés/perc csökkenést mutatott, átlagosan 15,6 hónapos követés után. Jelen tanulmány 16,1 ütés/perc szívfrekvencia-csökkenést mutatott ki ivabradinkezelés mellett, 6 hónapos utánkövetésnél. A jelen kohorszban tapasztalható nagyobb szívfrekvencia-csökkenés valószínűleg a SHIFT-vizsgálathoz képest magasabb kiindulási szívfrekvenciának köszönhető (átlag 89 vs. 80 ütés/perc). A jelen tanulmány eredményei az LVEF és az NYHA-osztály jelentős javulását illetően szintén összhangban voltak a SHIFT kínai alcsoport-elemzésével. A SHIFT-vizsgálatban az ivabradincsoportban a betegek 28%-a tapasztalt 12 hónap után ≥ 1 fokozatú javulást az NYHA-osztályban, míg a jelenlegi vizsgálatban az ivabradint kapó betegek 67%-a mutatott ilyen szín-

tű javulást az NYHA-osztályban 6 hónap után. Míg a jelenlegi vizsgálatban a kiindulási II. NYHA-osztályú betegek aránya nagyon hasonló volt a teljes SHIFT-vizsgálati populációéhoz, ebben a vizsgálatban több IV. NYHA-osztályú beteg vett részt (22,0% vs. 2,0% a SHIFT-ben). Érdekes módon a kínai betegek SHIFT-alcsoportelemzésében az ivabradin hatására az NYHA osztályban javulást elérő betegek aránya sokkal magasabb volt, mint a teljes SHIFT-populációban (54% vs. 28%), és közelebb áll a jelen vizsgálatban megfigyelt arányhoz.

Konklúziók

Összefoglalva, az ivabradinkezelés hatékonyan csökkentette a szívfrekvenciát, és javította az életminőséget, a tüneteket és a szív működést krónikus szívelégtelenségben szenvedő kínai betegeknél. Az ivabradin hozzáadása az alapvető terápiákhoz – például a béta-blokkolókhöz vagy az ARNI-hoz – klinikai előnyökkel járt, de az ARNI vagy béta-blokkolók alkalmazása nem változtatta meg az ivabradinra adott választ. Ez a tanulmány megerősíti az ivabradin hatékonyságát és biztonságosságát krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél.



A vérnyomáscsökkentő éjszakai adagolása és az indapamidhasználat előnyeinek bemutatása a magas vérnyomás kezelésében

Forrás: Newsome JS. Demonstrating the Benefits of Antihypertensive Nighttime Dosing and Indapamide Usage in Hypertension Management. J Pharm Technol 2024 Feb; 40(1): 10–14. <https://doi.org/10.1177/87551225231207275>
Epub 2023 Nov 8. PMID: 38318257; PMCID: PMC10838540.

Ebben a vizsgálatban egy gyógyszerész által vezetett, magas vérnyomást kezelő program statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett az SBP és a DBP tekintetében. Ez alátámasztja azokat az eredményeket, amelyek szerint a gyógyszerész által vezetett beavatkozásra csökkenhet a vérnyomás. Az eredmények továbbá alátámasztják, hogy a vérnyomáscsökkentő szerek esti alkalmazása javítja a hipertónia kezelését.

A magas vérnyomás jelentős egészségügyi probléma az Egyesült Államokban. Az amerikai felnőttek hozzávetőleg 47%-ának magas a vérnyomása ($\geq 130/80$ Hgmm), vagy vérnyomáscsökkentőt szed. A betegek mindössze 24%-ánál tekinthető a magas vérnyomás kontrolláltnak. A hipertónia kezelését számos akadály befolyásolja, mint például a kulturális hiedelmek, a tudatosság és az oktatás hiánya, a megfelelő szűréshez és kezeléshez, valamint az erőforrásokhoz (pl. egészséges élelmiszerekhez és fizikai aktivitáshoz) való korlátozott hozzá-

férés. Ezek az akadályok rossz prognózishoz vezethetnek, beleértve a szívrohamot, a stroke-ot és a halált, például csak 2021-ben a magas vérnyomás közvetlenül vagy közvetve 691 095 halálesetet okozott az Egyesült Államokban. A hipertónia gyógyszerészi beavatkozása és kezelése szerves részét képezi az életveszélyes egészségügyi következmények enyhítésének, és hozzá fog járulni a magas vérnyomás általános fokozott kontrolljához a rosszul ellátott populációkban. Tanulmányok kimutatták, hogy a gyógyszerészi beavatkozás

jelentősen növelheti a betegséggel kapcsolatos ismereteket, a vérnyomás szabályozását és a gyógyszeres adherenciát a magas vérnyomásban szenvedő betegeknél. A vérnyomás szabályozásának egyik aspektusa az éjszakai magas vérnyomás kezelése. Éjszakai magas vérnyomásról akkor beszélünk, ha az éjszakai vérnyomás $\geq 120/70$ Hgmm. Jól dokumentált, hogy az artériás vérnyomás emelkedik reggel és nappali tevékenység közben, és 10-20%-kal csökken alvás közben. Egyes hipertóniás betegeknél azonban a vérnyomás nem csökken éjszaka (non-dipper), vagy a nappalinál magasabb éjszakai értékeket mutat (reverz dipper). A magas vérnyomásban szenvedő felnőttek hozzávetőlegesen 32-46%-át tekintik non-dippernek, míg 5-19%-uk reverz dipper. Ez növeli a rossz klinikai kimenetel kockázatát. Az 1-es típusú cukorbetegségben az emelkedett éjszakai vérnyomást mikroalbuminúriával és bal kamrai hipertrófiával hozták összefüggésbe. Ezen túlmenően az éjszakai vérnyomás jobban előrejelzi a kardiovaszkuláris (CV) és az egyéb halálozás kockázatát, mint a szisztolés nappali értékek. Az éjszakai magas vérnyomás kezelésekor egyre több bizonyíték áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy figyelembe kell venni a gyógyszerek farmakokinetikáját. Az egyik gyógyszerről, az amlodipinről *Thoonkuzhy* és *Rahman* kimutatta, hogy a maximális plazmakoncentráció ideje rövidebb volt, és az átlagos csúcs-plazmakoncentráció pedig nagyobb, ha az amlodipint este adták be. Ezenkívül az amlodipin felezési ideje hosszabb volt, ha este alkalmazták, és nem nappal.

Az irodalom alapján úgy tűnik, hogy a tiazid-szerű diuretikumok, mint például az

indapamid, hatékonyabbnak tűnnek, mint a tiazid típusú diuretikumok (hidroklorotiazid [HCTZ]) a súlyos kardiovaszkuláris hatások kockázatának csökkentésében magas vérnyomásban szenvedőknél. A HYVET-vizsgálatban a (szükség esetén perindopril hozzáadásával kiegészített) indapamidkezelés hatékonyságát mérték fel placebóval összehasonlítva a halálos vagy nem halálos stroke előfordulási gyakoriságának csökkenésében. Az indapamidkezelés a stroke, az összehalálozás és a szívelégtelenség statisztikailag szignifikáns csökkenésével társult a placebóhoz képest. Az indapamid hosszabb felezési idővel rendelkezik, nagyobb vérnyomáscsökkentő és fontos pleiotróp hatást fejt ki, amely mikro- és makrovaszkuláris előnyökkel járhat cukorbetegségben, miközben csökkenti a mikroalbuminúriát. Az ára miatt hagyományosan a hidroklorotiazid a választott tiazid. Mivel azonban az indapamid is költséghatékony gyógyszer, a szakirodalom azt sugallja, hogy az indapamid előnyben részesíthető a HCTZ-vel szemben. Ennek a tanulmánynak az egyik célja az esti gyógyszeradagolás bevezetésének értékelése volt a magas vérnyomás szabályozására, különös tekintettel az amlodipin alkalmazására. A másik célkitűzés az indapamid és a hidroklorotiazid rövid távú hatékonyságának összehasonlítása volt a vérnyomás szabályozására. Végül pedig a szerzők értékelni szerették volna a gyógyszerész által vezetett magasvérnyomás-program hatékonyságát.

Ennek érdekében retrospektív, megfigyeléses vizsgálatot végeztek. A résztvevők beválasztási kritériumai a 18 éves vagy idősebb életkor, a magas vérnyomás aktu-

ális diagnózisa és a gyógyszeres kezelést igénylő magas vérnyomás voltak. A vizsgáló dokumentálta, hogy a beteg legalább egy vérnyomáscsökkentőt szedett-e éjszaka, szemben az összes reggeli gyógyszerrel, valamint az indapamid alkalmazását a hidroklorotiaziddal szemben. A páciens kiindulási és első utánkövetési vérnyomásértékeit dokumentálták. Az elsődleges végpont annak megállapítása volt, hogy az esti gyógyszer beépítése a vérnyomáscsökkentő kezelések közé hatékonyabb-e, mint az összes reggeli vérnyomáscsökkentő kezelés. A másodlagos végpont annak meghatározása volt, hogy az indapamid hatékonyabb-e, mint a hidroklorotiazid.

Összesen 64 beteget vontak be a vizsgálatba. Az átlagos kezdeti szisztolés vérnyomás (SBP) 148,8 Hgmm, a diasztolés vérnyomás (DBP) 90,3 Hgmm volt. A követési vizitkor az átlagos SBP és DBP 131,3 és 83,6 Hgmm volt. Az SBP/DBP átlagos csökkenése 17,5/6,7 Hgmm volt az első utánkövetési vizit idejére ($p < 0,05$). Összesen 28 beteg (46,7%) szedett legalább egy éjszakai vérnyomáscsökkentőt, míg 32 beteg (53,3%) csak reggelit. Az éjszakai vérnyomáscsökkentőt szedő betegek szignifikáns SBP- ($-24,4$ Hgmm; $p < 0,05$) és DBP- ($-8,4$ Hgmm; $p < 0,05$) csökkenést mutattak. Ezenkívül az eredmények szerint az éjszakai vérnyomáscsökkentőt szedő betegek szignifikánsabb vérnyomáscsökkenést észleltek, mint az éjszakai szert nem szedő betegek. Az éjszakai gyógyszert kapó betegek vérnyomáscsökkenése 24,4 Hgmm volt, szemben a csak reggeli vérnyomáscsökkentőt kapó betegek 11,4 Hgmm-es csökkenésével ($p < 0,05$). Statisztikailag szignifikáns csökkenést azonban nem fi-

gyeltek meg a DBP esetében. Az éjszakai szert kapó betegek DBP-je 8,4 Hgmm-rel lett alacsonyabb, szemben a csak reggeli vérnyomáscsökkentőt kapó betegek 4,5 Hgmm-es csökkenésével ($p = 0,15$). Az éjszakai adagolás felmérése mellett a vizsgálat értékelt a vérnyomáscsökkenés különbségét, amikor az amlodipint éjszakai vérnyomáscsökkentőként alkalmazták egy másik szerrel szemben. Az éjszakára amlodipint ($n = 16$; 57,1%) kapó betegeknél nem volt statisztikailag szignifikáns ($p = 0,75$) csökkenés sem az SBP-ben, sem a DBP-ben, összehasonlítva más szerrel ($n = 12$; 42,9%). Az indapamidot szedő betegek vérnyomása is statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent. A vizsgálat eredményei nem utaltak arra, hogy az indapamidterápia hatékonyabb lett volna, mint a HCTZ-terápia, vagy fordítva. Összesen 11 beteg (57,9%) kapott indapamidot, szemben a hidroklorotiazidot szedő 8 beteggel (42,1%). Az indapamidot szedő betegek vérnyomása statisztikailag szignifikánsan csökkent. Az indapamid és a HCTZ átlagos SBP- és DBP-csökkenésének összehasonlításakor a betegek valamivel nagyobb DBP-csökkenést értek el indapamiddal (DBP: 10,5 Hgmm vs. 7,9 Hgmm). Az eredmények alapján ez a tanulmány alátámasztja a szakirodalmi adatokat, amelyek szerint a gyógyszerészek részvétele a vérnyomás kezelésében pozitívan befolyásolhatja a vérnyomásértékeket. Ebben a vizsgálatban egy gyógyszerész által vezetett magas vérnyomás kezelési program statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett az SBP és a DBP tekintetében. Ez alátámasztja azokat az eredményeket, amelyek szerint a gyógyszerész által vezetett beavatkozás a vérnyomás csökkenését eredményezheti.

A jelenlegi tanulmány eredményei az indapamid hatékonyságával kapcsolatban a HCTZ-hez képest ellentmondanak a korábbi irodalmi adatoknak. Bár ebben a vizsgálatban a betegeknél valamivel nagyobb mértékben csökkent a DBP az indapamiddal, mint a HCTZ-vel, ez a csökkenés nem volt statisztikailag szignifikáns. Ezenkívül nem volt különbség az SBP csökkentésében. Ezzel szemben a korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy az indapamid lejjebb vitte az SBP-t, mint a HCTZ. Az eredmények közötti eltérés egyik lehetséges magyarázata a minta kis mérete, mivel ebben a vizsgálatban csak 8 résztvevő szedett HCTZ-t, illetve 11 résztvevő indapamidot.

A vizsgálatnak számos korlátja van, amelyeket figyelembe kell venni. Amint azt korábban említettük, a minta mérete korlátozott, mivel a vizsgálatban csak 64 beteg vett részt. Ezen túlmenően, az eredményeknek az általános populációra történő

extrapolálása nehéz, mivel a szerző nem számol be a betegek jellemzőiről, például a nemről és a rasszról. Végül, a vizsgálat időtartama (a nyomon követést 1 hónap után értékelték) nem ad hosszú távú perspektívát a terápia hatásairól.

Összefoglalva, a vizsgálati eredmények tovább erősítik a korábbi bizonyítékokat arra vonatkozóan, hogy a gyógyszeresek által vezetett BP-kezelési programok hatékonyan javítják a vérnyomást. A tanulmány azt sugallja, hogy a cirkadián ritmus emulálása (legalább egy éjszakai gyógyszeres kezelés a BP-kúra részeként) nagyobb vérnyomáscsökkenést eredményez, mint a vérnyomáscsökkentők csak reggeli szedése. Nagyobb vizsgálatokra van szükség ahhoz, hogy megerősítsék ezeket az eredményeket, és további betekintést nyújtsanak abba, hogy a cirkadián ritmus emulálása hogyan befolyásolhatja a CV kimeneteli eredményeket.



Valós bizonyítékok a 60 mg MR gliklazid hatékonyságáról és biztonságosságáról éhezés közben II-es típusú cukorbetegségben szenvedő bangladesi betegeknél

A globális DIA-RAMADAN-vizsgálat részlelemzése

Forrás: Uddin MF, Khan MA, Selim S, Sultana N, Sayem MA, Iftekhar MM, Habib MB, Akter N, Khan S. Real-world evidence on the effectiveness and safety of gliclazide MR 60 mg in Bangladeshi patients with Type II diabetes during fasting: a sub-analysis from the global DIA-RAMADAN study. J Comp Eff Res 2024 Feb; 13(2): e230132. <https://doi.org/10.57264/cer-2023-0132> Epub 2024 Jan 31. PMID: 38294337; PMCID: PMC10842293.

Ez a bangladesi betegeken, a mindennapi élet valós körülményei között végzett vizsgálat azt mutatja, hogy a 60 mg MR gliklaziddal kezelt T2DM-es betegek biztonságosan böjtölhetnek a ramadán alatt, a hypoglykaemia nagyon alacsony kockázata mellett, miközben fenntartják a glikémiás kontrollt és a testsúlyt.

A ramadán a holdnaptáron alapul, amely rövidebb, mint a Gergely-naptár, emiatt a ramadán minden évben 10-11 nappal korábban következik be. Ennek eredményeként a nappali böjt időtartama évszakonként változik. Például a nyár csúcsán a nappali fény a világ egyes részein akár 20 óráig is kitarthat. Bangladesben az éghajlati viszonyok a ramadán időpontjától függően változnak, egyes években meleg időben böjtölnek az emberek, máskor pedig hidegben, ami befolyásolhatja a hypoglykaemia kockázatát a II-es típusú

cukorbetegségben (T2DM) szenvedők körében. A ramadán böjt szükségessé teszi a mindennapi étkezési szokások jelentős megváltoztatását, az átállást a kizárólag éjszakai étkezésekre. Ez összefüggésbe hozható fiziológiai változásokkal, beleértve az alvás-ébrenlét ciklusok eltolódását, a cirkadián ritmust, a folyadék- és energiafelhasználást, valamint a glükózanyagcserét. Ezek a változások stimulálhatják vagy módosíthatják a patofiziológias állapotokat, attól függően, hogy a már meglévő társbetegségek és az

egyén betartja-e az életmódot, az étrendet és a kezelési rendet. Ezért ebben az időszakban kellő figyelmet kell fordítani a cukorbetegség elleni gyógyszerek típusára.

A szulfanilureák az orális T2DM-gyógyszerek egy osztálya, amelyek a hasnyálmirigy béta-sejtjeiben fokozzák az inzulinszekréción. Széles körben hozzáférhetőek, biztonságosak és hatékonyak, ezért sok betegnél alkalmazzák őket a vércukorszint szabályozására. Ugyanakkor a hypoglykaemia megnövekedett kockázatával járnak együtt más orális, cukorbetegség elleni szerekkel összehasonlítva, amit a ramadán alatti koplalás tovább fokoz, de ez a kockázat az osztályon belül eltérő. Az újabb szulfanilureák a hypoglykaemia alacsonyabb kockázatával társulnak, és éhgyomorra alkalmazva is biztonságosnak tekinthetők.

A gliklazid egy újabb generációs szulfanilurea, amely azonnali hatóanyag-leadású (IR) és módosított hatóanyag-leadású (MR) formában is elérhető. Az ebbe az osztályba tartozó más gyógyszerekkel összehasonlítva az MR gliklazid készítmény napi egyszeri adagoláson alapuló progresszív gyógyszer-felzabálást eredményez, amely a hypoglykaemia alacsonyabb kockázatával társul. Tekintettel a megváltozott étkezési szokásokra, a változó éghajlati viszonyokra és az emberi fiziológia változásaira a ramadán idején, a kezeléseket azokból a lehetőségekből kell kiválasztani, amelyeknél a legalacsonyabb a hypoglykaemia kockázata. A ramadán alatti biztonságos böjtökre vonatkozó irányelvek kimondják, hogy sok T2DM-es beteg továbbra is használhatja az újabb generációs szulfanilureákat a cukorbetegség kezelésére.

A DIA-RAMADAN-vizsgálatot az MR gliklazid biztonságosságának és hatékonyságának

felmérése céljából végezték a különböző etnikai hovatartozású, kultúrájú, geokörnyezeti adottságokkal rendelkező és különböző hosszúságú nappali koplalással társuló böjtöt folytató, T2DM-ben szenvedő betegek körében. Figyelembe véve a jelentős bangladesi muszlim lakosságot, a jelenlegi alcsoportelemzés célja az volt, hogy felmérje az MR gliklazid használatának biztonságosságát és hatékonyságát a ramadán alatt a DIA-RAMADAN bangladesi kohorszában, akiket kilenc különböző helyszínen választottak be a vizsgálatba. A globális DIA-RAMADAN felvételi kritériumai szerint a résztvevőknek T2DM-ben szenvedő felnőtteknek (18 év felettieknek) kellett lenniük, akik hajlandóak voltak böjtölni a ramadán alatt, és gliklazidalapú antidiabetikus kezelést kaptak naponta egyszer, legalább 90 napig a ramadán előtt, a glikált hemoglobinszintjük $\geq 6,5\%$, és a BMI-jük 25–45 kg/m² volt. A kizárási kritériumok között szerepelt az inzulininterápiára szükségessége, súlyos máj- vagy veseelégtelenség, HbA_{1c} $\geq 9\%$, súlyos vagy ismétlődő hypoglykaemiás események előfordulása kiváltó tényező nélkül a vizsgálat megkezdése előtti 1 évben, és a terhesség vagy szoptatás.

Két vizitot terveztek ebben a valós életbeli tanulmányban. Az első vizitot (V0) 6-8 héttel a ramadán előttre tervezték, ekkor értékelték a betegek alkalmassági kritériumait, és összegyűjtötték a kiindulási információkat. A Nemzetközi Diabétesz Szövetség és a Diabétesz és Ramadán Nemzetközi Egyesület (IDF-DAR) iránymutatásai szerint a beteget alacsony/közepes, magas vagy nagyon magas böjtkockázatra osztották a ramadán alatt. A második vizitot (V1) 4–6 héttel a ramadán befejezése utánra tervezték. Ra-

madánközpontú oktatásban részesültek a betegek az IDF-DAR irányelvei szerint a V0 során. A betegeket tájékoztatták arról, hogy módosítsák az MR gliklazid dózisuk ütemezését a ramadán alatt a reggeliről az iftarra (azaz a naplemente utáni étkezésre). Emellett naplót is kaptak a kezelési rend változásainak, valamint a hypoglykaemiára vagy más nemkívánatos eseményekre utaló tünetek részleteinek a rögzítésére a vizsgálat során. Az elsődleges végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknél legalább egy tünetes hypoglykaemiás esemény fordult elő (akár arra utaló tünetekkel járó, akár ≤ 4 mmol/l vagy ≤ 72 mg/dl mért glükózkoncentrációval megerősítve). Másodlagos végpont volt a glikált hemoglobin (HbA_{1c}) szintje, a plazma éhomi glükózsintje (FPG) és a testtömeg változása. A vizsgálat során jelentett összes nemkívánatos esemény esetében a kezelőorvos felmérte a lehetséges kapcsolatot a vizsgálati gyógyszerrel, a jelentett nemkívánatos esemény súlyosságát és a klinikai kimenetelt.

A DIA-RAMADAN bangladesi kohorsza 98 betegből állt. A nemek közötti megoszlás megközelítőleg egyenlő volt: 50 (51%) nő és 48 (49%) férfi. A betegek átlagéletkora $50,7 \pm 11,9$ év, az átlagos BMI $27,5 \pm 2,6$ kg/m² volt. A T2DM időtartama $5,3 \pm 4,9$ év volt, a kiindulási HbA_{1c} - és FPG-szint $7,4 \pm 0,8\%$, illetve $145,6 \pm 29,6$ mg/dl volt. A betegek kockázati besorolása az IDF-DAR 2017-es iránymutatása szerint: a legtöbb betegnél (81,6%) mérsékelt/alacsony (3. kategória) volt a hypoglykaemia kockázata a ramadán alatt, és 18,4%-uk volt magas kockázatnak kitéve (2. kategória). A nagyon magas kockázatú csoportba (1. kategória) egyetlen beteg sem tartozott. Az irányelveket a későbbiekben frissítették, de a betegek többsége

továbbra is az alacsony vagy közepes kockázati kategóriákba esett volna, ≤ 6 kockázati pontszámmal. A 60 mg MR gliklazid monoterápiában részesülő betegek aránya V0-nál 60,2% volt; a többiek MR gliklazidot kaptak metforminnal kombinálva. A vizsgálat során dózismódosítás nem történt. Minden beteg, aki részt vett a beválasztási viziten (V0), részt vett a vizsgálatvégi viziten is (V1). A ramadán idején magas volt a terápiás adherencia ($99,8 \pm 1,7\%$). A ramadán alatt átbőjtölt napok átlagos száma $28,5 \pm 1,3$ nap, a napi koplalási órák átlagos száma $15,0 \pm 0,1$ volt. Az átlagos (\pm SD) HbA_{1c} -változás V0-ról V1-re $-0,1 \pm 0,8\%$ ($p=0,159$). Korcsoportonként elemezve $-0,3 \pm 0,8\%$ -os ($p=0,043$) csökkenést figyeltek meg a ≥ 50 és <65 év közötti korcsoportban ($n=37$), de a többi korcsoportban a változások nem értek el statisztikai szignifikanciát. Az átlagos (\pm SD) FPG-változás $-0,8 \pm 39,7$ mg/dl ($p=0,876$) volt, és nem számoltak be súlyváltozásról ($0,1 \pm 1,5$ kg ($p=0,810$)). Súlyos hypoglykaemia nem fordult elő. Mindössze két betegnél alakult ki tünetes hypoglykaemia, mindkét esetben a nap végéhez közeledve. Mindkét beteg 50 évesnél fiatalabb volt, a ramadán alatti koplaláskockázatuk alacsony volt, és MR gliklazidot kaptak kombinációban.

A DIA-RAMADAN-vizsgálatban részt vevő, T2DM-ben szenvedő bangladesi betegek részlemezése azt jelzi, hogy az MR gliklazid – akár monoterápiában, akár metforminnal kombinálva – megfelelő szulfanilurea a ramadán alatt a rutin klinikai gyakorlatban történő alkalmazásra. A hosszan tartó koplalás (átlagosan 28,5 nap és 15,0 óra/nap) ellenére nem fordult elő súlyos hypoglykaemia, és csak két (2%) beteg számolt be tünetes hypoglykaemiáról a vizsgálat során. Mivel az

utóbbiaknál akut gastroenteritis is kialakult, a hypoglykaemiás események nem feltétlenül az MR gliklazidnak tulajdoníthatók. Ezek az eredmények összhangban vannak a globális DIA-RAMADAN-vizsgálat eredményeivel, amely során a betegek 2,2%-a tapasztalt tünetekkel járó hypoglykaemiát a ramadán alatt (1214 betegből 27-nél legalább egy megerősített vagy valószínűsíthető hypoglykaemiás esemény fordult elő). A szulfanilureák több fejlődési szakaszon mentek keresztül, amióta az első szer több mint 60 évvel ezelőtt elérhetővé vált. Bár mindegyiknek ugyanaz az általános hatásmechanizmusa, farmakokinetikai tulajdonságaikat olyan tényezők befolyásolják, mint a szövet-specifitás és a hasnyálmirigy β -sejtjeinek receptoraihoz való kötődési affinitás, a felszívódás sebessége, a hatás időtartama és az elimináció útja. Az ebből eredő farmakokinetikai különbségek miatt az egyes szulfanilureák különböző szintű hypoglykaemiás kockázattal társulnak. A hypoglykaemia kockázata kisebb olyan szerekekkel, mint az MR gliklazid, mivel reverzibilis és specifikus a kötődési affinitása a hasnyálmirigy béta-sejtjein lévő szulfanilurea-receptorokhoz (SUR1), valamint semleges hatása van a cAMP 2 által közvetlenül aktivált cserefehérjére (Epac2), amelynek aktiválása hozzájárul a glükóz által stimulált inzulinszekréció fokozásához. A gliklazid inaktív metabolitokká is bomlik, és a módosított hatóanyag-leadású készítmény lehetővé teszi a gyógyszer plazmakoncentrációjának fokozatos növelését. Számos, T2DM-betegeken végzett vizsgálat beszámolt arról, hogy a szulfanilureák közül a gliklazid mellett az egyik legalacsonyabb a hypoglykaemia kockázata. Az MR gliklazid a hypoglykaemia alacsony arányával

társul muszlim T2DM-betegeknél is, akik a ramadán alatt koplalnak. Jelen vizsgálatban a ramadán előtti látogatás során a bangladesi betegek 18%-át minősítette magas kockázatúnak (kockázati pontszám >6) az IDF-DAR kockázatértékelése. Ennek ellenére a magas kockázatú betegek egyikében sem alakult ki hypoglykaemia, ami az MR gliklazid alacsony hipoglikemizáló potenciálja mellett tükrözheti a ramadán előtti oktatás és tanácsadás szintjét is. Egy korábbi tanulmány, amely a ramadán előtti strukturált oktatási program hatékonyságát értékelte cukorbeteg számára, a hypoglykaemia kockázatának jelentős (akár 50%-os) csökkenését állapította meg, amiből a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a megfelelő oktatás és tanácsadás kritikus tényező a hypoglykaemiás epizódok csökkentésében cukorbetegségben. Egy szisztematikus áttekintés és metaanalízis, amely felmérte a ramadánközpontú diabéteszoktatásnak a hypoglykaemia kockázatára gyakorolt hatását, szintén azt találta, hogy a hypoglykaemia kockázata jelentősen csökken (81%-os csökkenés) az oktatásban részesülő bőjtőlő betegek körében, összehasonlítva a hagyományos ellátásban részesülőökkel. A jelenlegi vizsgálatban a HbA_{1c} - és FPG-szintek, valamint a testtömeg változásai nem voltak szignifikánsak, összhangban más, szulfanilureákkal végzett ramadáni vizsgálatok eredményeivel. Egy multicentrikus obszervációs vizsgálat, amelyet T2DM-ben szenvedő indiai muszlimokon végeztek, azt találta, hogy a szulfanilureákkal kezelt betegek HbA_{1c} -értéke nem emelkedett szignifikánsan (0,01%; $p=0,958$), és csökkent az átlagos FPG (20 mg/dl) a ramadán után. A STEADFAST-vizsgálatban ($n=557$), ame-

lyet a ramadán idején végeztek 16 országban, Ázsiában, Európában és a Közel-Keleten, hasonló változásokat figyeltek meg a HbA_{1c}-ben vildagliptin és gliklazid mellett ($0,05 \pm 0,04\%$ vs. $0,03 \pm 0,04\%$; $p=0,165$), valamint $-1,1 \pm 0,2$ kg átlagos súlycsökkenést ($p=0,987$) mindkét kezelési csoportban. A bangladesi betegek esetén a terápiás adherencia magas volt, és mindannyian arról számoltak be, hogy a ramadán során rendszeresen szedték a gyógyszereiket az orvosuk által előírtak szerint, anélkül, hogy az adagot megváltoztatták volna. Mindannyian 60 mg-os MR gliklazidot szedtek, és nem volt szükség dózismódosításra a ramadán alatt vagy után, ami arra utal, hogy betartották a kezelési rendet. Ezek az eredmények együttesen azt mutatják, hogy az MR gliklazid kezelésben részesülő betegeknél jó vércukorkontrollt lehet elérni a ramadán böjt

alatt is, a hypoglykaemia alacsony kockázata mellett anélkül, hogy módosítani kellene a gliklazid adagját.

Összességében a DIA-RAMADAN-vizsgálat T2DM-ben szenvedő bangladesi betegeinek részlemzése valós adatokat szolgáltat a 60 mg MR gliklazid hatékonyságáról és biztonságosságáról böjtölés közben. A betegek többségénél alacsony vagy közepes volt a hypoglykaemia kockázata a ramadán alatt. A globális DIA-RAMADAN megállapításaival összhangban a reggeli MR gliklazid adag iftarra való átállítása a ramadáni koplalás alatt a hypoglykaemia nagyon alacsony kockázatával járt, miközben a glikémiás kontrollt fenntartotta, és semleges hatással volt a testsúlyra. A szerzők megállapítása szerint a 60 mg MR gliklazid biztonságos megoldás azoknak a betegeknél, akik a ramadán idején böjtölést terveznek.



Az MR gliklazid és linagliptin kombináció klinikai hatékonysága és biztonságossága a glimepiridről átváltott, 2-es típusú diabetes mellitusban és krónikus vesebetegségben szenvedő betegek kezelésében

A valós klinikai gyakorlatban végzett retrospektív, megfigyelési vizsgálat

Forrás: Bhattacharyya S, Khalse M. Clinical Effectiveness and Safety of Gliclazide MR and Linagliptin Combination in the Management of Patients With T2DM and Chronic Kidney Disease (CKD) Switched From Glimepiride – a Real-World, Retrospective, Observational Study. *J Endocrine Soc* April-May 2021; 5(Supplement_1): A407–A408. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.830>

Háttér: A 2-es típusú cukorbetegségben (T2DM) szenvedő betegeknél nagyobb a krónikus vesebetegség kialakulásának és a kedvezőtlen kimenetelnek a kockázata, mint a nem cukorbetegéknél. A jelenlegi vizsgálat célja az volt, hogy felmérje a glimepiridről linagliptinnel kombinált MR gliklazid kezelésre átállított T2DM-betegeknél az MR gliklazid kezelés hatékonyságát és biztonságosságát, figyelembe véve az MR gliklazid/linagliptin kombináció potenciális előnyös hatását az albuminúria csökkentésére, valamint a be-

tegség progressziójára vesebetegségben szenvedő T2DM-betegeknél, amint azt a korábbi adatok is mutatják.

Módszertan: A szerző kórházának orvosi adatbázisában azonosították azokat az 1–3. stádiumú CKD-ben szenvedő T2DM-betegeket, akiknek átlagos eGFR-értéke $50,4 \pm 8,56$ ml/perc/1,73 m² volt, és glimepiriddel (átlagos dózis: 3,24 mg) nem voltak megfelelően kontrollálva a vizsgálat előtti 3 hónapban. Ezeket a betegeket megfelelő ekvivalens dózissal MR gliklazidra váltották, miközben

háttérterápiaként folytatták a DPP4-gátlóval – mint a linagliptin (5 mg OD) (79%), a sitagliptin (14%), a vildagliptin (7%) – végzett kezelést. A betegek körülbelül 59,35%-a kapott 2 mg, 21,93%-a 3 mg, és 18,7%-a 4 mg glimepiridet. A gliklazid adagját 15 naponként 30 mg-mal megemelték, hogy elérjék az étkezés utáni glükóz (PPG) ≤ 180 mg/dl-es célértékét. Az MR gliklazid átlagos dózisa a vizsgálat során 44 mg volt. A betegek körülbelül kétharmada, 61%-a 60 mg-ot, 22%-a 90 mg-ot, és 7%-a 30 mg-ot kapott. A betegek tanácsadásban részesültek a hypoglykaemia tüneteinek a felismerése érdekében, és arra kérték őket, hogy rögzítsék a hypoglykaemiás epizódokat. A statisztikai elemzés magában foglalta a glikémiás kontroll változásainak, a hypoglykaemia kockázatának és a vesefunkció paramétereinek elemzését. A betegeket 24 hétig követték nyomon.

Eredmények: Összesen 218 (110 nő és 108 férfi) CKD-s (1–3. stádium) beteget vettek be. A kiinduláskor az átlagos életkor

62,94 \pm 8,72 év, a testtömeg 67,9 \pm 9,33 kg, a HbA_{1c} 8,51 \pm 0,81%, az FPG 148,53 \pm 16,72 mg/dl, a PPG 202 \pm 18,45 mg/dl, az átlagos eGFR 50,49 \pm 8,56 ml/perc/1,73 m², és az UACR (a vizelet albumin-kreatinin arány) 154,34 mg/g volt. Az MR gliklazidot a glimepiridet az orvos által meghatározott dózissal helyettesítve kezdték el. Két beteg intolerancia miatt abbahagyta a terápiát. A 24. heti követésnél a HbA_{1c} 0,63%-kal, az FPG 10,33 mg/dl-rel, a PPG 30,04 mg/dl-rel csökkent (p<0,001). Szignifikánsan csökkent a hypoglykaemia kockázata (-22,25%). Az MR gliklaziddal kezelt betegeknél a vesefunkció javulását (eGFR +1,77 ml/perc/1,73 m²) és az albuminúria csökkenését (-45,56 mg/g) is megfigyelték.

Következtetés: Ez a vizsgálat igazolja az MR gliklazid klinikai hatékonyságát és biztonságosságát a glimepirid alternatívájaként, DPP4-gátlóval (mint a linagliptin) kombinációban, krónikus vesebetegségben szenvedő cukorbetegéknél.



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 lejárta után – az **oftex.hu** internetes oldalon tájékozódhat.

Tesztkitöltési határidő: 2024. december 31.

A napi egyszeri 80 mg trimetazidin hatékonysága és tolerálhatósága krónikus koszorúér-szindrómában szenvedő betegeknél – A V-GOOD obszervációs vizsgálat

- Hogyan csökkent az anginás rohamok heti átlagos száma napi 1×80 mg trimetazidin hatására a V-GOOD-vizsgálatban a kiindulástól a 3. hónapra?
A. 5,8-ről 3,1-re.
B. 5,1-ről 3,5-re.
C. 3,7-ről 1,3-re.
- Hogyan alakult az angინamentes betegek prevalenciája napi 1×80 mg trimetazidin hatására a V-GOOD-vizsgálatban a kiindulástól a 3. hónapra?
A. 15,4%-ról 58%-ra nőtt.
B. 15,4%-ról 66%-ra nőtt.
C. 15,4%-ról 73%-ra nőtt.
- Milyen arányban voltak elégedettek/nagyon elégedettek a trimetazidinterápiával a betegek a V-GOOD-vizsgálatban?
A. 91,0%-ban.
B. 97,1%-ban.
C. 98,3%-ban.

A trimetazidin hatékonysága a kontrasztanyag által kiváltott nephropathia megelőzésében kontrasztanyagok koszorúér-beavatkozáson átesett betegeknél – Szisztematikus áttekintés és metaanalízis (PRISMA)

- Milyen arányban jelentkezhett kontrasztanyag-indukált nephropathia (CIN) kontrasztanyagok diagnosztikai beavatkozáson átesett betegeknél?
A. 1,6-2,3%-ban.
B. 2,0-3,8%-ban.
C. 2,2-5,3%-ban.
- Mennyivel csökkentette a trimetazidinkezelés a CIN kockázatát placebohoz képest a PRISMA metaanalízis eredményei szerint?
A. 15,4%-kal.
B. 33,3%-kal.
C. 62,5%-kal.
- Mennyi volt a CIN kombinált incidenciája a placebo csoportban a PRISMA metaanalízis eredményei szerint?
A. 6,4%.
B. 15,4%.
C. 33,3%.

Az ivabradin hatékonysága magas kockázatú szívelégtelenségben szenvedő betegeknél – A SHIFT-vizsgálat elemzése

7. Melyik volt követelmény az alábbiak közül ahhoz, hogy a betegeket magas kockázati profilba sorolják a SHIFT-vizsgálat most bemutatott elemzésében?

- A. SBP <110 Hgmm.
- B. RHR \geq 75 ütés/perc.
- C. LVEF \leq 25%.
- D. Mindegyik a fentiek közül.

8. Hogyan alakult az elsődleges végpont kockázatának a csökkenése az ivabradin hatására a magas kockázatú betegeknél, összehasonlítva az alacsony kockázatú betegekkal a SHIFT-vizsgálat most bemutatott elemzésében?

- A. Hasonló volt a két csoportban.
- B. A nagy kockázatú csoportban magasabb volt.
- C. A kis kockázatú csoportban magasabb volt.

9. Hogyan alakult az elsődleges végpont eseményrátája az ivabradin hatására a placebohoz képest a SHIFT-vizsgálat most bemutatott elemzésében?

- A. A magas kockázati profillal rendelkező betegeknél számszerűen alacsonyabb volt.
- B. Az alacsony kockázati profillal rendelkező betegeknél számszerűen alacsonyabb volt.
- C. Mindkét csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt.

10. Hogyan alakult a súlyos nemkívánatos hatások előfordulása az ivabradin mellett a placebohoz képest a SHIFT-vizsgálat most bemutatott elemzésében?

- A. A nagy kockázatú csoportban magasabb volt.
- B. A nemkívánatos hatások előfordulását nem elemezték kockázati csoportok szerint.
- C. Mind a magas, mind az alacsony kockázatú betegeknél alacsonyabb volt.

Az ivabradin hatékonysága és biztonságossága krónikus szívelégtelenségben szenvedő kínai betegeknél

11. Melyik szereket kell tartalmaznia az alábbiak közül a krónikus szívelégtelenség kezelésére javasolt terápiának? (Több válasz lehetséges.)

- A. A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert (RAAS) gátló szereket.
- B. β -blokkolókat.

- C. Mineralokortikoidreceptor-antagonistákat (MRA).
- D. Nátrium-glükóz-kotranszporter-2- (SGLT2-) inhibitorokat.

12. Mennyivel csökkent a nyugalmi szívfrekvencia az ivabradin hatására 1 hónap után a Zhou és munkatársai által végzett vizsgálatban?

- A. 8,3 ütés/perc.
- B. 12,9 ütés/perc.
- C. 16,1 ütés/perc.

13. Milyen arányban mutattak a betegek \geq 1 NYHA-osztályú javulást az első hónap után a Zhou és munkatársai által végzett vizsgálatban?

- A. 43,9%.
- B. 58,0%.
- C. 66,7%.

14. Mennyi volt az LVEF átlagos növekedésének mértéke a kiindulás és a 6. havi vizit között az ivabradincsoportban a Zhou és munkatársai által végzett vizsgálatban?

- A. 6%.
- B. 9%.
- C. 12%.

A vérnyomáscsökkentő éjszakai adagolása és az indapamidhasználat előnyeinek bemutatása a magas vérnyomás kezelésében

15. Mennyivel csökken az artériás vérnyomás alvás közben?

- A. 5-10%-kal.
- B. 10-20%-kal.
- C. 20-30%-kal.

16. Mennyivel csökkent átlagosan az éjszakai vérnyomáscsökkentést is kapó betegek szisztolés/diasztolés vérnyomása a Newsome és munkatársai által végzett vizsgálatban?

- A. 11,4/4,5 Hgmm-rel.
- B. 17,5/6,9 Hgmm-rel.
- C. 24,4/8,4 Hgmm-rel.

17. Melyik csökkent szignifikánsan jobban az éjszakai vérnyomáscsökkentést is kapó betegeknél, összehasonlítva azokkal, akik csak reggel szedtek vérnyomáscsökkentőt a Newsome és munkatársai által végzett vizsgálatban?

- A. A szisztolés vérnyomás.
- B. A diasztolés vérnyomás.
- C. Mindkettő.

Valós bizonyítékok a 60 mg MR gliklazid hatékonyságáról és biztonságosságáról éhezés közben II-es típusú cukorbetegségben szenvedő bangladesi betegeknél – A globális DIA-RAMADAN-vizsgálat részelemzése

18. Melyik nem volt az alábbiak közül a DIA-RAMADAN-vizsgálat beválasztási kritériuma?

- A. A gliklazidalapú antidiabetikus kezelés.
- B. A nappali böjt tartása a ramadán alatt.
- C. Az inzulinterápia.

19. Melyik volt a DIA-RAMADAN bangladesi alvizsgálatának elsődleges végpontja?

- A. Azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknél legalább egy tünetes hypoglykaemiás esemény fordult elő a ramadán alatt.
- B. Az éhomi vércukorszint változása a ramadán végére.
- C. A HbA_{1c} változása a ramadán végére.

20. Milyen arányban tartoztak a betegek a DIA-RAMADAN bangladesi alvizsgálatában a hypoglykaemia szempontjából magas kockázatú csoportba?

- A. 18,4%-ban.
- B. 41,3%-ban.
- C. 81,6%-ban.

21. Milyen arányban fordult elő tünetes hypoglykaemia a DIA-RAMADAN bangladesi alvizsgálatában az MR gliklazid alapú antidiabetikus terápia mellett?

- A. 1%-ban.
- B. 2%-ban.
- C. 4%-ban.

Az MR gliklazid és linagliptin kombináció klinikai hatékonysága és biztonságossága a glimepiridről átváltott, 2-es típusú diabetes mellitusban és krónikus vesebetegségben szenvedő betegek kezelésében –

A valós klinikai gyakorlatban végzett, retrospektív, megfigyelési vizsgálat

22. Milyen terápiáról állították át a betegeket MR gliklazidra a *Bhattacharyya és munkatársai* által végzett vizsgálatban?

- A. Glibenclamidterápiáról.
- B. Glimepiridterápiáról.
- C. Linagliptinterápiáról.

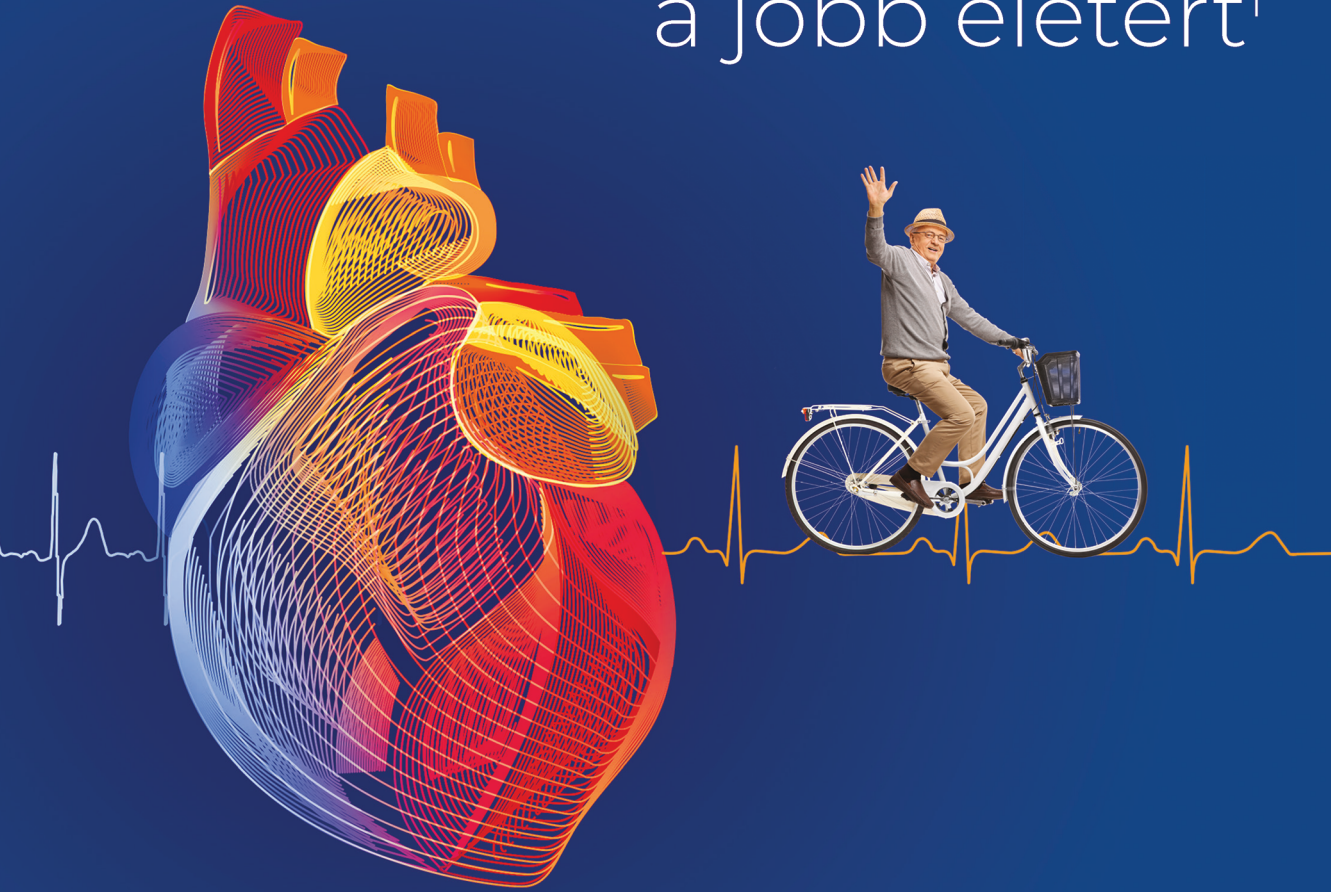
23. Mennyivel csökkent átlagosan a betegek HbA_{1c}-értéke az MR gliklazid terápiára átállított betegeknél a *Bhattacharyya és munkatársai* által végzett vizsgálatban?

- A. 0,43%-kal.
- B. 0,53%-kal.
- C. 0,63%-kal.

24. Mennyivel csökkent átlagosan a hypoglykaemia kockázata az MR gliklazid terápiára átállított betegeknél a *Bhattacharyya és munkatársai* által végzett vizsgálatban?

- A. 22,25%-kal.
- B. 26,25%-kal.
- C. 33,25%-kal.

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)	Térítési 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/IVABR/2/AN/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.



DIAPREL[®] MR60

gliklazid 60 mg módosított hatóanyagleadású tabletta

SERVIER
moved by you

GENERÁCIÓKON ÁTÍVELŐ HATÉKONYSÁG

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, Peiyong Zheng1, Zhuoru Liang2, Jingmei Xie2, Jie Jiang2, Bing Situ1 Affiliations expand PMID: 30148851 PMCID: PMC6110472 DOI: 10.1371/journal.pone.0202563

Gyógyszernév	Kiszerezés	Közfinanszírozás alapjúl elfogadott ár bruttó (2024.05.01 -től)	Támogatás típusa (2024.05.01 -től)	Támogatás összege (2024.05.01 -től)	Térítési díj bruttó (2024.05.01 -től)
Diaprel MR 60 mg módosított hatóanyagleadású tabletta	30x	1 321 Ft	HFIX (55%)	611 Ft	710 Ft



Az árváltozások tekintetében kérjük, ellenőrizze a http://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalok/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurd_o_tamogat/as/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/pupha/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 jelezze a DrugSafety-Hungary@servier.com e-mail címen, minőségi probléma és orvosszakmai kérdés esetén keressen minket a minossegikifogas@servier.com e-mail címen.

