

Kardiológia: RELAX-AHF

(Serelaxin in acute heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction: results from the RELAX-AHF trial)

A keringési elégtelenség miatt kezelésre szoruló betegek mintegy felének nem csökken jelentősen a bal kamrai ejekciós frakciója. A serelaxin – rekombináns humán relaxin – az eddig használt vazodilatátorokkal és inotrop szerekkel szemben alkalmasnak tűnik a megtartott bal kamrai ejekciós frakció mellett kifejlődő heveny szívelégtelenség célzottabb kezelésére, a nemrég lezárult RELAX-AHF tanulmány pozitív eredményeit azonban további bizonyítékokkal kell kiegészíteni.

Előzmények

A légzés alapvetően különbözik minden más vitális funkciótól, mert nemcsak az agyban lévő automatikus központok szabályozzák, hanem olyan tudatos, agykéregműködéssel kapcsolatos funkciók is, amelyeket tudatlag érzünk, módosítunk, értékelünk. A nehézlégzés a szívelégtelenség legjellemzőbb és legfontosabb tünete, melynek mértékét, jellegét igen hamar érezzük, és ez igen gyötrő tapasztalat. A keringési elégtelenség okozta fulladás különbözik a tüdőbetegségek okozta panasztól, és általában sokkalta gyötrelmesebb, mint az egyéb eredetű diszpnóé.¹

A nehézlégzés kórélettana igen összetett, és egyelőre nem világosan magyarázható. Mechanizmusában hemodinamikai, pulmonális, muszkuláris és központi idegrendszeri tényezők egyaránt szerepet játszanak. A legjobban leegyszerűsített magyarázat szerint a szívelégtelenséggel járó fulladás az emelkedett pulmonális intrakapilláris nyomás következménye, melyhez az intrapulmonális víz felszaporodása társul.²

A nehézlégzés tudományos értékeléséhez különböző mértékegységeket használunk: vizuális analóg skálát és a Likert-skálát.³ Krónikus, stabil keringési elégtelenségben az utóbbi mód-

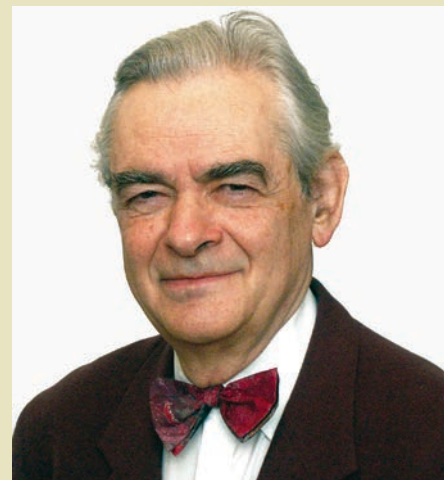
szer öt lépcsője alapján a mortalitás megközelítőleg megjósolható.

Akut keringési elégtelenségben a nehézlégzés csökkentése a terápia alapvető célja. Ezt az eredményt hosszú ideje furosemid és gyors hatású nitrát készítmények alkalmazásával igyekeztünk elérni.⁴ E szerek adásával csökkenteni lehetett a tüdőpangás mértékét, illetve mérsékelni az emelkedett bal kamrai telődési nyomást és ezzel az intrakapilláris nyomást is.

A javuláshoz az is hozzátartozik, hogy a legtöbb esetben a tünetek akár percekben, de legalábbis órákon belül javulnak, mert a telődési nyomás csökkenésével párhuzamosan mérséklődik a fulladás. Ugyanakkor a pangás és a nehézlégzés csökkenése nem mindig párhuzamos. Ez kiváltképp nitrátok adása esetén fordul elő.

A szívelégtelenség akut formája mind gyakoribb, mert ez a korosodó emberekre jellemző kórkép: a 65 évesnél idősebbek hospitalizációjának legtöbbször ez az oka. A hemodinamikai háttér magyarázata kiváltképp nehéz azokban az esetekben, amikor a heveny dekompenzáció nem jár együtt csökkent perctérfogattal.⁵

Egy új gyógyszer, a serelaxin (RLX030, Novartis) természetes formában is létező peptid, a humán rela-



Dr. Matos Lajos

Kardiológus, Szent János Kórház,
Kardiológiai Járóbeteg-rendelés, Budapest

xin rekombináns vegyülete a megtartott bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) mellett kifejlődő heveny szívelégtelenség kezelésére tűnt alkalmasnak. Az eddig használt vazodilatátorokkal és inotrop szerekkel szemben a serelaxin több irányú, indirekt hatása reménykeltő a megtartott ejekciós frakcióval járó akut szívelégtelenség kezelése szempontjából.⁶

A vizsgálat célja

A RELAX-AHF tanulmány célja az volt, hogy meghatározza, milyen mértékben csökkenti a serelaxin-kezelés a heveny szívelégtelenségben szenvedő betegek nehézlégzését a bal kamrai ejekciós frakciótól függően. A keringési elégtelenség következtében kezelésre szoruló betegek mintegy felének nem csökkent mérhetően az ejekciós frakciója, és ez a szám a népesség öregedésével arányosan válik mind nagyobbá. Ezt a beteg-

1. ábra. A kardiovaszkuláris halálozás vagy a kardiális/renális hospitalizáció Kaplan–Meier-görbéi a 60. napon, a bal kamrai ejekciós frakciótól függően.

LVEF: bal kamrai ejekciós frakció, HR: relatív házárd

csoportot az eddigi terápiával nem sikerült célzottan megközelíteni.

A vizsgálatot ismertető dolgozat az első mondatától kezdve mindvégig a betűszót használja (Heart Failure preserved Ejection Fraction – HFpEF, illetve Heart Failure reduced Ejection Fraction – HFrEF), ezért az igen sűrűn előforduló kifejezést szabadjon „megmagyarítani”: szívelégtelenség megtartott ejekciós frakcióval – SZE_mEF, illetve szívelégtelenség csökkent ejekciós frakcióval – SZE_cEF).

A vizsgálat jellemzői, tartama, alanyai

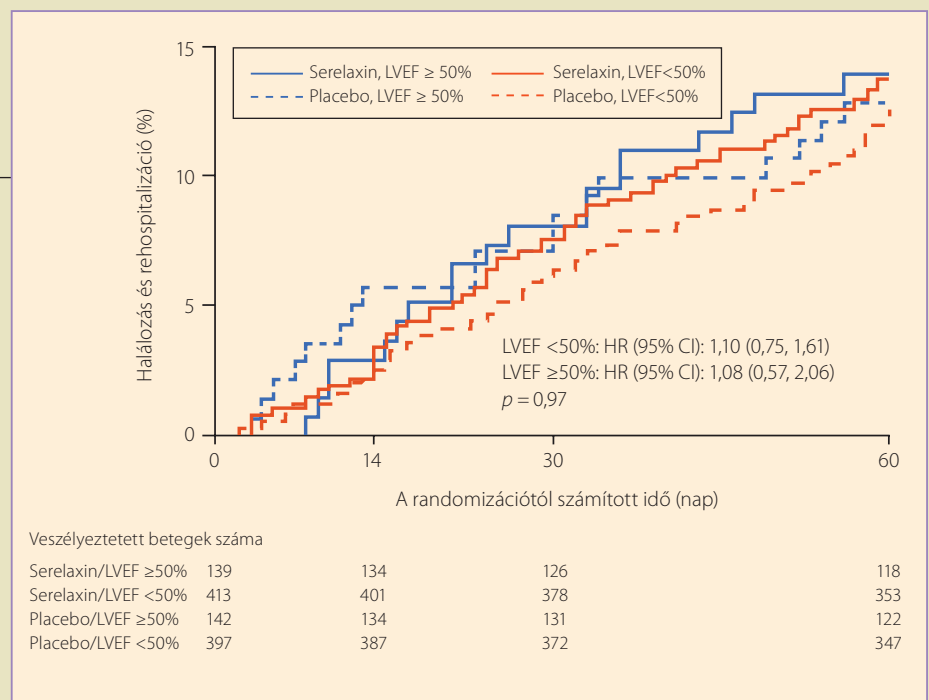
A nemzetközi, kettős vak, placeboval kontrollált vizsgálatban kiegészítő végpont volt a mortalitás szempontjából a 180. nap.

A vizsgálatban akut szívelégtelenség miatt hospitalizált betegek vettek részt. Összesen 1161 szívbeteget randomizáltak, 581 fő került a serelaxin-csoportba, 580 fő a placebo-csoportba.

Az SZE_mEF csoportba (50%-nál magasabb LVEF) a betegek 26%-a tartozott. Valamennyi beteg diszpnóét tapasztalt, a tüdőrontgen pangásos tüdőmezőt mutatott, magas értékű volt az agyi nátriuretikus peptid (BNP), illetve a BNP N-terminális prohormonja, enyhe-mérsékelt veseelégtelenséget észleltek, a szisztolés vérnyomás pedig magasabb volt 125 Hgmm-nél.

Kezelés, klinikai és eszközös vizsgálatok

A kórházi felvételt követő 16 órán belül a serelaxin-kezelésre randomizált betegek napi 30 µg/ttkg aktív szert



kaptak intravénás infúzió formájában 48 órán keresztül, a másik csoport pedig megfelelő placebót.

Az ejekciós frakció legutóbbi mérését rögzítették, és azt vették figyelembe. A diszpnóé mértékét az 5. napon vizuális analóg skálával határozták meg, a javulást a 6., 12. és 24. órában mérték a Likert-skála használatával.

Másodlagos végpontként a 180 napon belüli kardiovaszkuláris halálozást, illetve a szív- vagy veseelégtelenség miatt 60 napon belül történt rehospitalizációt értékelték. A keringési elégtelenség vagy szervi romlás jeleként rendszeresen végeztek nagy érzékenységgű troponin-meghatározást, mérték az agyi nátriuretikus peptid N-terminális propeptid (NT-proBNP), a cisztatin C, az alanin-aminotranszferáz (ALT) és az aszpartát-aminotranszferáz (AST) szintjét.

Eredmények

A serelaxin a nehézlégzést hasonló mértékben csökkentette az SZE_mEF és az SZE_cEF csoportban a vizuális analóg skálán nyert adatokhoz illesztett gör-

bék alatti terület (VAS-AUC) alapján az 5. kezelési napig. A változás középértéke 461 vs. 397 mm×óra, ($p=0,87$), de eltérő lehetett a hatás a mérsékelt vagy kifejezett nehézlégzésbeli javulásban a Likert-skála szerint a 6., 12. és 24. órában – esélyhányados a kedvező reakció szempontjából: 1,70 vs. 0,85, $p=0,030$. Ami a rövidebb vagy hosszabb ideig tartó hatást illeti, a serelaxin hasonló effektust fejtett ki az SZE_mEF és az SZE_cEF betegcsoport tagjain a 60. napon észlelt kardiovaszkuláris halálozást vagy hospitalizációt illetően (relatív házárd: 1,08 vs. 1,10, $p=0,97$): 1. ábra. Nem volt értékelhető különbség a két csoport között a 180. napon sem a kardiovaszkuláris mortalitásban, sem az össz-mortalitásban. Hasonló biztonságossági adatokat és biomarker- (troponin T, cisztatin-C, ALT, AST) változásokat találtak a két csoportban.

A klinikus megjegyzései

Akut szívelégtelenségben, ha az SZE_mEF és az SZE_cEF betegek állapotának változását hasonlították össze,

a serelaxin azonos mértékben bizonyult jól tolerált és hatásos kezelésnek a nehézlégzés csökkentésében, és hasonló hatása volt egyéb változókat illetően is, beleértve a túlélés javulását. A készítmény a 180-napos kardiovaszkuláris és összmortalitást szignifikánsan, 37%-kal csökkentette, ugyanakkor jól tolerálhatónak bizonyult. Ezek az eredmények az FDA illetékes bizottsága számára nem bizonyultak meggyőzőnek, és a serelaxin forgalomba hozatalát egyelőre 11-0 arányban elutasították. A Novartis képviselői viszont úgy nyilatkoztak, hogy folytatják a készítmény fejlesztését és vizsgálatát. Ennek megfe-

leően dolgoznak két III. fázisú RELAX-AHF tanulmány (NCT01870778, illetve NCT02007720) előkészítésén. Az egyik vizsgálatba 6300 betegnél is több résztvevőt várnak, közülük mintegy 1000 beteget az Egyesült Államokban. Várhatóan mindkét tanulmány 2016-ban szolgáltató értékelhető adatokat.

Levelezési cím: lmatos@t-online.hu

Az ismertetés a következő közlemény alapján készült:

• Filippatos G, Teerlink JR, Farmakis D, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Greenberg BH, Hua T, Ponikowski P, Severin T, Unemori E, Voors AA, Metra M: Serelaxin in acute heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction: results from the RELAX-AHF trial. Eur Heart J 2014;35:1041–1050

Csatlakozó irodalom:

1. Manning HL. Pathophysiology of dyspnea. N Engl J Med 1995;333:1547–1553
2. Ware LB, Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. N Engl J Med 2005;353:2788–2796
3. Swedberg K. Relaxing from dyspnea. Eur Heart J 2014;35:1017–1018
4. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2012;14:803–869. Hibaigazítás: Eur J Heart Fail 2013;15:361–362
5. Karlócai K. Az akut szívelégtelenség felismerése és kezelése. LAM 2007;17:488–492
6. Teichman SL, Unemori E, Dschietzig T, et al. Relaxin, a pleiotropic vasodilator for the treatment of heart failure. Heart Fail Rev 2009;14:321–329

KLINIKAI NEUROIMMUNOLÓGIA

CSÉPÁNY TÜNDE és ILLÉS ZSOLT
2. átdolgozott és bővített kiadás

MEDICAL TRIBUNE SCIENTIFIC HUNGARY

KLINIKAI NEUROIMMUNOLÓGIA

A könyv a 2005-ben megjelent „Klinikai neuroimmunológia” második, átdolgozott, színes kiadása. Az első kiadása óta a klinikai neuroimmunológia soha nem látott, 10 év alatti rohamos fejlődése szükségessé tette a korábbi ismeretek kiegészítését, az új információk ismertetését. A szerzők az első kiadás összes fejezetét alapjaiban átdolgozták. A közel 450 oldalas, színes kiadásban részletes ismertetésre kerülnek az új sclerosis multiplex terápiák: az első biológiai terápia bevezetése óta (2004) a sclerosis multiplex kezelési stratégiája lényegesen változott, az új, részben orális kezelési lehetőségek a betegségről alkotott képet is alapvetően átforgalmazzák. A könyv kiegészül egy új, neuromyelitis optica (NMO, Devic-betegség) fejezettel, a congenitalis myasthenia szindrómák és az újonnan leírt ellenanyag-mediált encephalitis szindrómák ismertetésével is. Hasonlóan az első kiadáshoz, a könyv részletesen tárgyalja az egyes kórképek patomechanizmusát, genetikáját, valamint klinikumát. A betegségek egységes immunológiai és klinikai megközelítése, közel 100 táblázat és ábra, valamint összefoglaló diagnosztikai és terápiás algoritmusok segítik a könnyebb tájékozódást. A könyvet ajánljuk mindazoknak, akik a neuroimmunológiai kórképekkel kapcsolatban igénylik a legújabb ismereteket: a neurológusokon kívül az egyéb orvosi szakmák képviselőinek, gyógyszerészeknek, és a neuroimmunológiai kórképekkel foglalkozó kutatóknak is.

Keménykötés, terjedelem: 436 oldal

Ára: 11 000 Ft • Kapható: books.medicalonline.hu