

Válasz Dr. Borbola József Professor Úr MTA doktori értekezéséről adott opponensi véleményére

Mindenekelőtt hálásan köszönöm Dr. Borbola József Professor Úrnak az igen alapos, részletes, számos gondolatébresztő kérdést, megjegyzést tartalmazó bírálatát és eddigi munkásságomról alkotott elismerő véleményét.

Az értekezés szerkesztésével kapcsolatos megjegyzései közül egyetértek azzal, hogy helyesebb lett volna a Betegek és módszerek alcím helyett Betegek, állatkísérletek és módszerek alcímet használni.

Tekintettel arra, hogy értekezésem tárgya nem egyetlen téma sok oldalról történő részletes vizsgálata, hanem több egymással nem szorosan, csak szélesebb fogalomkörökben, - mint ritmuszavarok, szívelégtelenség -, összefüggő téma tárgyalása, ezért tanulmányozása az olvasónak, bírálónak nem könnyű feladat. Én azért választottam az alkalmazott szerkesztési módot, amelynek során a szokásos Bevezetés, előzmények, Célkitűzések, Betegek és módszerek, Eredmények, Megbeszélés, Következtetések, új megállapítások, Eredményeink jövőbeli hasznosíthatósága alfejezetekben külön tárgyaltam az egyes témákat, mert számos más, korábban elkészült MTA doktori értekezést megtekintve, úgy láttam, hogy ez a bevett gyakorlat. Elképzelhető, hogy, ha az egyes témákat külön-külön az elejétől a végéig folyamatosan tárgyalom, ahogyan az opponens felveti, talán gördülékenyebben tanulmányozható lenne az értekezés.

Válaszok az amidaron toxicitással kapcsolatos további vizsgálataink folytatása témával kapcsolatos kérdésekre, megjegyzésekre

Az opponens felvetései a patkányokon és kutyákon végzett állatkísérletekben alkalmazott amidaron (AM) dózisokkal kapcsolatban elgondolkodtatóak, az első pillanatban teljesen jogosaknak tűnnek. Az opponens felveti, hogy az állatkísérleteinkben alkalmazott AM dózisok emberre 1:1-ben átszámolva igen magasak, valamint azt is, hogy a rövid tartamú (a patkány kísérletekben 2, 3, 4 hétig, a kutya kísérletben 8 hétig adtunk AM kezelést) AM kezelést alkalmazó állatkísérleteinkkel modellezhető-e hitelesen a nemritkán csak 1-2 éves humán kezelés során tapasztalt toxikus mellékhatások kialakulása. Ha nagyon röviden szeretnék válaszolni az opponens felvetéseire, azt mondhatnám, hogy a kísérletek

megtervezése során számos hasonló témájú közleményt elolvastunk, és a patkány tüdő toxicitás modellekben, illetve a kutya arrhythmia, hirtelen halál modellekben, pharmacokinetikai vizsgálatokban alkalmazott bevált AM dózisokat alkalmaztuk. A jogosnak tűnő felvetéseknek alaposabban utánanézve azonban azt válaszolhatom, hogy, mivel az AM pharmacokinetikája egészen más patkányban, kutyában és emberben, ezért az egyik speciesben alkalmazott dózisok nem számolhatóak át 1:1-ben a másik speciesre, így az emberben alkalmazott adagra sem. Patkányokban az AM plazmafelezési ideje 8,5 óra (1), kutyákban 3,2 nap (2), emberben sokkal hosszabb, átlagosan 52-53 nap körül van, de 16-108 napig terjedhet (3-6). Azt is megfigyelték, hogy ahhoz, hogy az emberben therápiásnak tartott 1-2,5 mg/l plasma AM koncentrációt (3, 7) kutyákban elérjék, 4-szer akkora oralis AM dózist kellett adni mint emberben (2), patkányokban pedig ahhoz, hogy az emberi 400-800 mg/nap AM dózis adásakor talált minimális AM koncentrációt (trough blood level) elérjék, az 1. héten 2X50-100 mg/kg/nap telítő, majd további 3 héten keresztül 2X25-50 mg/kg/nap fenntartó AM dózist kellett adni (8). Tehát mindezek alapján az általunk alkalmazott AM adagok nem tekinthetők túlzottan nagyoknak.

Másrészt egy gyógyszer toxicitás állatmodellnél az a cél, hogy lehetőleg ne túl hosszú kezelési idő alatt biztosan létrehozzuk az adott gyógyszer toxicitására jellemző elváltozásokat, ezért sokszor valamivel nagyobb gyógyszer dózist alkalmazunk, rövidebb ideig. Olyan állatkísérletes gyógyszer toxicitás modell a gyakorlatban nehezen használható, amelynél 1-2 évig kell adni a gyógyszert, és akkor sem biztos, hogy kialakul a toxikus hatása, tehát ebben az értelemben nem létezik olyan állatkísérletes modell, amelyben az AM toxicitás időbeli kialakulása nagyon hasonló lenne az emberben tapasztalható klinikai AM toxicitáshoz, de abból, hogy mindkét esetben hasonló szövettani, biokémiai eltérések alakulnak ki, lehet következtetni arra, hogy az állatkísérletes modell mennyire hitelesen tükrözi a klinikai AM toxicitás képét.

Az E-vitamin patkánykísérleteinkben alkalmazott dózisát is hasonló témájú közlemények tanulmányozása után állapítottuk meg, arra már nem emlékszem pontosan, hogy akkor mely közlemények voltak ezek, de az irodalomban utánanézve számos olyan közleményt találtam, ahol hasonló vagy nagyobb dózisban alkalmazták az E-vitamint patkányokban mint mi (9-15). Valószínűleg az E-vitamin metabolismusban, pharmacokinetikában is vannak jelentős különbségek a patkányok és emberek között, ezért az E-vitamin vonatkozásában sem lehet átszámolni a patkányokban alkalmazott dózist 1:1-ben az emberben alkalmazott dózissra, de mivel az E-vitamin metabolismusa, pharmacokinetikája

rendkívül bonyolult, ezért igen hosszas keresés után sem találtam egyértelműen jól összehasonlítható adatokat, amelyek jól tükrözik az ember és patkány közötti különbségeket.

A Y-alakú pitvari incisio pitvari flutter kutya modellen valóban meglepő volt, hogy az AM+silymarin (S) kezelés csökkentette a tartós (>30 perces) pitvari flutter indukálhatóságát, míg az AM kezelés nem csökkentette, úgy, hogy a S kezelésnek önmagában nem volt szignifikáns electrophysiológiai illetve antiarrhythmias hatása. Vizsgálataink alapján ennek magyarázata az volt, hogy ugyan mind az AM, mind az AM+S kezelés megnyújtotta az Y incisio előtti és utáni jobb pitvari effektív refrakter periódust (RA-ERP) is kb. egyforma mértékben a kontrollhoz képest, és az RA-ERP nem különbözött sem az Y incisio előtt sem után az AM és az AM+S csoportokban, az AM kezelés lényegesen jobban megnyújtotta az Y incisio utáni átlagos pitvari flutter ciklushosszt (AFCL_m) az Y incisio előtti előttihez képest, mint az AM+S kezelés. Ezáltal, mivel az AFCL_m-et a pitvari vezetési sebesség csökkentése révén az AM kezelés jobban megnyújtotta mint az RA-ERP-t, az Y incisio után a reentry pálya ingerelhetőségi részét semmiképpen sem csökkentette, hanem inkább növelte, az AM+S kezelés viszont az RA-ERP-t kissé jobban megnyújtotta mint az AFCL_m-et, valószínűleg ismeretlen mechanizmussal gátolva az AM pitvari vezetést rontó hatását, ezáltal a reentry pálya ingerelhetőségi részét csökkentette, sőt be is zárta, mivel az Y incisio utáni RA-ERP kissé hosszabb lett mint az AFCL_m az AM+S csoportban (155±13 ms vs. 154±19 ms).

Az opponens által leírt Legalon+AM kerülendő együttadásra vonatkozó figyelmeztetést a 2019/2 Pharmindex Zsebkönyvben nem találtam, csak a Legalonnál találtam olyan figyelmeztetést, hogy kölcsönhatásba léphet AM-nal. Ennek a figyelmeztetésnek az lehet az alapja, hogy a silymarin a citokróm P-450 rendszerre (CYP) hatva befolyásolhatja az AM metabolismusát, ugyanis a CYP3A4 és a CYP2C8 inhibitorai gátolhatják az AM metabolismusát. Egy közlemény (16) szerint a silybin, a dehydrosilybin, a silydianin és a silychristin, amelyek a Silybum marianum (Máriatövis) extractum fő komponensének, a silymarinnak, alkotórészei, mindegyike dózis-dependens CYP3A4 gátlást mutatott, tehát ezáltal a silymarin gátolhatja az AM metabolismusát, fokozhatja a plasma, szöveti AM szinteket. Ugyanakkor más szerzők (17) szerint a silymarin terápiás dózisban nem gyakorolt se szignifikáns gátló, se stimulátor hatást a CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 és CYP3A4 aktivitásokra. Ismét más szerzők (18) szerint a silymarin a CYP2C9 által metabolizált gyógyszerek (pl. warfarin, phenytoin, diazepam) plasma koncentrációit csökkentheti, tehát a CYP2C9 aktivitását stimulálja. Mindezek alapján a silymarin citokróm P-450-re vonatkozó hatásával kapcsolatban részben ellentmondó adatok vannak, de lehetséges, hogy ily módon

befolyásolhatja az AM metabolismusát, azonban e lehetséges kölcsönhatás figyelembe vételével az AM és a Legalon adhatóak együtt.

Az opponens kérdezi, hogy végeztünk-e az állatkísérletekben tájékozódó AM vérszint vizsgálatokat. A kutya pitvari flutter vizsgálatban mértünk plasma és szöveti AM, desethylamiodaron szinteket, a patkányokon végzett silymarin és E-vitamin AM által indukált lysosomal phospholipoidosisra gyakorolt hatását vizsgáló kísérletünkben máj AM és desethylamiodaron koncentrációkat mértünk. A kutya pitvari flutter modellben mért plasma AM szintek ($0,933 \pm 0,72$ $\mu\text{g/ml}$) megfeleltek az emberben krónikus napi 200 mg AM orális szedése mellett mért plasma AM koncentrációknak (6), illetve a terápiásnak tartott plasma AM koncentráció (1-2,5 $\mu\text{g/ml}$) (7) alsó határának, ami további megerősítése annak, hogy megfelelő AM dózist alkalmaztunk a kutya kísérletben.

A további AM mellékhatások antioxidánsokkal történő esetleges klinikai befolyásolására vonatkozó kérdésekre [hogyan az antioxidáns típusától (E-vitamin, silymarin) függően melyik AM mellékhatás kivédésében játszhatnak az egyes antioxidánsok dominánsabb szerepet, hogy lehet-e az antioxidáns tartalmú vörös bornak is protektív szerepe, hogy az AM adás kezdetétől vagy csak a mellékhatás észlelésétől adott antioxidáns csökkentheti a toxikus AM mellékhatásokat, hogy melyik antioxidáns lehet a leghatékonyabb az egyes AM mellékhatásokra] vizsgálati eredmények hiányában érdemi választ nem tudok adni, találgatásokba pedig nem szeretnék bocsátkozni, az opponenssel egyetértve csak azt tudom megállapítani, hogy ezek a klinikai kérdések továbbra is válaszra várnak. Bár szeretnénk volna humán vizsgálatban is igazolni az antioxidánsok AM toxicitás elleni védőhatását, ez főként szervezési okok, az akkor krónikusan AM-t szedő betegek viszonylag kis száma és compliance problémák miatt lényegében nem sikerült. Csak egy kis előkísérletet tudtunk végezni, amit a kandidátusi értekezésemben írtam le, amelynek során 21 krónikusan AM-t szedő beteg vérmintáiból végeztünk néhány oxidatív stressz illetve antioxidáns védelem jelenlétére utaló biokémiai vizsgálatot. Az antioxidánsok AM toxicitással szembeni védőhatását igazolni próbáló humán vizsgálat elvégzéséről nem mondtam le, a jövőben, ha adódik rá lehetőség, még szeretném elvégezni, úgy, hogy mind az E-vitamin mind a silymarin AM-nal történő együttadását vizsgálnám (az AM adás kezdetétől adnám az antioxidánsokat).

Válaszok a pitvarfibrillatio és kamrai tachycardia therápiájának új lehetőségei és a pitvarfibrillatio pathomechanismusának egyes kérdései témákkal kapcsolatos kérdésekre, megjegyzésekre

Az értekezés IP adott ibutilid gyors pitvari pacelés által indukált tartós pitvarfibrillatióra gyakorolt hatásáról szóló alfejezetével kapcsolatosan az opponens megjegyzi, hogy lehet, hogy másik, más típusú állatkísérletes pitvarfibrillatio modellen az IP adott ibutilid hatékony lenne. Erre én is utaltam a Megbeszélésben, nevezetesen, hogy vizsgálatunk után más szerzők (MTA doktori értekezés 216-225 Ref.) által végzett vizsgálatok egyértelműen igazolták, hogy a III-as osztályú antiarrhythmias szerek, mint amilyen az ibutilid is, nem hatékonyak a gyors pitvari aktiváció következtében remodelingen átesett pitvarban sem humán, sem állatkísérletes (gyors pitvari paceléssel vagy vagus tónus fokozással kiváltott pitvarfibrillatio modellek) vizsgálatokban, viszont hatékonyak a krónikus szívelégtelenség által kiváltott pitvarfibrillatio kutya modelljében. Ennek a megfigyelésnek a valószínű részletesebb magyarázatát is ismertettem a Megbeszélésben (5.2.3. alfejezet), amit itt nem ismétel meg.

Az opponens a thoracalis gerincevelő stimulálással (SCS) kapcsolatban utal a korábbi az SCS kedvező hatásáról közölt meggyőző, ígéretes eredmények alapján nagy érdeklődéssel várt DEFEAT-HF vizsgálat csalódást keltő eredményeire, amelyeket a Megbeszélés erre vonatkozó részében (5.2.4. alfejezet) én is említettem. Biztosan nem tudjuk, hogy mi a magyarázata a szívelégtelen betegekben (HFREF-ben) eddig thoracalis SCS alkalmazásával végzett két vizsgálat, az SCS HEART vizsgálat és a DEFEAT-HF vizsgálat egymásnak ellentmondó kedvező illetve kedvezőtlen eredményeinek. Azt feltételezik, hogy az ellentmondó eredményeket magyarázhatja az, hogy az SCS HEART vizsgálatban napi 24 órán át, míg a DEFEAT-HF vizsgálatban csak napi 12 órán át alkalmazták a thoracalis SCS-t, valamint az, hogy az SCS HEART vizsgálatban az SCS-t T1-T3 szinten, míg a DEFEAT-HF vizsgálatban T2-T4 szinten végezték (19, 20). Korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy a T4 szinten végzett SCS-nek antiarrhythmias hatása, míg a T1 szinten SCS-nek vagus tónust fokozó hatása van (20), az utóbbi megfigyelést a mi vizsgálatunk is igazolta. Ahogy a Bevezetés, előzmények részben (1.2. alfejezet) említettem a T1-T5 pozícióban végzett SCS, amely valószínűleg kiegyenlített autonóm idegrendszeri modulációt (mind parasympathicus mind sympathicus stimulációt) eredményezett, a gyors pitvari paceléssel indukált pitvarfibrillatio előfordulását illetve indukálhatóságát is csökkentette kutyákban (MTA doktori értekezés 31. Ref.).

Válaszok a széles QRS tachycardiák differenciál diagnózisára kifejlesztett EKG kritériumok témával kapcsolatos kérdésekre, megjegyzésekre

A való életet tükröző vizsgálatunkban, amikor 7 különböző tapasztalattal és szakképesítéssel rendelkező (4 tapasztaltabb, 3 kevésbé tapasztalt) vizsgáló elemezte a széles QRS tachycardia (WCT) EKG-kat, az új aVR algoritmus átlagos teszt pontossága, sensitivitása és negatív prediktív értéke (NPV) a 7 vizsgáló együttes eredményei alapján jobb volt, a specificitása, pozitív prediktív értéke (PPV) rosszabb volt mint a Pava kritériuméi. A 4 tapasztaltabb vizsgáló esetében az új aVR algoritmus teszt pontossága, sensitivitása, NPV-je jobb, specificitása rosszabb volt a Pava kritérium megfelelő paramétereinél, PPV-je nem különbözött a Pava kritériumétól. A 3 kevésbé tapasztalt vizsgáló esetén a teszt pontosságban, PPV-ben, NPV-ben nem volt szignifikáns különbség az új aVR algoritmus és a Pava kritérium között, az új aVR algoritmus sensitivitása jobb, specificitása rosszabb volt mint a Pava kritériuméi. A 7 vizsgáló értékelése alapján az új aVR algoritmus által adott helytelen diagnózisok 65,7%-ában az SVT-t helytelenül VT-nek diagnosztizálták, a Pava kritériummal adott helytelen diagnózisok 72,5%-ában viszont a VT-t SVT-nek diagnosztizálták, amely utóbbi a sokkal veszélyesebb diagnosztikus tévedés. A fenti eredményeink alapján azt a következtetést lehetett levonni, hogy a tapasztaltabb kollégáknak, vagy a kevésbé tapasztalt kollégáknak, ha van módjuk tapasztaltabb kollégával konzultálni, az új aVR algoritmus használata inkább ajánlott, ha a kevésbé tapasztalt kollégáknak nincs módjuk ügyletben tapasztaltabb kollégával konzultálni, akkor a Pava kritérium használata ajánlott, mivel a kevésbé tapasztalt kollégák esetében diagnosztikus értéke nem különbözött az új aVR algoritmusétól, és valamivel egyszerűbb az egyébként szintén egyszerű új aVR algoritmusnál, tekintettel arra, hogy csak 1 kritériumból áll. Az opponens kérdésére, hogy ez azt jelenti-e, hogy akkor ne is használják a kevésbé tapasztalt kollégák ügyletben az új aVR algoritmust, mert általában nincs lehetőségük tapasztaltabb kollégákkal konzultálni, azt tudom válaszolni, hogy, mivel olyan esetben, amikor van lehetőség az EKG kritériumok alkalmazására általában stabil, vagy relatíve stabil haemodinamikai állapottal járó, jól tolerálható WCT-ről van szó, bár lehet a Pava kritériumot egyedül is alkalmazni, de érdemes a Pava kritérium mellett a kb. 2-3 percet igénybe vevő új aVR algoritmust is alkalmazni, mert, ha egyező diagnózist adnak, az jelentősen növeli annak az esélyét, hogy a diagnózis helyes. Egyébként pedig a WCT-k mechanizmusának tisztázása, amiben az EKG-nak döntő szerepe van, nem is annyira az akut ellátásuk szempontjából fontos, sokkal inkább a későbbi kezelés,

kivizsgálás, prognózis szempontjából. A WCT-t a mechanizmusának ismerete nélkül is kezelhetjük elektromos cardioversioval vagy iv. procainamiddal, amelyek SVT és VT mechanizmusú WCT esetén is hatásosak. Az acut ellátás után pedig, amikor a további kivizsgálást, kezelést kell megtervezni, már mindig van lehetőség tapasztaltabb kollégával konzultálni, ezért ilyenkor az új aVR algoritmus használata mindenképpen ajánlott.

Az első új algoritmus vizsgálata során elemzett WCT-k 1/3-a [151/143(33%)] olyan betegekben alakult ki, akiket antiarrhythmias szerrel kezeltek. Az antiarrhythmias szert szedő betegekben az első új algoritmus sensitivitása, NPV-je szignifikánsan jobb volt mint a Brugada algoritmusé, a teszt pontosságban, specificitásban, PPV-ben nem volt különbség, tehát az antiarrhythmias kezelés nem befolyásolta hátrányosan az első új algoritmus diagnosztikus értékét a Brugada algoritmussal összehasonlítva. Mivel az új aVR algoritmus vizsgálata során lényegében ugyanazokat a WCT-eket elemeztük mint az első új algoritmus vizsgálatokor, csak 30 WCT-EKG-val többet elemeztünk (453 helyett 483 WCT-EKG-t), ezért itt újabb alcsoport analíziseket (amibe az antiarrhythmias gyógyszer szedő betegek is tartoztak) nem végeztünk. Mivel az új aVR és az első új algoritmus diagnosztikus értéke között semmilyen paraméter tekintetében nem volt szignifikáns különbség, ezért mondhatjuk, hogy az antiarrhythmias gyógyszerek szedése az új aVR algoritmus diagnosztikus értékét sem csökkentette. A v_i/v_t kritériumot befolyásolja ugyan az antiarrhythmias gyógyszerek szedése, de valószínűleg a v_i -t és a v_t -t kb. ugyanolyan mértékben csökkentik, ezért az arányukat nem változtatják meg számottevően, ezért a v_i/v_t kritérium diagnosztikus értékét valószínűleg nem csökkentik. A WCT-k ciklushosszát növelő hatásuk pedig még javítja is az új aVR algoritmus diagnosztikus pontosságát, mert így a QRS-ek kezdete, vége jobban látható, ezért az algoritmus kritériumai jobban alkalmazhatóak. Akárcsak a többi EKG kritérium, algoritmus, az általam kifejlesztett első új algoritmus és az új aVR algoritmus is kevésbé jól alkalmazható gyors WCT mint lassú WCT esetén, mert a gyors WCT esetén a QRS-ek kezdete, vége sokszor nehezen vagy esetleg egyáltalán nem ítéhető meg, ami hátrányosan befolyásolja a különböző EKG kritériumok alkalmazását.

Az új aVR algoritmus, tekintettel arra, hogy csak 1 EKG elvezetést kell vizsgálni elég gyorsan alkalmazható, ha először alkalmazza valaki, akkor is <5 perc alatt alkalmazható, utána, ha már néhányszor használta valaki, alkalmazása kb. 1-3 percet vesz igénybe, a Brugada algoritmus is elég gyorsan alkalmazható, de mivel a 4. lépcsőjébe visszacsempészi a bonyolult VT morfológiai kritériumokat a V_{1-2} illetve a V_6 elvezetésekben, és több elvezetést is kell használni, ezért alkalmazása tapasztalatunk szerint kissé lassúbb mint az új aVR algoritmusé. Természetesen a leggyorsabb a csak 1 kritériumból álló és csak egy EKG

elvezetésben alkalmazott Pava kritérium alkalmazása, ez az egyszerűség azonban a többi algoritmussal szemben alacsonyabb diagnosztikus pontosságot eredményez (21, MTA doktori értekezés Ref. 120, Ref. 245). Tehát mind az új aVR algoritmus, mind a Brugada algoritmus, mind a Pava kritérium gyorsabban alkalmazható, könnyebben megjegyezhető mint a hagyományos WCT-k elkülönítésére szolgáló EKG kritériumok, ezért jól alkalmazhatóak sürgősségi helyzetekben.

AV disszociáció általában a WCT-k 10-50%-ában fordul elő az irodalmi adatok szerint (22-25, MTA doktori értekezés Ref. 32), de van olyan közlemény (26) is, amelyben 5-24%-nak írták le az AV disszociáció előfordulását. Mindenesetre a mi vizsgálatunkban 35/455(8%)-ban fordult elő, tehát valamivel ritkábban, mint ahogy az irodalom többségében szerepel. Az AV disszociáció kritérium alkalmazását az új aVR algoritmus alkalmazása mellett is mindenképpen ajánlom, csak az új aVR algoritmusba azért nem tettük be, mert itt csak 1 EKG elvezetést, az aVR elvezetést vizsgáljuk, az AV disszociációt azonban sokszor nem könnyű észrevenni, és vizsgálatához általában mind a 12 elvezetés vizsgálata szükséges, mert gyakran előfordul, hogy csak 1-2 elvezetésben látszik jól. Másrészt, ha 5. lépcsőként az AV disszociációt is bevettük az új aVR algoritmusba, az így létrehozott 5 lépcsős aVR algoritmus csak eggyel több esetben tudott helyes diagnózist felállítani, mint a 4 lépcsős új aVR algoritmus, tehát vizsgálatunkban nem növelte az új aVR algoritmus diagnosztikus pontosságát. Ennek ellenére, mivel a WCT-k differenciál diagnosztikájában nem feltétlenül kell mereven ragaszkodni az egyes algoritmusokhoz, hanem ajánlott ezek legmagasabb specificitású kritériumait alkalmazni, ezért az AV disszociáció kritérium alkalmazását, amelynek specificitása 100%-hoz nagyon közeli, mindenképpen ajánlom az új aVR algoritmus alkalmazása mellett.

Az opponens jogosan kifogásolja, hogy számos EKG felvételen nincs feltüntetve a papírsebesség és/vagy a nagyítás, de minden az értekezésben szereplő EKG 25 mm/s-os papírsebességgel és 1 mV-os hitelesítéssel készült.

Válaszok a megtartott ejectiós frakciójú szívelégtelenség (HFpEF) pathogenesisével kapcsolatos vizsgálataink témával kapcsolatos kérdésekre, megjegyzésekre

Olyan értelemben esetleg befolyásolhatta a gyógyszeres kezelés a vizsgálatok eredményeit, hogy egyes gyógyszerek befolyásolhattak bizonyos vizsgált paramétereket, például egyes gyógyszereknek (statinok, carvedilol stb.) van antioxidáns, antiinflammatoricus hatása, azonban ennek ellenére a hypertoniás csoportokban az oxidatív stressz (PK, plasma BH₄,

közvetve a PAI-I is) és gyulladással (CRP, IL-6, TNF- α) paraméterek is emelkedettek voltak a kontrollhoz képest. A két hypertóniás csoport gyógyszeres kezelése között nem volt szignifikáns különbség, úgy, ahogy a vizsgált biokémiai paraméterekben sem. A HFpEF kialakulását esetleg a hypertónia kontrollálásával és egyéb aspecifikus hatásokkal (pl. egyes gyógyszerek antioxidáns, antiinflammatoricus hatása) késleltethették a gyógyszerek, de összességében nem gondolom, hogy a gyógyszeres kezelés a fenti adatok alapján lényegesen befolyásolta volna a vizsgálat eredményeit.

A statin, diureticum használat aránya valóban magasabb volt a hypertóniás betegcsoportokban, azonban a betegek gyógyszeres kezelése a kezelő orvosra volt bízva, mi ennek változtatására csak viszonylag ritkán tettünk javaslatot a kontroll vizsgálatok során. Thrombocytá gátló kezelést valóban a betegek >1/3-a kapott, ennek például az lehetett az oka, hogy annak ellenére, hogy a coronaria betegeket a vizsgálatból kizártuk, a hypertóniás betegek között nem kevésnek volt társuló hyperlipidaemiája, carotis atherosclerosis.

A vizsgálatban 2 betegnél lépett fel pitvarfibrillatio a megfigyelési idő alatt, a pitvarfibrillatiót a kizárási kritériumok közé soroltuk, mert nemcsak a pitvarfibrillatio előidézésében, -hasonlóan a HFpEF-hez-, játszhat szerepet az oxidatív stressz és a gyulladás, hanem maga a pitvarfibrillatio illetve a kiváltására állatkísérletekben alkalmazott gyors pitvari pacelés prooxidáns stimulus voltát is igazolták (27-29), ezért a pitvarfibrillatio jelenléte a vizsgált betegeinkben befolyásolhatta volna a mért oxidatív stressz paramétereket.

Válaszok a reszinkronizációs terápiára történő jobb betegkiválasztást segítő új EKG módszereink témával kapcsolatos kérdésekre, megjegyzésekre

A pitvarfibrillatio jelenléte azt gondolom nem befolyásolja lényegesen az új EKG dyssynchronia kritériumokat, amennyiben a kamrai frekvencia kontrollja megfelelő, ha a frekvencia kontroll nem megfelelő, akkor a pitvarfibrillatio kamra tágulat, szívelégtelenség kialakulásához vezethet, ami a QRS kiszélesedésével is járhat, és ily módon esetleg befolyásolhatja az új EKG dyssynchronia kritériumokat.

Az AV vezetést lassító gyógyszerek az ID kezdetéig eltelt idők abszolút értékeit megnyújthatják, de a különböző elvezetések ID idejét valószínűleg kb. azonos mértékben nyújtják meg, ezért az ID idők különbsége változatlan marad. Ezért azt gondolom, hogy mivel az új EKG dyssynchronia kritériumokban a különböző elvezetésekben mért ID idők különbsége szerepel, ezért lényegében nem befolyásolják az új EKG dyssynchronia

kritériumokat.

Még egyszer szeretném megköszönni Borbola Professor Úrnak minden részletre kiterjedő, alapos bírálatát, és azt, hogy értekezésem nyilvános vitára bocsátását javasolta. Tisztelettel kérem válaszaim szíves elfogadását.

Budapest, 2019.12.06.

Dr. Vereckei András
egyetemi docens
SE III. sz. Belgyógyászati Klinika

Irodalomjegyzék

1. Latini R., Bizzi A, Cini M, Veneroni E, Marchi S, Riva E. Amiodarone and desethylamiodarone tissue uptake in rats chronically treated with amiodarone is nonülinear with the dose. *J Pharm Pharmacol* 1987; 39: 426-431
2. Brien JF, Jimmo S, Brennan J, Armstrong PW, Abdollah H. Disposition of amiodarone and its proximate metabolite, desethylamiodarone in the dog for oral administration of single-dose and short-term drug regimens. *Drug Metabolism and Disposition* 1990; 18: 846-851
3. Podrid PJ. Amiodarone: Reevaluation of an old drug. *Ann Int Med* 1995; 122: 689-700
4. Latini R, Tognoni G, Kates RE. Clinical pharmacokinetics of amiodarone. *Clin Pharmacokinet* 1984; 9: 136-156
5. Oates JA, Wood AJJ. Amiodarone. *NEJM* 1987; 316: 455-466
6. Zipes DP, Prystowsky EN, Heger JJ. Amiodarone: Electrophysiologic actions, pharmacokinetics and clinical effects. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 1059-1071
7. Nattel S, Talajic M. Recent advances in understanding the pharmacology of amiodarone. *Drugs* 1988; 36: 121-131
8. Riva E, Marchi S, Pesenti A, Bizzi A, Cini M, Veneroni E, Tavbani E, Boeri R, Bertani T, Latini R. Amiodarone induced phospholipidosis. Biochemical, morphological and functional changes in the lungs of rats chronically treated with amiodarone. *Biochem Pharmacol* 1987; 36: 3209-3214
9. Hasanein P, Mohammadi-Raighan P, Komaki A. Vitamin C and E alone and in combination partly protect against chronic ethanol-induced toxicity in rat erythrocytes. *Int J Vitam Nutr Res* 2019; 89: 152-160
10. Paul MV, Abhilash M, Varghese MV, Alex M, Nair RH. Protective effects of α -tocopherol against oxidative stress related to nephrotoxicity by monosodium glutamate in rats.

Toxicol Mech Methods 2012; 22: 625-630

11. Robert AA, Zamzami M, Sam AE, Al Jadid M, Al Mubarak S. The efficacy of antioxidants in functional recovery of spinal cord injured rats: an experimental study. *Neurol Sci* 2012; 33: 785-791
12. Jiang F, Liao Z, Hu LH, Du YQ, Man XH, Gu JJ, Gao J, Gong YF, Li ZS. Comparison of antioxidative and antifibrotic effects of α -tocopherol with those of tocotrienol-rich fraction in a rat model of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2011; 40: 1091-1096
13. Senol A, Isler M, Karahan AG, Kilic GB, Kuleasan H, Kaya S, Keskin M, Goren I, Santas U, Aridogan BC, Delibas N. Preventive effect of probiotics and α -tocopherol on ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *J Med Food* 2011; 14: 173-179
14. Garcia-Chavez E, Jiménez I, Segura B, Del Razo LM. Lipid oxidative damage and distribution of inorganic arsenic and its metabolites in the rat nervous system after arsenite exposure: influence of alpha tocopherol supplementation. *Neurotoxicology* 2006; 27: 1024-1031
15. Costa VA, Vianna LM, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Alpha-tocopherol supplementation favorable effects on blood pressure, blood viscosity and cardiac remodeling of spontaneously hypertensive rats. *J Nutr Biochem* 2005; 16: 251-256
16. Zuber R, Modriansky M, Dvorák Z, Rohovsky P, Ulrichová J, Simánek V, Anzenbacher P. Effect of silybin and its congeners on human liver microsomal cytochrome P450 activities. *Phytother Res* 2002; 16: 632-638
17. Beckman-Knopp S, Rietbrock S, Weyhenmeyer R, Böcker RH, Beckurts KT, Lang W, Hunz M, Fuhr U. Inhibitory effects of silibinin on cytochrome P-450 enzymes in human liver microsomes. *Pharmacol Toxicol* 2000; 86: 250-256
18. Asher GN, Corbett AH, Hawke RL. Common herbal dietary supplement-drug interactions. *Am Fam Physician* 2017; 96: 101-107

19. Wagner BR, Frishman WH. Devices for autonomic regulation therapy in heart failure with reduced ejection fraction. *Cardiology in Review* 2018; 26: 43-49
20. Devgun J, Jobanputra YB, Arustamyan M, Chait R, Ghumman W. Devices and interventions for the prevention of adverse outcomes on tachycardia on heart failure. *Heart Failure Reviews* 2018; 23: 507-516
21. Chen Q, Xu J, Gianni C, Trivedi C, Della Rocca DG, Bassiouny M, Canpolat U, Tapia AC, Burkhardt JD, Sanchez JE, Hranitzky P, Gallinghouse GJ, Al-Ahmad A, Horton R, Di Biase L, Mohanty S, Natale A. Simple electrocardiographic criteria for rapid identification of wide QRS complex tachycardia: The new limb lead algorithm. *Heart Rhythm* 2019; Article in Press
22. Benito B, Josephson ME. Ventricular tachycardia in coronary artery disease. *Rev Esp Cardiol* 2012; 10: 939-955
23. Roberts-Thomson KC, Lau DH, Sanders P. The diagnosis and management of ventricular arrhythmias. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 311-321
24. Pellegrini CN, Scheinman MM. Clinical management of ventricular tachycardia. *Curr Probl Cardiol* 2010; 35: 453-504
25. Drew BJ, Scheinman MM. ECG criteria to distinguish between aberrantly conducted supraventricular tachycardia: Practical aspects for the immediate care setting. *PACE* 1995; 18: 2194-2208
26. de Souza IS, Peterson AC, Marill KA. Differentiating types of wide-complex tachycardia to determine appropriate treatment in the emergency department. *Emergency Medicine Practice* 2015; 17: 1-22
27. Van Wagoner DR. Molecular basis of atrial fibrillation: a dream or reality? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 667-69
28. Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, Reiser PJ, McCarthy PM, Van Wagoner DR, Bauer JA.

Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation.

Circulation 2001; 104: 174-180

29. Carnes CA, Chung MK, Nakayama T, Nakayama H, Baliga RS, Piao S, Kanderian A, Pavia S, Hamlin RL, McCarthy PM, Bauer JA, Van Wagoner DR. Ascorbate attenuates atrial pacing-induced peroxynitrite formation and electrical remodeling and decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation. *Circ Res* 2001; 89:e32-e38