

A SZÍV RÖVID- ÉS HOSSZÚTÁVÚ VÁLASZAI IATROGÉN NOXÁKRA

PhD értekezés

Kézdi Árpád

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola
Rácz Károly Konzervatív Orvostudományi Tagozat



Témavezető: Prof. Dr. Tabák Gy. Ádám

Bírálok: Dr. Vágvölgyi Anna
Kálmánné Dr. Istenes Ildikó

A komplex vizsgabizottság elnöke: Prof. Dr. Kempler Péter

A komplex vizsgabizottság tagjai: Dr. Mészáros Szilvia
Dr. Tanczer Tímea

Budapest
2026

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	3
2. Célkitűzések	4
3. Módszerek	5
4. Eredmények	7
5. Következtetések	9
9. Saját publikációk jegyzéke	11

1. Bevezetés

A szív működését számos fiziológiás és patológias folyamat befolyásolja, amelyek azonban különböző időtávon fejtik ki hatásaikat. A rövid távú noxák akár percek vagy órák alatt is megváltoztatják a szív elektromos működését, míg a hosszú távúak hónapok vagy évek során a szív szerkezetében, így mechanikus funkciójában eredményeznek változásokat. Ezek a noxák egyaránt hozzájárulhatnak aritmiák kialakulásához, illetve klinikailag jelentős szív- és érrendszeri betegségek megjelenéséhez.

A rövid távú noxák elsősorban a szív elektrofiziológiáját érintik. Az akut metabolikus eltérések, az autonóm idegrendszer aktivációja, valamint az elektrolit-egyensúly átmeneti zavarai gyorsan módosíthatják a szívfrekvenciát és a repolarizációs folyamatokat. Ezek a változások elsősorban elektrokardiográfiával (EKG) vizsgálhatók.

A hosszú távú noxák ezzel szemben főként a szívizom szerkezetét és mechanikai működését befolyásolják. A tartós hemodinamikai terhelés, az anyagcsere-zavarok, a gyulladásos folyamatok vagy bizonyos gyógyszerek kardiotoxikus hatásai kamrai remodellinghez, szisztolés és diasztolés funkciózavarhoz, végső soron szívelégtelenséghez vezethetnek. Ezek a változások elsősorban echokardiográfiás vizsgálattal követhetők nyomon.

Az 1-es típusú cukorbetegség során alkalmazott inzulin-kezelés egyik leggyakoribb mellékhatása a hipoglikémia. Bár az optimális anyagcsere-egyensúly csökkenti a mikro- és makrovaszkuláris szövődmények kialakulásának kockázatát, viszont növeli a hipoglikémiás epizódok előfordulását. Régóta ismert a „dead-in-bed” szindróma jelensége, amely során egyébként egészségesnek tűnő, fiatal 1-es típusú cukorbetegek váratlanul, többnyire éjszaka halnak meg. A feltételezések szerint ebben szerepet játszhat a hipoglikémia által kiváltott QT-idő megnyúlása és az ennek következtében kialakuló malignus kamrai ritmuszavar.

Az onkológiai kezelések területén az emlőrák a leggyakoribb daganattípusok közé tartozik. A túlélés javulásával egyre nagyobb jelentősége van a kezelés hosszú távú mellékhatásainak. Az antraciklinek ismerten kardiotoxikus szerek, míg a taxánokat általában biztonságosabbnak tartják. Ugyanakkor a taxánokkal történő kezelés szívre gyakorolt hatásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A modern kardioonkológiai szemlélet ezért egyre nagyobb hangsúlyt helyez a kezelés során kialakuló szívkárosodás korai felismerésére.

2. Célkitűzések

Az értekezés két klinikailag jelentős, ugyanakkor alapvetően eltérő iatrogén noxát vizsgál. Az első a hipoglikémia, mint az inzulinterápia legismertebb és legfontosabb mellékhatása, és amely rövid távú, reverzibilis metabolikus eltérésként elsősorban a szív elektromos működésére hat. A második a kemoterápia (ezen belül is az emlődaganatok kezelése során leggyakrabban alkalmazott két gyógyszer), amelyek hosszú távon strukturális és funkcionális szívizom-károsodásokat idézhet elő. A két kutatás együttesen annak vizsgálatát célozza, hogy a különböző időtartamú és mechanizmusú noxák milyen módon befolyásolják a szív működését.

A hipoglikémia vizsgálatának konkrét kutatási célja az volt, hogy 1-es típusú, fiatal és egyebekben egészséges cukorbetegek napi rutintevékenysége során hosszabb ideig (5-7 napig) folyamatos glükózmonitorozás és egyidejű Holter EKG-monitorozás segítségével elemezze a hipoglikémia hatását a szív elektromos működésére. A kutatásban nem csak az EKG-paraméterek átlagos változásait kívántuk górcső alá venni, hanem azok ütésről ütésre jelentkező variabilitásait is, mivel úgy véltük, hogy a ritmuszavarok kialakulásában a növekvő elektromos instabilitás kiemelt szerepet játszhat.

A kardioonkológiai tárgyú vizsgálat célja az emlődaganatos betegek kezelése során alkalmazott két leggyakoribb kemoterápiás szer (antraciklinek és taxánok) által okozott hosszú távú kardiális noxák elemzése volt. A kutatásban összehasonlítottuk az antraciklin–taxán kombinációs kezelés és a kizárólag taxánt tartalmazó kezelés hatásait a szív szisztolés és diasztolés funkciójára. További cél volt a kezeléshez kapcsolódó funkcióromlás időbeli lefolyásának feltérképezése, valamint a potenciális kockázati tényezők azonosítása.

3. Módszerek

3.1 Hipoglikémiás vizsgálat

A prospektív megfigyeléses vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinikáján végezték. A résztvevők egyidejű folyamatos glükózmonitorozáson (CGM) és 12 elvezetéses Holter-EKG-monitorozáson vettek részt, miközben megszokott napi tevékenységüket folytatták.

A vizsgálatba olyan emberek kerültek bevonásra, akik 18 évnél idősebbek voltak, legalább öt éve fennálló 1-es típusú cukorbetegségben szenvedtek és inzulinkezelésben részesültek.

A vizsgálatból kizártuk azokat a személyeket, akiknél:

- antiaritmiás gyógyszert szedtek (kivéve béta-blokkolók),
- olyan eltérésük volt a nyugalmi EKG felvételen, amely akadályozhatja a kamrai extraszisztolék (VES-ek) elkülönítését (pl. komplett szárblokk) vagy a nyugalmi EKG-n nem szinusz ritmus látszott,
- ismert makrovaszkuláris szövődményben szenvedtek (pl. akut miokardiális infarktus, stroke, perifériás artériás betegség),
- krónikus veseelégtelenség 3-5. stádiuma,
- nem megfelelően kezelt hipo- vagy hipertireózis.

A vizsgálat után kizártuk azokat a résztvevőket, akiknél a Holter EKG felvétel vagy a CGM mérések technikai okok miatt nem volt megfelelő minőségű, illetve akiknél a vizsgálati időszak alatt nem fordult elő értékelhető hipoglikémiás esemény. A végső minta így 23 beteg adatait tartalmazta, ennek során több mint 1,69 millió szív ciklust dolgoztunk fel.

A hipoglikémiát 3,5 mmol/l vagy annál alacsonyabb interstitialis glükózértékként definiáltuk. Minden hipoglikémiás epizódhoz időben illesztett normoglikémiás kontrollszakaszt rendeltünk. A vizsgálat során meghatároztuk az átlagos szívfrekvenciát, a PQ-, QRS-, QT-, QTc- és a (Bazett/ Friderica/ Hodges/ Framingham formula szerint) korrigált QTc idők átlagait, valamint ezek szórását, továbbá a VES-ek gyakoriságát.

3.2 Kardioonkológiai vizsgálat

A retrospektív vizsgálat a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinikáján emlődagánat miatt kemoterápiában részesült nőbetegekre terjedt ki.

A vizsgálatba azok kerültek be, akik:

- igazolt emlődaganat miatt onkológiai kezelésben részesültek,
- taxán-monoterápiát vagy antraciklin–taxán kombinációs kezelést kaptak,
- rendelkeztek a kezelés előtti kiindulási echokardiográfiás vizsgálattal,
- a kezelés során vagy azt követően legalább egy kontroll echokardiográfiás vizsgálaton vettek részt.

Kizártuk azokat, akiknél a szükséges echokardiográfiás adatok hiányoztak, illetve akik korábban olyan korábbi kemoterápiás kezelésben részesültek, amely befejezése 365 napon belül történt. A végső mintába 68 résztvevő került, akiket két csoportba soroltuk:

- taxánkezelésben részesülő csoport,
- antraciklin–taxán kombinációs kezelésben részesülő csoport.

Függő változóként a szisztolés funkció jellemzésére a balkamrai ejekciós frakciót (EF), míg a diasztolés funkció vizsgálatára a decelerációs időt (DT) és korai diasztolés kontrakció okozta áramlási sebesség (E) és a laterális mitrális anuluson diasztolében mérhető csúcssebesség (e') hányadosát (E/e') használtunk oly módon, hogy azokat az alábbi időszakokra külön-külön meghatároztuk:

- 0-14 nap,
- 15-180 nap,
- 181-365 nap,
- 365-545 nap,
- >545 nap

Prediktorként az Európai Kardiológiai Társaság (European Society of Cardiology, ESC) kardioonkológiai irányelvében rizikófaktorként megjelölt rizikófaktorokat (életkor, BMI, hipertónia, diabétesz, hiperlipidémia, dohányzás, korábbi major kardiovaszkuláris esemény, korábbi kemoterápia) használtuk.

4. Eredmények

4.1 Hipoglikémiás vizsgálat

A 23 résztvevőből 8 férfi, 15 nő volt. A résztvevők átlag életkora 37 év volt, a cukorbetegségük átlagosan 21 éve állt fenn. Főbb antropometriás adataik, labor értékeik normál tartományban voltak. A vizsgálatba beválogatott és kizárt résztvevők leíró statisztikai adatai között szignifikáns eltérés sehol sem mutatkozott.

A 23 résztvevőnél összesen 113 hipoglikémiás időszakot regisztráltunk, amelyhez ugyanannyi kontroll epizódot rendeltünk. Az éjszakai hipoglikémiás epizódok kb. 2,5x hosszabbak voltak (158.6 vs. 65.5 perc), és minimálisan alacsonyabb nadir glükóz szinttel jártak a nappali eseményekhez képest (2.5 vs 2.6 mmol/l).

A VES-ek gyakorisága sem nappal, sem éjszaka nem különbözött a hipoglikémiás és a normoglikémiás epizódok között. Hasonlóképpen nem mutatkozott szignifikáns eltérés a szívfrekvencia átlagában sem.

Ugyanakkor az éjszakai hipoglikémia során a Bazett szerint számított QTc idő átlagos hossza kismértékben, de szignifikánsan (kb. 5 msec) megnőtt. Ennél is fontosabb megfigyelés volt, hogy a QRS kivételével valamennyi vizsgált EKG paraméter szórása szignifikánsan megnőtt az éjszakai hipoglikémiák alatt. További lényeges eredmény, hogy a megnyúlt (500 msec feletti) repolarizációjú ütések gyakorisága 2.4x-re emelkedett az éjszakai időszakban. A nappali hipoglikémia esetén ilyen eltéréseket nem találtunk.

A 3.0 mmol/l értékre lecsökkentett hipoglikémia definíciót alapul vevő számítások, valamint a QTc időt más módszertanok (Friderica, Hodges, Framingham) szerint megállapító érzékenységi vizsgálatok megerősítették a fenti eredményeket.

4.2 Kardioonkológiai vizsgálat

A vizsgálatba 68 résztvevő került bevonásra, ebből 45 fő csak taxán, 23 fő antraciklin-taxán kombinációs kezelésben részesült. A vizsgált populáció relatíve fiatal volt (55 vs. 53 átlagéletkorú betegek), a vizsgált rizikófaktorokban és a kiindulási echokardiográfiás paramétereikben kizárólag a korábbi kemoterápia tényében volt szignifikáns eltérés (ennek oka, hogy antraciklin alapú terápiát nem adtak olyan betegeknek, akik korábban már egyéb kemoterápiás kezelésben részesültek). A vizsgálatba beválogatott és kizárt résztvevők vizsgált rizikófaktorai között szignifikáns eltérés sehol sem mutatkozott.

A kizárólag taxán alapú kezelésben részesülő résztvevők esetében egyik vizsgált kimenet sem mutatott klinikailag vagy statisztikailag jelentős változást a követés során.

Ezzel szemben az antraciklin-taxán kombinációs kezelés átmeneti szívfunkció-romlással járt. Az EF a kezelés megkezdését követő 181–365 nap közötti időszakra statisztikailag szignifikánsan (kb. 3%-al) csökkent. Ezt követően azonban fokozatos javulás következett be, a vizsgált időszak végén az EF átlaga közelítette a kiindulási szintet.

A diasztolés funkciót jellemző DT már korábban, a kezelés első 180 napjában szignifikánsan csökkent, majd később szintén javult. Az E/e' hányados egyik időszakban sem nem mutatott jelentős változást.

A kockázati tényezők elemzése szerint az idősebb életkor és a magasvérnyomás-betegség összefüggést mutatott a kedvezőtlenebb szívfunkciós paraméterekkel. A többi paraméter ugyanakkor nem bizonyult szignifikánsnak, ideértve az ESC irányelvben kiemelt kockázatként említettett korábbi kemoterápiás kezelés tényét is.

5. Következtetések

A disszertáció két, időtartamában és mechanizmusában eltérő iatrogén noxa szívre gyakorolt következményeit vizsgálta.

A hipoglikémia kardiális hatásait célzó kutatás kimutatta, hogy az 1-es típusú cukorbetegségben előforduló hipoglikémia nappal gyakorlatilag nem befolyásolja a szív elektromos működését. Éjszakai hipoglikémia során ugyanakkor kismértékű QTc-megnyúlás és fokozott repolarizációs variabilitás figyelhető meg. Bár ezek az eltérések elméletileg kedvezhetnek malignus ritmuszavarok kialakulásának, a kockázat rendkívül alacsony, a vizsgálat során klinikailag jelentős aritmiás esemény nem is fordult elő. Az eredmények összhangban állnak a „dead-in-bed” szindróma rendkívül ritka előfordulásával.

A kardiointenzív tárgyu kutatás igazolta, hogy az antraciklin-taxán kezelés átmeneti szisztolés és diasztolés funkcióromlást okozhat, amely azonban a legtöbb esetben részben vagy teljesen reverzibilis. A diasztolés eltérések időben megelőzhetik az EF csökkenését, ami felhívja a figyelmet a korai echokardiográfiás monitorozás jelentőségére. A taxánkezelés ugyanakkor önmagában kardiológiai szempontból biztonságosnak tekinthető. A modellt magyarázó változók esetében az ESC irányelv által felsorolt magas-közepes rizikófaktorok közül az életkor, az alacsony rizikófaktorok közül pedig a hipertónia bírt jelentőséggel. A korábbi kemoterápia, mint kiemelt rizikófaktor a taxán alapú kezelés biztonságosságát nem befolyásolta.

A két vizsgálat együttesen rávilágít arra, hogy a különböző iatrogén noxák nem csak eltérő mechanizmusokon keresztül befolyásolják a szív működését, de ezek a változások eltérő időben is jelentkeznek. Az akut metabolikus stressz, így különösen a hipoglikémia, a szív elektromos tulajdonságaira hat, és átmeneti elektrofiziológiai instabilitást idézhet elő. Ennek hátterében a metabolikus és hormonális változások, valamint az autonóm idegrendszer aktivációja állhat, amelyek repolarizációs változásokon keresztül megnövelhetik a ritmuszavarokra bekövetkezésének esélyét. Ezzel szemben a kardiotoxikus ágensek elsősorban a szív mechanikus működését érintik, és hatásuk jellemzően hetek, hónapok vagy akár évek alatt bontakozik ki a szívizom szerkezeti és funkcionális változásain keresztül. Fontos megfigyelés, hogy sem a hipoglikémia által kiváltott elektrofiziológiai változás, sem a kemoterápiához társuló kardiális funkcióromlás nem jár szükségszerűen klinikai tünetekkel vagy azonnal felismerhető

kardiovaszkuláris eseményekkel. A háttérben zajló változások azonban korszerű diagnosztikai módszerekkel kimutathatók: az akut elektrofiziológiai eltérések vizsgálatára az EKG-monitorozás, míg a hosszabb távon kialakuló funkcionális károsodások felismerésére az echokardiográfia bizonyul különösen hasznosnak. A vizsgálatok eredményei egyúttal azt is alátámasztják, hogy mind az intenzív inzulininterápia, mind a korszerű onkológiai kezelések alapvetően biztonságos és hatékony terápiás eljárások. Ugyanakkor a potenciális kardiovaszkuláris mellékhatások korai felismerése, a rendszeres monitorozás és a betegek egyéni kockázati profiljához igazított, személyre szabott követési stratégia elengedhetetlen a kezelés előnyeinek maximalizálásához és a hosszú távú biztonság fenntartásához.

9. Saját publikációk jegyzéke

1. Kézdi, Árpád; Horváth, Viktor J.; Vass, Viktor; Svébis, Márk M.; Kocsis, Győző; Ferencz, Viktória; Jávorfí, Tamás; Domján, Beatrix A.; Tabák, Ádám G.
Changes of the cardiac electrical cycle in type 1 diabetes during hypoglycaemia – a prospective observational study
FRONTIERS IN ENDOCRINOLOGY 16 Paper: 1690371, 14 p. (2026)
2. Kézdi, Árpád; Szelke, Emese; Dank, Magdolna; Mühl, Dorottya; Szentmártoni, Gyöngyvér; Szabó, Gergely; Fogarasi, Dominic Joseph; Takács, István; Horváth, Viktor J.; Tabák, Ádám G
Effects of taxane-anthracycline and taxane only treatment on cardiac function in breast cancer—a retrospective cohort study
CARDIO-ONCOLOGY 11: 1 Paper: 37, 13 p. (2025)
3. Kiss, ÁT - Kézdi, Á; Békeffy, M; Koós, CsG; Körei, A; Menyhart, A; Balogh, D; Kempler, P; Tabák, Á; Horváth, VJ
Age rather than diabetes duration predicts the severity of sensory neuropathy in type 2 diabetes mellitus
FRONTIERS IN ENDOCRINOLOGY 16 Paper: 1763487, 9 p. (2026)
4. Jávorfí, Tamás; Kocsis, Győző; Svébis, Márk M; Ferencz, Viktória; Domján, Beatrix A; Kézdi, Árpád; Hankó, Hanna; Putz, Zsuzsanna; Tabák, Ádám G
Glucose management indicator: Do we need device-specific equations?
DIABETES & METABOLISM 51: 4 Paper: 101661, 8 p. (2025)
5. Kézdi, Árpád; Horváth, Viktor József; Hangács, Regina; Tabák, Ádám Gyula; Fogarasi, Dominic Joseph; Vadon, Dániel; Grósz, György; Fekete, Ferenc; Nagy, Anikó
Effects of Physical Activity, Metabolic Syndrome, and Social Status on ECG Parameters in Children: A Prospective Cohort Study
JOURNAL OF CARDIOVASCULAR DEVELOPMENT AND DISEASE 12: 10 Paper: 385, 12 p. (2025)
6. Horváth, Viktor J.; Békeffy, Magdolna; Németh, Zsuzsanna; Szelke, Emese; Fazekas-Pongor, Vince; Hajdú, Noémi; Svébis, Márk M.; Pintér, József; Domján, Beatrix A.; Mészáros, Szilvia; Anna E Körei; Árpád Kézdi; Ibolya Kocsis; Katalin Kristóf; Péter Kempler; Ferenc Rozgonyi; István Takács; Adam G Tabák
The effect of COVID-19 vaccination status on all-cause mortality in patients hospitalised with COVID-19 in Hungary during the delta wave of the pandemic
GEROSCIENCE: OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN AGING ASSOCIATION (AGE) 46: 2 pp. 1881-1894., 14 p. (2024)
7. Mészáros, Szilvia; Piroska, Márton; Leel-Össy, Tamás; Tárnoki, Ádám Domonkos; Tárnoki, Dávid László; Jokkel, Zsófia; Szabó, Helga; Hosszú, Éva; Csupor, Emőke; Kollár, Réka et al.
Genetic and environmental determinants of bone quality: a cross-sectional analysis of the Hungarian Twin Registry
GEROSCIENCE: OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN AGING ASSOCIATION (AGE) 46: 6 pp. 6419-6433., 15 p. (2024)