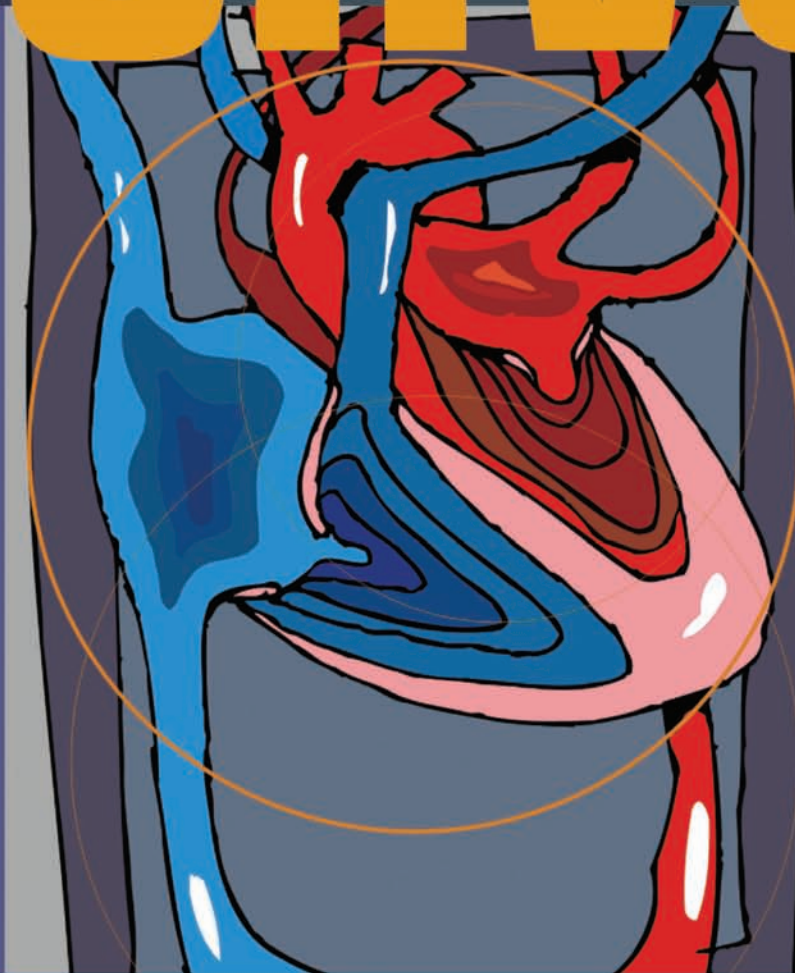


# ORVOS-

# KÉPZÉS



- ▶ A szívelégtelenség **patofiziológiája és molekuláris biológiai alapjai**
- ▶ A **farmakogenomika** szerepe a szívelégtelenség célzott terápiájának megválasztásában
- ▶ **Echokardiográfia** a szívelégtelenség finomabb diagnosztikájában
- ▶ **Mágneses rezonancia vizsgálat** a szívelégtelenség pontosabb diagnosztikájában
- ▶ A tünetmentes **systolés balkamra-diszfunkció** és a krónikus **systolés szívelégtelenség** gyógyszeres kezelése
- ▶ **Diastolés szívelégtelenség**
- ▶ **Heveny szívelégtelenség**
- ▶ A szívelégtelenség **nem gyógyszeres kezelésének** lehetőségei – **beültethető eszközök**
- ▶ **Szívtranszplantáció**, keringéstámogató eszközök: **beteg kiválasztás**, operatív tevékenység és utánkövetés
- ▶ A szívelégtelenségben szenvedő **betegek gondozása**, a **járóbeteg- és a házi kezelés** újabb lehetőségei.  
Az orvos és a szakápoló együttműködése



## FELELŐS SZERKESZTŐ

Merkely Béla  
merkely.bela@kardio.sote.hu

## FŐSZERKESZTŐK

Gál János  
janos.gal67@gmail.com

Langer Róbert  
roblanger@hotmail.com

## SZERKESZTŐBIZOTTSÁG

### Graduális képzés

Matolcsy András  
matolcsy@korb1.sote.hu

### PhD-képzés

Szél Ágoston  
szel@ana2.sote.hu

### Szakorvos-továbbképzés

Szathmári Miklós  
szatmik@bel1.sote.hu

### Rezidens- és szakorvosképzés

Préda István  
predadr@gmail.com

### Tagok

Ádám Veronika, Bereczki Dániel, Bitter István, Csermely Péter, de Châtel Rudolf, Dobozy Attila, Eckhardt Sándor, Édes István, Fazekas Árpád, Fejérdy Pál, Fekete György, Halász Béla, Karádi István, Kárpáti Sarolta, Kásler Miklós, Keller Éva, Kollai Márk, Kopper László, Ligeti Erzsébet, Losonczy György, Magyar Kálmán, Mandl József, Muszbek László, Nagy Károly, Nardai Sándor, Nemes Attila, Németh János, Noszál Béla, Palkovits Miklós, Papp Gyula, Papp Zoltán, Petrányi Győző, Répássy Gábor, Rigó János, Réthelyi Miklós, Romics Imre, Romics László, Rosivall László, Sóttonyi Péter, Szendrői Miklós, Szirmai Imre, Szollár Lajos, Telegdy Gyula, Tompa Anna, Tóth Miklós, Tulassay Zsolt, Tulassay Tivadar, Vasas Lívია, Vincze Zoltán, Zelles Tivadar

### Szerkesztőségi titkár

Szelid Zsolt  
orvoskepzes@kardio.sote.hu

Az ORVOSKÉPZÉS megjelenik negyedévente. Megrendelhető a Kiadótól.

Szerzői jog és másolás: minden jog fenntartva. A folyóiratban valamennyi írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyag, illetve annak egy részének bármilyen formában történő másolásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség hozzájárulása szükséges.

## ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális képzés folyóirata  
2010; LXXXV. évfolyam, 1:1-96.

### Orvosképzés Szerkesztőség:

1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.

### Kiadja és terjeszti:

Semmelweis Kiadó  
1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.

**Telefon:** 210-4403

**Fax:** 210-0914, 459-1500/56471

### Internet honlap:

[www.semmelweiskiado.hu](http://www.semmelweiskiado.hu)

**E-mail:** [info@semmelweiskiado.hu](mailto:info@semmelweiskiado.hu)

[orvoskepzes@semmelweiskiado.hu](mailto:orvoskepzes@semmelweiskiado.hu)

### Szerkesztő:

VINCZE JUDIT  
[vincze.judit@mail.datanet.hu](mailto:vincze.judit@mail.datanet.hu)

### Kiadásért felel:

TÁNCOS LÁSZLÓ  
[tancos@mail.datanet.hu](mailto:tancos@mail.datanet.hu)

### Hirdetésszervező:

KOVÁCS VERONIKA  
**Telefon:** 215-1401, 06 20/ 221-5265  
[kovver@net.sote.hu](mailto:kovver@net.sote.hu)

### Nyomdai előállítás:

Avaloni Kft.

ISSN 0030-6037



Semmelweis Kiadó  
[www.semmelweiskiado.hu](http://www.semmelweiskiado.hu)



## ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális  
képzés folyóirata  
2010; LXXXV. évfolyam, 1:1-96.

Az  
ORVOSKÉPZÉS  
folyóirat  
megrendelésével kapcsolatos  
információ:  
a lap végén, valamint  
orvoskepzes@semmelweiskiado.hu

## Tartalom

	Előszó . . . . .	3
Édes István Papp Zoltán	A szívelégtelenség patofiziológiája és molekuláris biológiai alapjai <i>Pathophysiology and molecular biology of heart failure</i> . . . . .	5
Szelid Zsolt László Tóth Miklós	A farmakogenomika szerepe a szívelégtelenség célzott terápiájának megválasztásában <i>Role of pharmacogenomics in the therapy of heart failure</i> . . . . .	15
Apor Astrid	Echokardiográfia a szívelégtelenség finomabb diagnosztikájában <i>The role of echocardiography in heart failure.</i> . . . .	19
Vágó Hajnalka	Mágneses rezonancia vizsgálat a szív- elégtelenség pontosabb diagnosztikájában <i>Magnetic resonance imaging in accurate diagnosis of heart failure</i> . . . . .	27
Nyolczas Noémi	A tünetmentes systolés balkamra-diszfunkció és a krónikus systolés szívelégtelenség gyógyszeres kezelése <i>Drug treatment of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction and chronic systolic heart failure</i> . . . . .	39
Czuriga István Czuriga Dániel Borbély Attila	Diastolés szívelégtelenség <i>Diastolic heart failure</i> . . . . .	49
Préda István	Heveny szívelégtelenség <i>Acute heart failure</i> . . . . .	55
Merkely Béla Róka Attila	A szívelégtelenség nem gyógyszeres kezelésének lehetőségei – beültethető eszközök <i>Non-pharmacological treatment options of heart failure – implantable devices</i> . . . . .	65
Karlócai Kristóf Gálfy Ildikó Szabolcs Zoltán	Szívtranszplantáció, keringéstámogató eszközök: Beteg kiválasztás, operatív tevékenység és utánkövetés <i>Heart transplantation, ventricle assist devices: patient selection, surgical activity, follow-up</i> . . . .	75
Dékány Miklós Szabó Barna Nyolczas Noémi	A szívelégtelenségben szenvedő betegek gondozása, a járóbeteg- és a házi kezelés újabb lehetőségei. Az orvos és a szakápoló együttműködése <i>Disease management, possibilities of outpatient and home care in heart failure.</i> <i>The cooperation of physicians and nurses</i> . . . .	89



DR. MERKELY BÉLA  
egyetemi tanár,  
az Orvosképzés felelős szerkesztője



DR. PRÉDA ISTVÁN  
egyetemi tanár,  
rezidens és szakorvos-továbbképzésért felelős szerkesztő

## Kedves Olvasó!

A harmadik évezred elejére a fejlett országokban, így hazánkban is a kardiovaszkuláris mortalitás csökkenése új kihívások elé állítja a szakembereket. Erős ellenszél mellett ugyan, de a hazai kardiológiai szakma oroszlánként küzdött a profi akut ellátás megteremtéséért. Soron következő feladataink listája azonban igen hosszú, köztük szerepel a jelenlegi, sürgősségi kardiológiai ellátás országos kiterjesztése, a hazai prevenció szemlélet megerősítése, valamint az új képalkotó diagnosztikus technikák és terápiás eljárások csatasorba állítása részben a hirtelen szívhalál megelőzése, részben pedig az életminőség javítása céljából. A mortalitás csökkenése mellett ugyanis egyre növekvő terhet ró ránk az akut és krónikus ischaemiás szívbetegség, valamint egyéb toxikus ágensek szövődményeinek, ezen belül elsősorban a szívelégtelenségnek a megfelelő ellátása és kezelése.

A konzervatív kezelés mellett eszközös kezelési stratégiáink között szerepel a hirtelen szívhalál megelőzésére az implantálható kardioverter defibrillátor (ICD), valamint a szívelégtelenség stádiumának kezelésére a reszinkronizációs terápia (CRT). Az evidenciákra alapuló gyógyszeres és eszközös kezelés mellett a szívelégtelenség kezelésében fokozott jelentősége van a szociális biztonságnak, a családnak vagy gondozói szolgálatoknak, valamint az ambuláns rehabilitációs kezelésnek. Ez utóbbi Magyarországon csak csírájában létezik. Végstádiumú szívelégtelenségben tartós megoldást jelenthet a szívtranszplantáció, amelyet mechanikusan asszisztált keringési rendszer implantációja előzhet meg. Ez utóbbi, amely a transzplantációra váró beteg életminőségét és transzplantációs esélyeit hivatott javítani, hazánkban jelenleg rutinszerűen nem elérhető lehetőség.

Az Ön által kézben tartott, a Magyar Kardiológus Társasága 2010. évi kongresszusára elkészült Orvosképzés folyóirat jelen száma a szívelégtelenségről szól. A téma hazai szakértőinek segítségével kielemezzük a szívelégtelenség patofiziológiáját, majd az új diagnosztikus lehetőségeken át részletesen írunk a modern gyógyszeres és eszközös kezelési lehetőségekről, valamint szívátültetésről és a szívelégtelenségben szenvedők gondozásáról. A kiadvány naprakész ismereteket tartalmaz, amelyek nem csak a kardiológusok, hanem a belgyógyászok, családorvosok, rezidensek és az orvostanhallgatók számára is hiánypótló összefoglaló segédanyag.

Tisztelt Kolléga! A Magyar Kardiológusok Társasága újonnan megválasztott Tanácsadó Testülete nevében ajánljuk Önnek ezt a kiadványt.

Budapest, 2010 áprilisa

Prof. Dr. Merkely Béla  
tanszékvezető egyetemi tanár  
Semmelweis Egyetem  
Kardiológiai Központ,  
Kardiológiai Tanszék

Prof. Dr. Préda István  
egyetemi tanár  
Semmelweis Egyetem  
Kardiológiai Központ,  
Kardiológiai Tanszék



## ORVOSKÉPZÉS folyóirat szerzői útmutatója

**A folyóirat célja:** Az 1911-óta megjelenő Orvostudomány legfontosabb célja a hazai orvostudomány folyamatos graduális és posztgraduális képzésének támogatása. A lap elsősorban olyan munkák közlését tartja feladatának, amelyek az orvostudomány egy-egy ágának újabb és leszűrt eredményeit foglalják össze magas színvonalon úgy, hogy azok a gyakorló orvoshoz, szakorvoshoz, klinikushoz és elméleti orvoshoz egyaránt szóljanak. Emellett lehetőség van eredeti közlemények és esetismertetések benyújtására, és az újság a Semmelweis Egyetem szakmai kötelező szinten tartó tanfolyamok előadási összefoglalóinak is teret ad. Az eredeti közlemények a rendszeres lapszámokban, vagy a témához kapcsolódó tematikus lapszámokban kapnak helyet. Fontos feladatunknak tartjuk, hogy rezidens kollégák tollából származó esetismertetéseket is közöljünk, melyeket mentori ajánlással kérünk benyújtani. A beadott dolgozatokat a szerkesztőbizottság előzetes bírálatra adja ki, és a kézirat közlésére a bírálat eredményének függvényében kerül sor. Tudományos dolgozat benyújtására az alábbiak szerint van lehetőség:

- Esetismertetés (case report)
- Fiatal doktorok (PhD) tudományos beszámolója, új eredményeinek összefoglalása (nem tézisek vagy doktori értekezések)
- Klasszikus összefoglaló közlemény az elméleti és klinikai orvostudomány bármely területéről, a legújabb irodalmi eredmények felhasználásával
- „Update” jellegű közlemény, azaz nem egy téma kidolgozása, hanem adott szakterület legújabb tudományos eredményeinek összefoglalása
- Előadási összefoglaló (a tanfolyamszervezők felkérése alapján)

**A kézirat:** A tudományos közleményeket elektronikusan, Word dokumentum formátumban kérjük eljuttatni a szerkesztőségbe. Az illusztrációkat, ábrákat és táblázatokat külön file-ként kérjük elküldeni. Az ábrák címeit és az ábramagyarázatokat a Word dokumentumban külön oldalon kell feltüntetni, az ábra/táblázat számának egyértelmű megjelölésével. A digitális képeket minimum 300 dpi felbontásban kérjük, elfogadjuk tif, eps, illetve cdr kiterjesztésű file-okat. A kézirat elfogadása esetén az ábrákat a szerkesztőség nyomtatott formában is kéri elküldeni. Az orvosi szavak helyesírásában az Akadémia állásfoglalásának megfelelően, a latin írásmód következetes alkalmazását tekintjük elfogadottnak. Magyarosan kérjük írni a tudományágak és szakterületek, a technikai eljárások, műszerek, a kémiai vegyületek neveit. A szerkesztők fenntartják maguknak a stílusi javítás jogát. A mértékegységeket SI mértérendszerben kérjük megadni.

**A kézirat felépítése** a következő: (1) címloldal, (2) magyar összefoglalás, kulcsszavakkal, (3) angol összefoglalás (angol címmel), angol kulcsszavakkal, (sorrendben): magyar cím, angol cím, (4) rövidítések jegyzéke (ha van), (5) szöveg, (6) irodalomjegyzék, (7) ábrajegyzék, (8) táblázatok, (9) ábrák. Az oldalszámozást a címloldaltól kezdve kell megadni és az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

(1) A *címloldalon* sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, a szerzők neve, valamint a szerzők munkahelye, a kapcsolattartó szerző pontos elektronikus és postai címének megjelölésével. (2–3) Az *összefoglalást* magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön oldalakon, a következő szerkezet szerint: „Bevezetés” („Introduction”), „Célkitűzés” („Aim”), „Módszer” („Methods”), „Eredmények” („Results”) és „Következtetések” („Conclusions”) lényegre törő megfogalmazása történjék. A magyar és az angol összefoglalások terjedelme – külön-külön – ne haladja meg a 200 szót (kulcsszavak nélkül). A témához kapcsolódó, maximum 5 kulcsszót az összefoglalók oldalán, azokat követően kérjük feltüntetni magyar és angol nyelven. (4) A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott *rövidítésekről* külön jegyzéket kell készíteni abc-sorrendben. (5) A szövegtörzs szerkezete világos és az olvasó számára átlátható legyen. Eredeti közlemények esetén a „Bevezető”-ben röviden meg kell jelölni a problémafelvetést, és az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti

közleményekre és összefoglalókra kell szűkíteni. A „Módszer” részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a közölt eredmények születtek. Korábban közölt módszereket esetén csak a metodika alapelveit kell megjelölni, megfelelő irodalmi hivatkozással. Klinikai vizsgálatoknál a kézírathoz csatolni kell az illetékes etikai bizottság állásfoglalását. Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia – Egészségügyi Tudományos Tanács – állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes, melyre a metodikai részben utalni kell. A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni. Az „Eredmények” és a „Megbeszélés” részeket világosan kell megszerkeszteni. *Referáló közlemények* benyújtása esetén a szövegtörzs altémákra osztható, melyeket alcímek vezessenek be. *Összefoglaló referátumoknál* a szövegtörzs terjedelme ne haladja meg a 30 000 karaktert (szóközzel), *eredeti közleménynél* (klinikai, vagy kísérletes) ne haladja meg a 20 000 karaktert (szóközzel), *esetismertetésnél* ne haladja meg a 10 000 karaktert (szóközzel), *előadási összefoglaló* esetén pedig ne haladja meg a 8000 karaktert (szóközzel).

**Irodalom:** a hivatkozásokat (maximum 50, előadási összefoglalónál maximum 10) a szövegben való megjelenés sorrendjében tüntessék fel. A szövegben a hivatkozást a sorszáma jelöli.

**Hivatkozás cikkre:** sorrendben: szerzők neve (6 szerző felett et al./és mtsai): cikk címe. folyóirat neve (Index Medicus szerint rövidítve) év; kötetszám:első-utolsó oldal. Példa: 1. Kelly PJ, Eisman JA, Sambrook PN: Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. Osteoporosis Int 1990; 1:56-60. **Hivatkozás könyvfejezetre,** sorrendben: a fejezet szerzői: a fejezet címe. In: szerkesztők (editors): a könyv címe. A kiadás helye, kiadó, megjelenés éve; fejezet első-utolsó oldala. Példa: 2. Delange FM, Ermans AM. Iodide deficiency. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner and Ingbar's the thyroid. 7th ed. Philadelphia, Lipincott-Raven, 1996; 296-316.

**Ábrajegyzék:** a megjelenés sorrendjében, arab számmal sorszámozva egymás alatt tartalmazza az ábra címét és alatta rövid és lényegre törő ábramagyarázatot

**Táblázatok:** külön-külön lapokon kérjük, címmel ellátva és arab számmal sorszámozva. Törekedjenek arra, hogy a táblázat könnyen áttekinthető legyen, ne tartalmazzon zavaróan sok adatot.

**Ábrák:** külön-külön lapokon kérjük. Csak reprodukálható minőségű ábrákat, fényképek küldését kérjük (min. 300 dpi felbontásban), a korábban megjelölt file formátumokban. A kézirat elfogadása esetén a nyomtatott ábrát kérjük beküldeni a szerkesztőségbe és az ábra hátoldalán puha ceruzával kérjük jelölni a szerző nevét, arab számmal az ábra sorszámmát és a vertikális irányát.

A formai hiányossággal beküldött kéziratokat nem tudjuk elfogadni. A gyors lektori és korrektúrafordulók érdekében kérjük a legbiztosabb levelezési, illetve e-mail címet, telefon- és faxszámot megadni. Elfogadás esetén külön levélben kérjük jelezni, hogy a szerzők a közleménnyel egyetértenek (és ezt aláírásukkal igazolják), valamint lemondanak a folyóirat javára a kiadási jogról. Írásbeli engedélyt kérünk mellékelni a már közölt adat/ábra felhasználása, felismerhető személyi ábrázolása, szerzőnek nem minősülő személy nevének említése/feltüntetése esetén. A szerkesztőség az általa felkért szakértők személyét titkossággal kezeli. A kézirat tulajdonjoga a megjelenésig a szerzőt illeti meg, a megjelenés napján tulajdonjoga a kiadóra száll. A megjelent kéziratok megőrzésére szerkesztőségünk nem tud vállalkozni.

A kéziratok benyújtását a következő címre várjuk:

Dr. Szelid Zsolt szerkesztőségi titkár  
Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ  
1122 Budapest, Városmajor u. 68  
Tel: (06-1) 458-6810  
E-mail: orvoskepzes@kardio.sote.hu



## A szívelégtelenség patofiziológiája és molekuláris biológiai alapjai

Pathophysiology and molecular biology of heart failure

Édes István  
Papp Zoltán

**ÖSSZEFOGLALÁS** A szívelégtelenné váló szív rendszerint két szélsőségesen eltérő patofiziológiai állapot: a hipertenzív szívüregi terhelés következtében kamrai falmegevastagodással és megőrzött kontrakciós képességgel jellemzett koncentrikus hypertrophia (diastolés diszfunkció) és a szívüregek megnagyobbodásával és gyengült kontrakciós erejével jellemzett excentrikus hypertrophia (systolés diszfunkció) közti átmenet képét mutatja. A két hemodinamikai változat kialakulásáért a sejtszintű jelátviteli folyamatok egymást részben átfedő spektruma felelős, melyek végeredményben számos gén kifejeződését szabályozva határozzák meg a szívizomsejtek struktúráját, méretét, alakját, molekuláris szabályozási folyamatait, és az extracelluláris mátrix tulajdonságait; összességében a myocardialis „remodelling” molekuláris hátterét. A kontraktilis funkció szempontjából ezek közül az intracelluláris  $Ca^{2+}$ -homeosztázis és a kontraktilis fehérjék érdemelnek kitüntetett figyelmet. A kardiovaszkuláris rendszerre ható stresszhatások a szívizomsejtek felszíni membránjában elhelyezkedő receptorokat egy-egy jól meghatározott kémiai ligand kötődése és/vagy mechanikai inger révén aktiválják, majd intracelluláris másodlagos jelzőrendszerek segítségével modulálják a genetikai állományt. Jelenleg még nem rendelkezünk olyan gyógyszerekkel, melyek a szívelégtelenséghez vezető intracelluláris jeltovábbítás lépéseire hatva védene ki a szívizom kóros remodellációját. A szívelégtelenséghez vezető intracelluláris jelrendszer ugyanis hálózatos szerkezetű, számos párhuzamos jeltovábbító folyamatsorból épül fel, mely a farmakológia beavatkozás lehetőségét nehezíti. A jelrendszeren belül újabban felismert központi elhelyezkedésű csomópontok (pl. glikogén-szintáz-kináz-3 $\beta$  és a hiszton-deacetilázok) modulációja azonban biztató stratégiai megközelítés lehet a szívelégtelenség jövőbeli hatékonyabb kezelésére.

Debreceni Egyetem,  
Orvos- és  
Egészségtudományi  
Centrum,  
Általános Orvostudományi  
Kar,  
Kardiológiai Intézet

**KULCSSZAVAK** krónikus szívelégtelenség, pumpafunkció, elektromechanikai kapcsolat kontraktilis fehérjék, experimentális kardiológia, molekuláris biológia

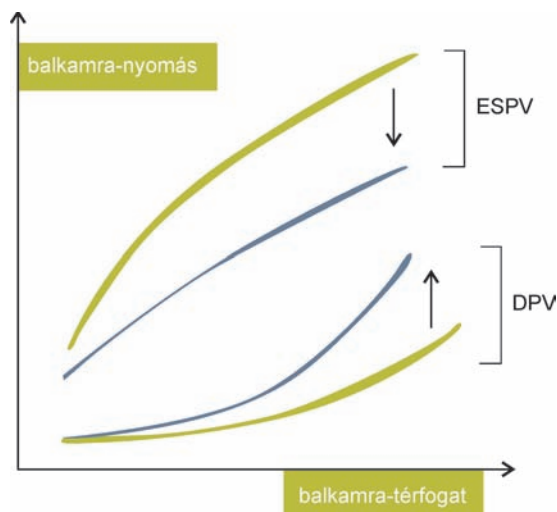
**SUMMARY** The failing heart exhibits in-between characteristics of two diverging pathophysiological conditions: concentric hypertrophy and preserved contractile properties (diastolic dysfunction), and eccentric hypertrophy with enlarged cardiac chambers and impaired contractile properties (systolic dysfunction). The two hemodynamic variants develop in response to partially overlapping spectra of cellular signaling cascades, that regulate the expression of a number of genes determining the structure, size, morphology, molecular regulatory processes of cardiomyocytes, and the properties of the extracellular matrix; altogether the molecular background of myocardial remodelling. From the viewpoint of the contractile process intracellular  $Ca^{2+}$  homeostasis and contractile proteins deserve specific attention. Cardiovascular stress mechanisms involve mechanical stimuli and/or binding of well-defined chemical ligands to their respective sarcolemmal receptors, and hence they mobilize intracellular second messengers to reach the genetic material. Drugs for the intracellular signaling steps to prevent pathologic cardiac remodelling are not yet available. This is because intracellular pathways leading to heart failure form a network with several parallel downstream paths making pharmacological interventions of this kind hard to succeed. However, modulation of recently recognized central nodes within this network (e.g. glycogen synthase kinase 3 $\beta$  and histone deacetylases) appears as a promising strategic approach for a more effective heart failure treatment in the future.

**KEY WORDS** pump function, heart failure, contractile proteins, experimental cardiology, molecular biology

**LEVELEZÉSI CÍM:**  
Dr. Papp Zoltán  
DEOEC Kardiológiai  
Intézet,  
4032 Debrecen,  
Móricz Zs. krt. 22.  
E-mail:  
pappz@dote.hu

Rövidítések

AC	adenilátcikláz
Akt	szerin/treonin-kináz
Atrogin 1,	
AKAP1,	
RCAN1	endogén kalcineurin inhibitorok
ANP	pitvari natriuretikus peptid
$\beta$ AR	$\beta$ -adrenerg receptor;
CAMKII	$Ca^{2+}$ -kalmódulin függő kináz
cAMP	ciklikus AMP
cGMP	ciklikus GMP
DAG	diacilglicerol
GS	$\beta$ -adrenerg receptorhoz asszociált stimulatorikus G-fehérje
Gq	I-receptorhoz, angiotenzin II-receptorhoz, vagy endotelinreceptorhoz asszociált G-fehérje
Gpr	G-fehérje
GSK3 $\beta$	glikogén szintáz kináz 3 $\beta$
DAD	késői utódepolarizáció
FKBP1B	kalstabin fehérje
FOXO	„fork-head” típusú transzkripciós faktorok
GATA4	transzkripciós faktor
HDAC	hiszton-deacetilát
KAM	kalmódulin
LTCC	L-típusú $Ca^{2+}$ -csatorna
MAPK	mitogén aktivált nukleáris transzkripciós faktorok
MEF2	miocita serkentő faktor 2
miRNS	mikroRNS
NaX	$Na^+$ / $Ca^{2+}$ -cseremechanizmus
NFAT	T-sejtek által aktivált nukleáris transzkripciós faktor
NKX2-5	NK2 transzkripciós faktor függő ötös lókus
NO	nitrogén-oxid
pCa	$Ca^{2+}$ -koncentráció logaritmikus egységeiben
PDE5	foszfodiészteráz 5-ös izoforma
pGC	partikuláris guanilátcikláz
PI(3) K- $\gamma$	foszfatidilinozitol-3-hidroxiokináz- $\gamma$
PKA	proteinkináz-A
PKC	proteinkináz-C
PKD	proteinkináz-D
PKG	proteinkináz-G
PLB	foszfolamban
PLC	foszfolipáz-C
RAS	renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer
RR	rianodin-receptor
SR	szarkoplazmatikus retikulum $Ca^{2+}$ -raktár
SRF	transzkripciós faktor
SERCA2	szarkoplazmatikus retikulum $Ca^{2+}$ -pumpa fehérje
sGC	szolubilis guanilátcikláz



1. ábra

A systolés és diastolés szívelégtelenség illusztrálása nyomás-térfogat diagramm segítségével. A bal kamra systolés funkciójának beszűkülése a vég-systolés nyomás-térfogat összefüggés (ESPV) meredekségének csökkenésével, míg a diastolés szívelégtelenség a diastolés nyomás-térfogat (DPV) összefüggés meredekségének fokozódásával ábrázolható.

## Systolés és diastolés szívelégtelenség

A krónikus szívelégtelenséget tradicionálisan a szív-izom összehúzódó képességének, más szóval kontraktilitásának csökkenésével hozzák összefüggésbe, mely a szívbeteg ember mindennapos tevékenységét előbb-utóbb korlátozottá teszi. A betegség első tünetei változékonyak, de gyakori a munka közbeni fáradékonyság és a légszomj. A szívelégtelenség kiváltó okai szintén sokfélék lehetnek, de leggyakrabban a koszorúerek szűkületéhez és a magasvérnyomás-betegséghez társítják. Ezekon felül a szívbírentyűk hibás működése, egyes anyagcsere-betegségek (cukorbetegség, pajzsmirigy-túltengés) vagy mérgezés (pl. alkohol) is, sőt genetikai okok is szerepelhetnek a kiváltó okok között.

A szív pumpatevékenység szempontjából a systolés és diastolés funkció romlása egyaránt szívelégtelenséghez vezethet. A systolés szívelégtelenség, mely a kontrakciós erő és az ejekciós frakció csökkenésével jár együtt, diagnosztikailag és koncepcióban is viszonylag jól körülhatárolható. Nem ilyen tiszta kép a diastolés szívelégtelen-

ség vonatkozásában, mely definíció szerint a szív kamra relaxációs zavarát jelöli systolés funkcióvesztés nélkül (1. ábra). A sokszor átfedő klinikai tünetek ellenére a kétféle szívelégtelenség egymástól való elkülönítésének igénye nem új keletű. Bár a systolés és diastolés szívelégtelenség különválaszthatóságát többen elvi alapon vitatják, valószínű, hogy a két szindróma demográfiai, epidemiológiai kapcsolatok és a kialakulási mechanizmus szempontjából is eltér egymástól. A systolés szívelégtelenségre rendszerint excentrikus hypertrophia, progresszív bal kamrai tárgulat és a bal kamra systolés paramétereinek kóros értékei jellemzőek. Ezzel szemben diastolés szívelégtelenségben a kialakuló hypertrophia többnyire koncentrikus jellegű, a bal kamrai térfogat megtartott vagy csökkent, és a kamrafunkciós paraméterek is elsősorban csak a diastole alatt térnek el a normálistól (1). Felmerült, hogy a két szindrómához tartozó különbségek a cardiomyocyták méretében, alakjában és molekuláris összetételében is tükröződnek. A diastolés szívelégtelenség értelmezhetőségét nehezíti, hogy az csökkent ejekciós frakcióval rendelkező systolés szívelégtelenséggel rendelkező betegekben is kialakulhat. Ezekben a komplikált esetekben is úgy tűnik azonban, hogy a tünetek súlyossága inkább a diastolés szívelégtelenséggel, mintsem az ejekciós frakció csökkenésével állnak összefüggésben (2).

Az, hogy a szív systolés, diastolés vagy esetleg kombinált funkciózavart szenved, minden bizonnyal olyan egymást csak részben átfedő szignalizációs rendszerek aktiválásának köszönhető, melyek sejtproliferációra kifejtett hatásai lényegesen különböznek (3). Ezek excentrikus hypertrophia esetén a szarkomerek számát hosszirányban

fokozzák, míg koncentrikus hypertrophia során a szarkomerek felszaporodása elsősorban egymással parallel figyelhető meg (4). A kamrafal átépülését eredményező szignalizációs folyamatok különbségei már csak azért is figyelmet érdemelnek, mert a systolés szívelégtelenség prognózisát kedvezően befolyásoló gyógyszereink jótékony hatása diastolés szívelégtelenség során nem magától értetődő.

Az elmúlt évtizedekben a szívelégtelenség terápiája jelentős szemléletmódosulásokon ment keresztül, melynek kapcsán a hemodinamikai változásokkal szemben a betegség patogenetikai folyamata került a középpontba. Ennek megfelelően a neurohumorális aktivitás fokozódása egyre kevésbé tűnik kívánatosnak, sokkal inkább olyan folyamatnak, mely a szívelégtelenség progresszióját gyorsítja, ezért azt gátolni célszerű. Mindezek alapján a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAS) gátlása és/vagy a  $\beta$ -blokkoló terápia sokkal inkább azok direkt szívhatásai, mint az egész keringésre kifejtett általános hatásai miatt tűnnek kedvezőnek. Az elmúlt időszakban az is világossá vált, hogy a legtöbb pozitív inotrop hatású szer alkalmazása rövid távon ugyan kedvező lehet, hosszabb távon azonban ezen vegyületek nem képesek javítani a betegek túlélését. Végül, az elmúlt években egyre fokozódó mértékben tapasztalhattuk a beültethető eszközök elterjedését, melyek a kamrai kontraktilis funkciót elektromos ingerek segítségével optimalizálják, követik a betegség progresszióját, és szükség esetén védelmet nyújthatnak a hirtelen szívhalál bekövetkezésével szemben is.

## A neurohumorális rendszer blokkolása

A szív mechanikai funkciójának csökkenése olyan kompenzatorikus folyamatokat indít el, melyek eredményeként a neurohumorális aktivitás (pl. a szimpatikus idegrendszer, RAS, endotelin termelődése és natriuretikus peptidok szekréciója) fokozódik. Ezek a hatások a keringési perctérfogat megőrzése érdekében a szívösszehúzódnások frekvenciáját és erősségét ugyan növelni igyekeznek, azonban a szervezet víztartalma eközben rendszerint fokozódik. Az emberi szívelégtelenség tanulmányozása során nyert adatok alapján elmondható, hogy a betegség progressziója jól korrelál a szimpatikus neurotranszmitterek és neurohormonok plazmaszintjével, míg az állatkísérletes modellek az extracelluláris szignálok potenciális intracelluláris jeltovábbítási mechanizmusainak tanulmányozását tették lehetővé. Mindezen adatok együttesen egyértelműsítették, hogy a fenntartott neurohumorális aktivitás a szívre toxikus hatású és ezért rossz prognózisú (5). A fentiekkel összhangban, olyan transzgenikus állatkísérletekben, melyekben a  $\beta_1$ -receptorokon keresztül történő jelátvitel genetikai manipulációk révén magasabb intenzitású volt szívelégtelenség fejlődött ki, míg az intracelluláris jelátviteli kaszkád valamely distalisabb szintjén mesterségesen előidézett genetikai hiány védelmet jelentett az ilyen típusú eltéréssel szemben (6-8).

A különböző természetű stressz mechanizmusok a szívben különböző jelátviteli útvonalakat aktiválnak. Így például egerekben az élettani ingerként ható fizikai terhe-

lés és a kóros stresszhatást utánzó nyomástúlterhelés egyaránt a szívizom hypertrophiájához vezetnek, jóllehet a két stressz állapot hatására aktiválódó jelátviteli folyamatok egymástól eltérnek. Az élettani jellegű stresszhatások elsősorban a szerin/reonin-kináz Akt-hoz, a STAT3 transzkripció faktorhoz és a gp130 citokinreceptorhoz kötődő útvonalak aktivációját eredményezik. Ezzel szemben a kóros stressz hatásra kialakuló jelátviteli folyamatokban a  $G_{q,11}$ -fehérjéhez kötött receptorok aktivációja, a  $Ca^{2+}$ -kaldmodulin-függő kináz (CAMKII), a mitogén aktivált proteinkinázok (MAPK), a kalcineurin nevű fehérjefoszfataz és a MEF2 jelű transzkripció faktorok játszhatnak kiemelkedő szerepet (9). Csábítóan hat az a feltételezés miszerint az adott élettani vagy kóros jelátviteli folyamat aktiválódását a stresszállapot időszakos (pl. fizikai terhelés) vagy folytonos (pl. nyomás túlterhelés) jellege határozza meg. A helyzet azonban ettől bonyolultabb, mivel a szakaszosan alkalmazott nyomástúlterhelés okozta jelátviteli folyamatok a fizikai terhelés által kiváltottaktól ilyen mesterséges körülménye között is eltérnek. Tehát, inkább a kóros hemodinamikai állapot okozta hatások természete, mint azok időbelisége határozza meg a szívelégtelenséghez vezető kóros átépülés hátterét (10).

A szívelégtelenségben szenvedők túlélését kedvezően befolyásoló terápiás megközelítések a  $\beta$ -adrenerg rendszer gátlását, az angiotenzinkonvertáló enzim és/vagy az  $AT_1$  jelű angiotenzin-II-receptor bénítását (végeredményben a RAS-blokkolását) és/vagy az aldoszteronszintézis gátlását tűzik ki célul (11-13). Hangsúlyozandó, hogy ezek a támadáspontok kivétel nélkül a szívizomsejtek felszíni membránján ható folyamatokat vagy az azokat megelőző biokémiai átalakulásokat módosítják. A szívizomsejtek intracelluláris jeltovábbítási folyamatai az igen intenzív kutatási erőfeszítések ellenére ma még nem kínálnak gyógyászati szempontból elérhető farmakológiai lehetőségeket. A jelenleg rendelkezésre álló farmakológiai megközelítések ugyanakkor igazoltan előnyös sejtben belüli biokémiai változásokat is eredményezhetnek. A  $\beta$ -adrenerg rendszer hosszan tartó gátlása például megfordíthatja a  $\beta$ -adrenerg receptorok szívelégtelenségben tapasztalt down-regulációját, és normalizálhatja a szívizomsejtek csökkent kontraktilitásához vezető kórosan átalakult excitációs-kontrakciós kapcsolatot („reverz-remodelling”) (14). Arra is vannak adatok, hogy az eltérő farmakológiai sajátosságokkal rendelkező  $\beta$ -blokkolók további kiegészítő hatásokkal is rendelkezhetnek. Így a  $\beta_2$ -adrenerg receptorok stimulálását, vagy más jellegű jeltovábbító mechanizmusok (pl. epidermalis növekedési faktor receptor jelátviteli útvonal) párhuzamos aktiválását is előidéző  $\beta_1$ -blokkolók alkalmazásával a  $\beta$ -blokkolók kedvező szívhatásai fokozhatók (15, 16).

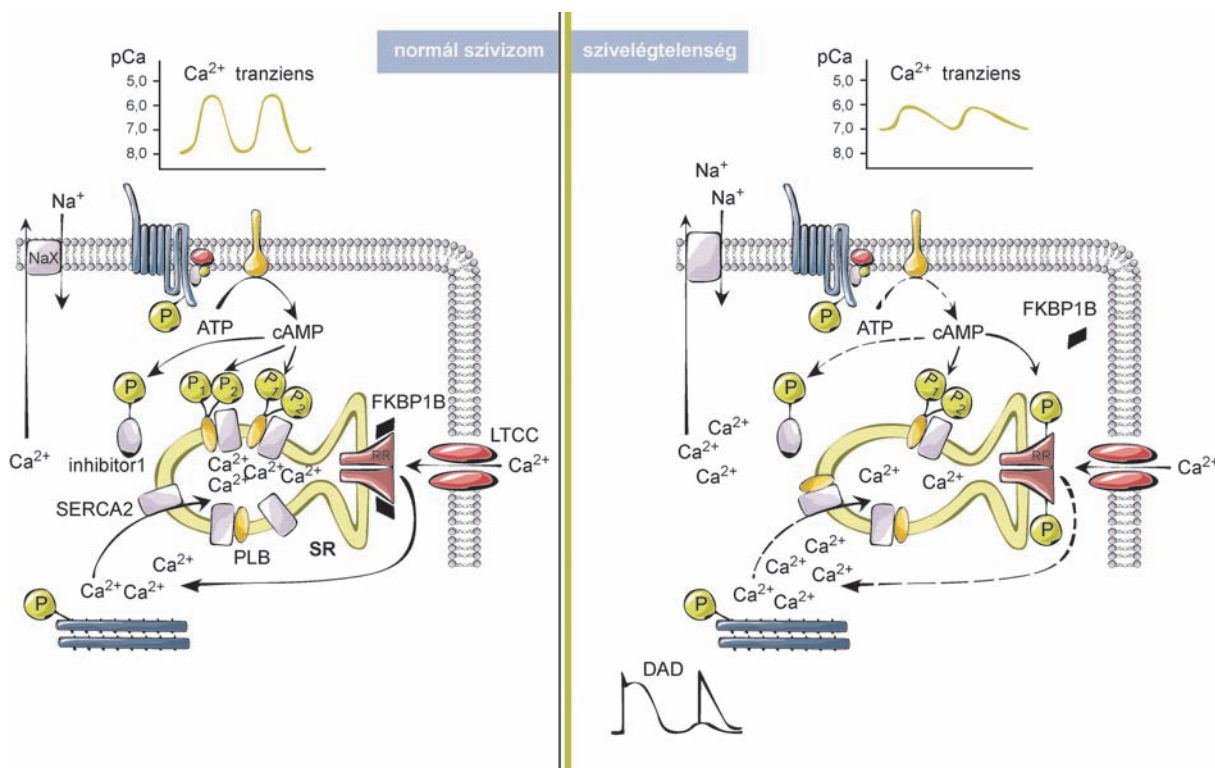
## Kóros pumpafunkciót eredményező celluláris és molekuláris változások

A krónikus szívelégtelenség kapcsán kialakuló kóros pumpafunkció és makroszkopikus szívatépülés hátterében kiterjedt celluláris és molekuláris változások („remodelling”-gel kapcsolatos folyamatok) húzódnak



meg (17). A jelenségek okainak és következményeinek megfelelő értelmezését nagymértékben hátráltatja, hogy a krónikus szívelégtelenség számos jelentősen különböző etiológiájú kórfolyamat végeredménye (18). Ennek következtében a kóreredet okozta elsődleges elváltozások és a hemodinamikai szívelégtelenség (mint „végső közös út”) során megjelenő eltérések igen változékony celluláris és molekuláris elemeket tartalmazhatnak. A napjainkban széles körben alkalmazott állatkísérletes megközelítésekre sajnos ugyanezek a megfontolások érvényesek. Az állatkísérletes adatok humán szívelégtelenségre való közvetlen vonatkoztatását a faji különbségek tovább nehezítik. A végrehajtott nagyszámú vizsgálat – mindezen nehézségek ellenére – napjainkra számos általános érvényűnek látszó celluláris és molekuláris mechanizmust tárt fel (19). Így például bizonyítottnak tekinthető, hogy az elégtelen pum-pafunkciójú szívizomban előbb-utóbb csökkenni fog az  $I_{to,1}$ , az  $I_{kr}$ ,  $I_{ks}$  és  $I_{kl}$   $K^+$ -csatornák expressziója (20). Következményként az akciós potenciálok időtartama (elsősorban kisebb szívfrekvenciák fennállásakor) jelentősen fokozódhat. Az akciós potenciálok hosszának növekedése kedvez a ritmuszavarok kialakulásának és a szívizomsejtekbe történő  $Ca^{2+}$ -belépésnek. Előrehaladott szívelégtelenségben azonban az intracelluláris  $Ca^{2+}$ -tranziensek

amplitúdója mégis csökken, a  $Ca^{2+}$ -tranziensek leszálló szára lassul, és csak a diastolében mért ( $Ca^{2+}$ ), mutat szignifikáns emelkedést (21). Ezeket a változásokat a sejtszintű  $Ca^{2+}$ -mozgásokat befolyásoló fehérjékhez ( $Na^+/Ca^{2+}$ -cserélő fehérje, rianodin-receptor), és a SERCA2  $Ca^{2+}$ -pumpa csökkent működéséhez rendelik (2. ábra) (22). Az intracelluláris  $Ca^{2+}$ -raktározáshoz köthető zavarok részben a  $Ca^{2+}$  felszabadulását szabályozó rianodinreceptor fokozott foszforilációjával lehetnek összefüggésben, melyet a fokozott  $\beta$ -adrenerg aktivitás hatására a PKA vagy a CAMKII rendszer valósít meg (23, 24). A rianodinreceptor túlzott mértékű foszforilációja a calstabin-2 (másként FKBP1B) nevű regulátor fehérje disszociációját eredményezi a rianodinreceptorról, mely a csatorna fokozott vezetőképességéhez, következményesen a  $Ca^{2+}$ -raktárak szabályozatlan ürüléséhez és  $Ca^{2+}$ -függő ritmuszavarok létrejöttéhez vezet. A rianodinreceptorok és a calstabin-2 közti kapcsolat stabilizálása ezért lehetőséget biztosít a ritmuszavarok kivédésében és a szívelégtelenséghez kapcsolódó egyéb maladaptív folyamatok gátlásában is (25, 26). Az intracelluláris  $Ca^{2+}$ -háztartás zavarának másik fontos eleme az intracelluláris  $Ca^{2+}$ -raktárba  $Ca^{2+}$ -ot juttató SERCA2 enzim fehérje szintjének csökkenésével, vagy funkciójának károsodásával (például a



2. ábra

A szívizom kontraktilis működését döntő mértékben meghatározó intracelluláris  $Ca^{2+}$ -homeosztázis elemei egészséges szívben (bal oldali ábrarész) és krónikus szívelégtelenség során (jobb oldali ábrarész). Az ikonok mérete és száma az adott fehérje expressziós szintjével arányos. (További részletek a szövegben.) Rövidítések, pCa:  $Ca^{2+}$ -koncentráció logaritmusos egységeiben; NaX:  $Na^+/Ca^{2+}$ -cseremechanizmus; G pr.: G-fehérje; SERCA2: szarkoplazmatikus retikulum  $Ca^{2+}$ -pumpa fehérje; PLB: foszfolamban; SR: szarkoplazmatikus retikulum  $Ca^{2+}$ -raktár; RR: rianodin-receptor; LTCC: L-típusú  $Ca^{2+}$ -csatorna; FKBP1B: kalstabin fehérje; DAD: késői utódepolarizáció

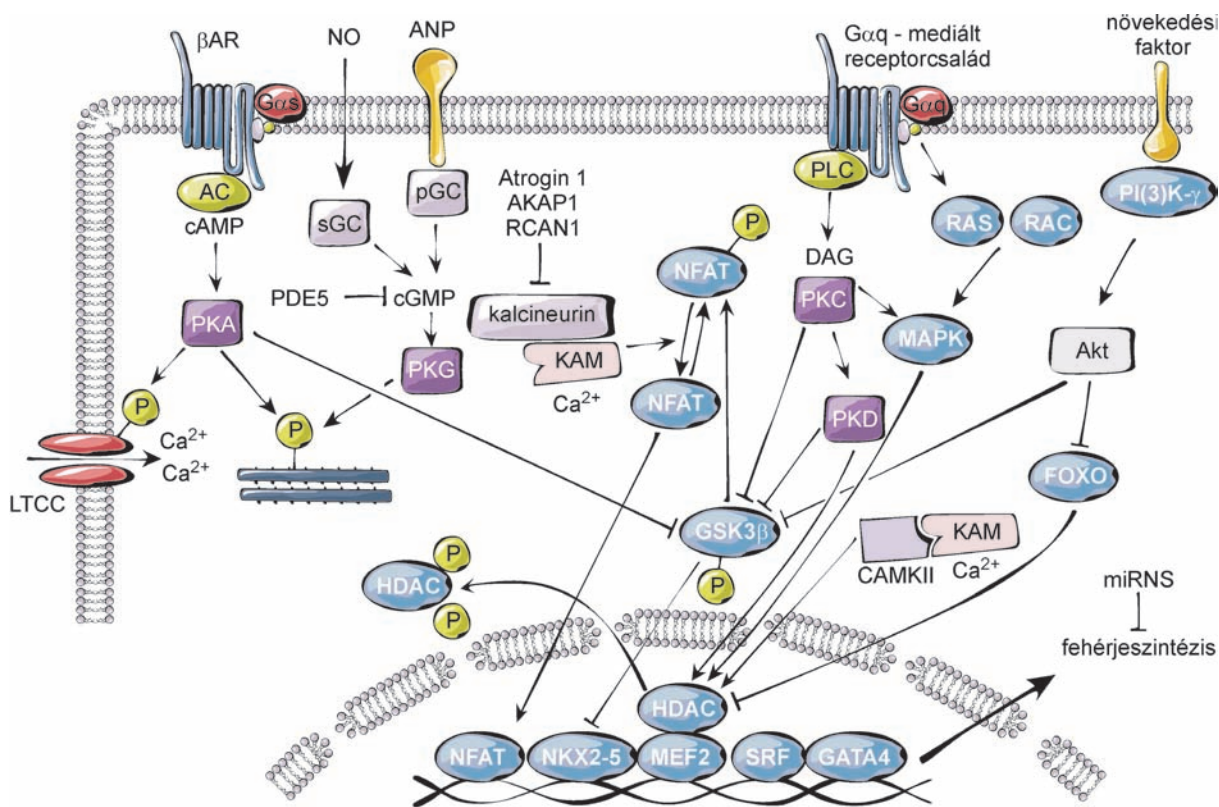
foszfolamban nevű gátlófehérjéjének csökkent foszforilációja miatt), esetleg mindkettővel hozható összefüggésbe (27, 28). Humán szívizomból származó preparátumokban pozitív korrelációt találtak a SERCA2 mRNS és fehérjemennyiség, valamint a kardiovaszkuláris rendszer különböző funkcionális paramétereinek között. Feltételezik tehát, hogy a SERCA2 csökkent működése miatt növekszik diastolában az  $(Ca^{2+})_i$ , ami csökkent, részleges kamrai relaxációhoz, majd súlyos kontraktilitászavarhoz vezet (29). A krónikus szívelégtelenség során kialakuló myocardialis remodellingben tehát változik a sejtszintű  $Ca^{2+}$ -háztartás kulcsfontosságú fehérjéinek expressziója és működése. Elsősorban ezek az aránytalanságok felelősek az intracelluláris  $Ca^{2+}$ -tranziens kóros lefutásáért. A celluláris  $Ca^{2+}$ -homeosztázis megbomlott egyensúlya magyarázhatja a szívfrekvencia növekedésére elmaradó kontraktilis erőfokozódást és (legalábbis részben) a szívelégtelenségben közismerten fokozott ritmuszavar-hajlamot is (22, 27). Állatkísérletekben a szívizomsejtek SERCA2 szintjének genetikai átvitel útján történő fokozása, a foszfolamban gén mesterséges deléciója vagy a foszfolamban konstitutívan foszforilált formájának termelődése gátolta a szív kóros remodellációját (30). Ezért felmerült, hogy a SERCA2 funkciójának génmanipulációs módszerekkel történő fokozása a humán szívelégtelenség kezelésében is eredményes lehet.

A miofibrilláris fehérjék szívelégtelenség során kialakuló változásai szintén régóta intenzív kutatás tárgyát képezik (31). Ismert, hogy előrehaladott szívelégtelenségben a kontraktilis apparátus miozin ATP-áz aktivitása csökken. Kis állatokban (pl. patkányban) és a humán pitvarban csökken a V1 ( $\alpha$ ) és növekszik a V3 ( $\beta$ ) miozin nehéz lánc (MHC izoenzim) expressziós szintje (32). Következésképpen a kontraktilis filamentumok működése ugyan gazdaságosabbá válik, ennek azonban az az ára, hogy csökken a kontrakció maximális sebessége (33). Ezek alapján felmerült, hogy az  $\alpha$ -MHC expressziós szintjének fokozása hatásos terápiás lehetőség lehet (34). A kis emlősöknél leírt miozin izoenzim váltás („switch”) jelentősége a humán kamrai eredetű szívizomsejtekben azonban vitatott (35). A myocardium ökonomikusabb „üzem-módra” való beállása azonban a humán szívre is jellemző. Valószínűsíthető, hogy ebben a változásban az embrionális troponin T izoforma és miozin könnyű lánc expresszió-változások kaphatnak szerepet (36). A hemodinamikai túlterheltség okozta szívelégtelenségben a cTnI bazális foszforilációjának csökkenéséről szintén rendelkezünk adatokkal (37), melynek a kontraktilis rendszer humán szívelégtelenségben tapasztalt fokozott  $Ca^{2+}$ -érzékenységében lehet jelentősége (38). Továbbá, kamrai sejtekben vázizom típusú  $\alpha$ -aktin megjelenéséről is beszámoltak (39). A felhalmozódott ismeretek ellenére nem eldöntött, hogy a humán szívelégtelenség kialakulása során melyek a legfontosabb, funkcionális következménnyel is járó miofibrilláris fehérjeeltérések.

## A szívelégtelenségre jellemző remodellációt serkentő sejtszintű jelátviteli folyamatok

A szívizomsejtek által alkotott izomtömeg hypertrophiás transzformáció következtében fokozódhat. Ez rendszerint vagy a szívízüreg megnagyobbodásával és gyengült kontrakciós erejével jár együtt (systolés diszfunkció), vagy hipertenzív szívízüregi terhelés következtében kamrai falmegevastagodással és megőrzött kontrakciós képességgel (diastolés diszfunkció) társul. Korábbi vizsgálatok a két eltérő hemodinamikai változathoz a sejtszintű jelátviteli folyamatok egymást részben átfedő spektrumát rendelték. Ezekről a jeltovábbító mechanizmusokról összességében elmondható, hogy azok típusosan a szívizomsejt felszíni membránján elhelyezkedő receptorok egy-egy jól meghatározott kémiai ligand kötődése, vagy mechanikai inger kapcsán aktiválódnak. A receptor aktiváció jelzéseket indít a szívizomsejtek intracelluláris terében működő stresszfüggő proteinkinázok vagy proteinfoszfátázok felé, mint amilyenek a ciklikus-AMP-dependens proteinkináz A (PKA), a proteinkináz-C (PKC), a proteinkináz-D (PKD), a MAPK-ok, a CAMKII és a kalcineurin. Ezek az enzimek végeredményben különböző transzkripciósfaktorokat aktiválnak, melyek számos gén átírását szabályozzák, és ezáltal megszabják a szívizomsejtek struktúráját, méretét, alakját, molekuláris szabályozási folyamatait, és az extracelluláris mátrix összetételét; összességében a myocardialis „remodelling” molekuláris hátterét (3. ábra). A korábbi évtizedek kutatási erőfeszítései, melyek egyetlen központi feltevezett biokémiai útvonal felismerését tűzték ki célul nem hoztak sikert. A feltételezést, miszerint lennie kell egy olyan kulcsfontosságú intracelluláris jeltovábbítási folyamatnak, melynek manipulációja révén a szívelégtelenséghez vezető transzformáció eredményesen kivédhető a jelenleg rendelkezésre álló ismeretek tehát nem támogatják. E helyett úgy tűnik, hogy komplex, többnyire párhuzamos jeltovábbító folyamatosok kapnak szerepet a szívizomsejtek genetikai anyagának szabályozásában. Mindazonáltal, központi elhelyezkedésű csomópontok felismerhetők a bonyolult rendszeren belül (melyekre több jelátviteli rendszer is konvergál), mint amilyen a glikogén-szintáz-kináz-3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ), a hiszton-deacetylázok (HDAC) és olyan remodellinghez vezető jelrendszerek, melyek működését kis molekulaméretű anyagokkal lehet módosítani (40).

A közelmúlt egyik kiemelkedő érdeklődést kiváltó jeltovábbító útvonala a szerin/treonin-foszfátáz kalcineurinhoz rendelhető, mely a NFAT nevű transzkripciósfaktorok defoszforilációja révén teszi lehetővé azok sejtmagba történő transzlokációját, és a hypertrophiás genetikai program aktivációját. Ez az útvonal kétségtelenül központi szerepet játszik a szív hypertrophiájában és remodellációjában, de szerepét eddig elsősorban csak állatmodelleken igazolták (41). A kalcineurin a ciklosporin-A és FK506 jelű szervtranszplantációk során alkalmazott immunosuppresszáns hatású gyógyszerek révén gátolható. Ezen gátlószerek mellékhatási azonban korlátozzák a szívbetegek kezelésében való alkalmazhatóságukat.



2. ábra

A szívizomsejt szívélgtelenséghez vezető jelátviteli rendszereinek egyszerűsített vázlatja. A szívizomsejtek felszíni membránján ható stressz ingerek számos párhuzamos jelátviteli mechanizmust aktiválva érik el a sejtmag örökítő anyagát, és ezáltal kóros növekedési válaszokat és funkcionális eltéréseket indukálnak. Rövidítések, ↓: serkentés; ⊥: gátlás; LTCC: L-típusú Ca<sup>2+</sup>-csatorna; NO: nitrogén-oxid; ANP: pitvari natriuretikus peptid; βAR: β-adrenerg receptor; GS: β-adrenerg receptorhoz asszociált stimulatorikus G-fehérje; Gq: 1-receptorhoz, angiotenzin-II-receptorhoz, vagy endothelin-receptorhoz asszociált G-fehérje; sGC szolubilis guanilátcikláz; pGC: partikuláris guanilátcikláz; cGMP: ciklikus GMP; PDE5: foszfodiészteráz 5-ös izoforma; PKG: proteinkináz-G; AC: adenilátcikláz; cAMP: ciklikus AMP; PKA: proteinkináz-A; Atrogin 1, AKAP1, RCAN1: endogén kalcineurin inhibitorok; NFAT: T-sejtek által aktivált nukleáris transzkripciós faktor; PLC: foszfolipáz-C; PKC: proteinkináz-C; DAG: diacilglicerol; GSK3β: glikogén-szintáz-kináz 3β; PKD: proteinkináz-D; MAPK: mitogén aktivált proteinkinázok; CAMKII: Ca<sup>2+</sup>-kaldmodulin függő kináz; KAM: kaldmodulin; Akt: szerin/treonin-kináz; FOXO: „fork-head” típusú transzkripciós faktorok; PI(3)K-γ: foszfatidilinozitol-3-hidroxikináz-γ; miRNS: mikroRNS; NKX2-5: NK2 transzkripciós faktor függő ötös lókus; MEF2: miocita serkentő faktor 2; HDAC: hiszton-deacetiláz; GATA4: transzkripciós faktor; SRF: transzkripciós faktor [(62) alapján]

Újabb a kalcineurin endogén inhibitorait is felfedezték, mint amilyen az AKAP1, atrogin 1 (korábban FBXO32), RCAN1 (korábban MCIP1), melyek talán szelektívbb és ezért hatékonyabb lehetőségeket biztosíthatnak a kalcineurin-NFAT útvonal gátlására.

A hypertrophiás szívizom növekedés más útvonalai között kiemelendő a CAMKII δ-alegysége, melynek a szívélgtelenség progressziójában és arrhythmia hajlamának szabályozásában lehet szerepe (42). A PKC α-izofর্মájának szerepe szintén fontos lehet, hiszen ez az a fehérje, mely a protein-foszfátáz inhibitor-1 (I-1) fehérje foszforilációja révén fokozza a protein-foszfátáz-1 (PP-1) aktivitását. Ez a hatás végeredményben a foszfolamban defoszforilációját idézi elő, mely közvetlenül felelős lehet

a kontraktilis erő szívélgtelenségben tapasztalt csökkenésért (43). A MAPK-ok közül a p38 MAPK érdemel különös figyelmet, hiszen ennek aktivációja fokozza a szívizom fibrosist és kontraktilis diszfunkcióját (44).

### A szívélgtelenségre jellemző remodellációt gátló sejtszintű jelátviteli folyamatok

A korábbi fejezetben felsorolt hypertrophiát indukáló mechanizmuson kívül számos olyan is ismert, melyek a hypertrophiás átalakulást gátolni képesek, ezért ezek inaktivációja vélhetően szintén szerepet kap a szív hypertro-

phiás transzformációjában. Az egyik ilyen tulajdonságú mechanizmus a szívelégtelenség jelátviteli rendszerében csomópont jelentőséggel bíró elem a szerin/treonin-kináz GSK3 $\beta$  mely a szívműködés fejlődését, sejtciklusát, metabolizmusát, apoptózist és gén transzkripcióját egyaránt szabályozza (45). GSK3 $\beta$  aktivitásának modulációja jelentős szerepet játszik a szívműködés hipertrophiás átalakulásában: a GSK3 $\beta$  állapotban gátolja a hipertrophiás folyamatokat, de a GSK3 $\beta$  Akt vagy PK-függő foszforilációja csökkenti ennek a gátlásnak a hatékonyságát, mely a hipertrophiás átalakulás gátlás alóli felszabadulását eredményezi. Ezt a feltételezést igazolják azok a transzgenikus egérkísérletek is melyekben a GSK3 $\beta$  konstítív aktív formájának túlprodukcója kivédte a szív nyomástülsúlyozás okozta hipertrophiás transzformációját (46). GSK3 $\beta$ -hoz köthető szignalizációs lépések azonban ma még nem minden részletükben világosak, és ezért a GSK3 $\beta$  terápiás célpontként való szerepeltetése is vitatott. A GSK3 $\beta$ -án keresztül történő jelátvitel összetettségére utal, hogy a GSK3 $\beta$  domináns negatív mutáns változatát kifejező egértörzsekben a nyomástülsúlyozásra kifejlődő hipertrophia élettani jellegű, tehát kedvező természetű átalakulás. Ezzel szemben, a GSK3 $\beta$  kiugróan jelentős funkciónyerését („gain of function”) eredményező mutáció a vad típusú GSK3 $\beta$ -hoz képest is rosszabb szívfunkciót eredményezett (47). GSK3 $\beta$  aktívációját foszfatázok létrehozhatják, így például a PTEN jelű foszfatáz és tenzin homológ és az INPP5F jelű inozitol polifoszfát-5-foszfatáz F, melyek a foszfatidil-inozitol-3,4,5-trifoszfát (PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub>) koncentrációját csökkentik, és ezáltal mérséklék a foszfatidil-inozitol-3-OH-kináz (PI(3)K)-Akt útvonalon keresztül megvalósuló jelátvitelt (48, 49). GSK3 $\beta$ -hoz hasonlóan a „forkhead” típusú transzkripciós faktorok közé sorolt FOXO alcsoport tagjai is negatív hatást gyakorolnak szívműködés hipertrophiájára, melyet a transzkripciós faktorok foszforilációja felüggeszt (50). A fentiek alapján a FOXO és GSK3 $\beta$ -hoz kötött szignalizációs lépések modulációja terápiás haszonnal kecsegtet a szívelégtelenség kezelése szempontjából, jóllehet a terápiás alkalmazás előtt még további ismereteket kell szerezni ezekről a rendszerekről.

A ciklikus GMP (cGMP) és a ciklikus GMP-dependens proteinkináz-G (PKG) ugyancsak a stressz-függő jelátvitel endogén negatív modulátorai. cGMP akkor keletkezik, amikor a natriuretikus peptidek olyan receptorokhoz kapcsolódnak, melyek guanilát-cikláz enzimhez kötődtek, vagy amikor a szolubilis guanilát-cikláz közvetlenül a nitrogén-oxid aktiválja. A cGMP számos funkcióját tartja fel, melyek között a PKG aktivációja és számos foszfo-diészteráz (PDE) enzim izoforma (például PDE2, PDE3, és PDE5; a cAMP és a cGMP lebontásáért felelős enzimek) serkentése tűnik érdekesnek. A szívműködésben a PKG célpontjai között olyan fehérjék szerepelnek, mint a vékony filamentum troponin I, a foszfolamban és valószínűleg a RGS2 jelű G-fehérje függő jelátviteli folyamatokat moduláló fehérje (51). A PKG farmakológiai úton történő aktiválását a cGMP bontásának gátlásával, például a PDE5-gátló sildenafil alkalmazásával lehet elérni. A PDE5-gátlókat, melyeket klinikailag az erektilis diszfunkció és pulmonális hipertensio kezelésére alkal-

maznak, állatkísérletekben kedvező hatásúnak találták az ischaemiás/reperfúziós szívműködés-károsodás kivédésében, az antraciklinek-kiváltotta apoptotikus sejtelhalás csökkentésében, az akut és krónikus  $\beta$ -adrenerg hatások mérséklésében, és a nyomás-indukált szívműködés hypertrophia teljes vagy részleges kivédésében is (52, 53). A fentiek alapján a PDE5-gátlók szívelégtelenségben történő jövőbeli alkalmazása nem zárható ki.

Több stresszfüggő transzkripciós faktor a szívműködés jelátviteli folyamataiban viszonylag távoli célpontokon fejt ki hatást a szívműködés remodellációs folyamataira. Ilyen a MEF2, a 4-es jelű GATA-kötő fehérje (GATA4), a NFAT és számos HDAC enzim (9). A HDAC enzimek a kromatin kondenzációját segítik elő, ezáltal csökkentik a transzkripciós faktorok kötődésének valószínűségét a DNS-hez. A HDAC enzimek második osztályába sorolt HDAC4, HDAC5, HDAC7 és HDAC9 izotípusok például Ca<sup>2+</sup>-függő módon gyakorolnak gátló hatást a káros hipertrophiára, úgy, hogy közben nem védik ki az élettani jellegű hipertrophia létrejöttének lehetőségét (54). A második osztályba sorolt HDAC-ok bármely stressz-aktivált kináz (például PKD vagy CAMKII) általi foszforilációja a HDAC fehérje 14-3-3 chaperon proteinhez való kapcsolódásával, a transzkripciós rendszerről való disszociációjával (mely a MEF2 derepresszióját is eredményezi) és a HDAC sejtmagból történő exportjával jár együtt (55, 56). Ezzel összhangban, az első osztályú HDAC enzim HDAC2 serkenti a hipertrophia létrejöttét az *Inpp5f* gén repressziója révén, mely a PI(3)K-Akt útvonalon keresztül a GSK3 $\beta$  inaktíválásához vezet (49). Mindezek alapján a HDAC2 gátlása, vagy második osztályú HDAC-ok foszforilációjának kivédése hatásos lehet a stressz hatására kialakuló szívműködés-növekedés szabályozásában. A GATA4 transzkripciós faktort MAPK-ok (extracelluláris-szignál-regulált kináz 1 (ERK1), ERK2 és p38 MAPK) és a GSK3 $\beta$  (inaktívációhoz kapcsolódva) aktiválják a hipertrophiás és elégtelenné váló szívben, jóllehet a GATA4 aktivációja mégis inkább kedvező hatásokat továbbíthat. Utóbbi megállapítást támogatják azok az állatkísérletek is, melyekben a GATA4-et kódoló gén deléciónak kapcsán a szívműködés diszfunkcióját, kamratárgulatot és a szívműködés fokozott apoptózist figyeltek meg (57).

A kis molekulaméretű RNS-ek, az úgynevezett mikroRNS-ek (miRNS-ek) felfedezése, melyek szerepe a transzkripció vagy transláció negatív előjelű szabályozása lehet, újabb távlatokat nyithat számos élettani és kórtani folyamat modulációjában. A számos eddig megismert miRNS között például a miR-21, a miR-133 és a miR-208 a szív hipertrophia kulcsfontosságú szabályozóinak tűnnek méghozzá úgy, hogy a miR-133 antihypertrophiás hatást, míg a miR-208 prohypertrophiás hatást közvetít (34, 58). A miRNS-ek gátlása csábító farmakológiai lehetőségnek tűnik annak tükrében, hogy intravénás alkalmazás mellett ezek a miRNS-ek effektíven blokkolhatók specifikus oligonukleotidok (ún. antagomirok) segítségével, vagy olyan ágensek segítségével melyekre jelenleg mint „miRNS szivacsok” hivatkoznak, tekintve, hogy utóbbiak egyszerre több miRNS gátlására is képesek (59, 60). A miRNS-ekkel kapcsolatos kutatások gyorsan fejlődnek, és a szívelégtelenségben alkalmazható gyógyszerek fej-

lesztésének potenciálisan teret biztosító jövőbeli irányvonalának tűnnek.

A szívelégtelenség kialakulásának kapcsolata a szabadgyökök termelődésével régóta intenzív kutatás tárgyát képezi, jóllehet az eddig alkalmazott terápiás próbálkozások nem hoztak átütő eredményt. Az antioxidánsok alkalmazásával szemben újabban felmerültek olyan stratégiák is, melyek a szabad gyökök termelődésének egyik vagy másik forrásaként szereplő mechanizmust szelektíven befolyásolják. Ebben az összefüggésben, a nitrogénoxid-szintáz-3 (NOS3 vagy eNOS) enzim működése tűnik újabban érdekesnek, mely kóros körülmények között fokozott szuperoxid termelődéshez és szív hypertrophiához vezet (61). A NOS enzim kofaktorának, a tetrahidrobiopterinnek az alkalmazása kedvezően befolyásolhatja ezt a jelenséget, jóllehet ennek a hipotézisnek a klinikai tesztelése még várat magára.

Összefoglalásként megállapítható, hogy:

1. a krónikus szívelégtelenség a szívizomzatra ható mechanikai és humorális stressz hatások eredőjeként akkor alakul ki, amikor az intracelluláris jelátviteli rendszerek az élettani jellegűtől jelentősen eltérő, kóros mintázatban aktiválódnak és ez a fehérjeszintézisben is visszatükröződik;
2. a szívelégtelenséghez vezető intracelluláris jelzőrendszerek bonyolult hálózatot alkotnak, melyen belül számos párhuzamos útvonal kapcsolja össze a felszíni membrán receptorait a sejtmaggal;
3. a szívelégtelenség során kialakuló myocardialis remodelling gátlása jelenleg csak a szívizomsejtek felszíni membránján elhelyezkedő receptorok ingerületi állapotának csökkentésével érhető el, de elképzelhető, hogy az intracellulárisan csomópontot képező jeltovábbító lépések modulációjával a jövőben hatásosabb eszközök is rendelkezésre fognak állni.

## Irodalom

1. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure—abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004; 350:1953-1959.
2. Katz AM, Zile MR. New molecular mechanism in diastolic heart failure. *Circulation* 2006; 113:1922-1925.
3. Wilkins BJ, Dai YS, Bueno OF, Parsons SA, Xu J, Plank DM, et al. Calcineurin/NFAT coupling participates in pathological, but not physiological, cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2004; 94:110-118.
4. Russell B, Motlagh D, Ashley WW. Form follows function: how muscle shape is regulated by work. *J Appl Physiol* 2000; 88:1127-1132.
5. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311:819-823.
6. Wettschreck N, Rutten H, Zywiets A, Gehring D, Wilkie TM, Chen J, et al. Absence of pressure overload induced myocardial hypertrophy after conditional inactivation of Galpha/Galpa11 in cardiomyocytes. *Nat Med* 2001; 7:1236-1240.
7. Yan L, Vatner DE, O'Connor JP, Ivessa A, Ge H, Chen W, et al. Type 5 adenylyl cyclase disruption increases longevity and protects against stress. *Cell* 2007; 130:247-258.
8. Edes IF, Toth A, Csanyi G, Lomnicka M, Chlopicki S, Edes I, et al. Late-stage alterations in myofibrillar contractile function in a transgenic mouse model of dilated cardiomyopathy (Tgalphaq\*44). *J Mol Cell Cardiol* 2008; 45:363-372.
9. Heineke J, Molkentin JD. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7:589-600.
10. Perrino C, Naga Prasad SV, Mao L, Noma T, Yan Z, Kim HS, et al. Intermittent pressure overload triggers hypertrophy-independent cardiac dysfunction and vascular rarefaction. *J Clin Invest* 2006; 116:1547-1560.
11. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1651-1658.
12. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327:669-677.
13. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:709-717.
14. Lowes BD, Gilbert EM, Abraham WT, Minobe WA, Larrabee P, Ferguson D, et al. Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents. *N Engl J Med* 2002; 346:1357-1365.
15. Noma T, Lemaire A, Naga Prasad SV, Barki-Harrington L, Tilley DG, Chen J, et al. Beta-arrestin-mediated beta1-adrenergic receptor transactivation of the EGFR confers cardioprotection. *J Clin Invest* 2007; 117:2445-2458.
16. Xiao RP. Beta-adrenergic signaling in the heart: dual coupling of the beta2-adrenergic receptor to G(s) and G(i) proteins. *Sci STKE* 2001; 2001:re15.
17. Mittmann C, Eschenhagen T, Scholz H. Cellular and molecular aspects of contractile dysfunction in heart failure. *Cardiovasc Res* 1998; 39:267-275.
18. de Tombe PP. Altered contractile function in heart failure. *Cardiovasc Res* 1998; 37:367-380.
19. Barinaga M. Signaling path may lead to better heart-failure therapies. *Science* 1998; 280:383.
20. Janse MJ. Electrophysiological changes in heart failure and their relationship to arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res* 2004; 61:208-217.
21. Beuckelmann DJ, Erdmann E. Ca(2+)-currents and intracellular (Ca2+)i-transients in single ventricular myocytes isolated from terminally failing human myocardium. *Basic Res Cardiol* 1992; 87 Suppl 1:235-243.
22. Bers DM. Altered cardiac myocyte Ca regulation in heart failure. *Physiology (Bethesda)* 2006; 21:380-387.
23. Marx SO, Reiken S, Hisamatsu Y, Jayaraman T, Burkhoff D, Roseblit N, et al. PKA phosphorylation dissociates FKBP12.6 from the calcium release channel (ryanodine receptor): defective regulation in failing hearts. *Cell* 2000; 101:365-376.
24. Curran J, Hinton MJ, Rios E, Bers DM, Shannon TR. Beta-adrenergic enhancement of sarcoplasmic reticulum calcium leak in cardiac myocytes is mediated by calcium/calmodulin-dependent protein kinase. *Circ Res* 2007; 100:391-398.
25. Yano M, Kobayashi S, Kohno M, Doi M, Tokuhisa T, Okuda S, et al. FKBP12.6-mediated stabilization of calcium-release channel (ryanodine receptor) as a novel therapeutic strategy against heart failure. *Circulation* 2003; 107:477-484.
26. Wehrens XH, Lehnart SE, Reiken SR, Deng SX, Vest JA, Cervantes D, et al. Protection from cardiac arrhythmia through ryanodine receptor-stabilizing protein calstabin2. *Science* 2004; 304:292-296.

27. Pogwizd SM, Schlotthauer K, Li L, Yuan W, Bers DM. Arrhythmogenesis and contractile dysfunction in heart failure: Roles of sodium-calcium exchange, inward rectifier potassium current, and residual beta-adrenergic responsiveness. *Circ Res* 2001; 88:1159-1167.
28. Kranias EG, Bers DM. Calcium and cardiomyopathies. *Subcell Biochem* 2007; 45:523-537.
29. Schlotthauer K, Schattmann J, Bers DM, Maier LS, Schutt U, Minami K, et al. Frequency-dependent changes in contribution of SR Ca<sup>2+</sup> to Ca<sup>2+</sup> transients in failing human myocardium assessed with ryanodine. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30:1285-1294.
30. Miyamoto MI, del Monte F, Schmidt U, DiSalvo TS, Kang ZB, Matsui T, et al. Adenoviral gene transfer of SERCA2a improves left-ventricular function in aortic-banded rats in transition to heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:793-798.
31. Perez NG, Hashimoto K, McCune S, Altschuld RA, Marban E. Origin of contractile dysfunction in heart failure: calcium cycling versus myofilaments. *Circulation* 1999; 99:1077-1083.
32. Mercadier JJ, Lompre AM, Wisniewsky C, Samuel JL, Bercovici J, Swynghedauw B, et al. Myosin isoenzyme changes in several models of rat cardiac hypertrophy. *Circ Res* 1981; 49:525-532.
33. de Tombe PP, ter Keurs HE. Lack of effect of isoproterenol on unloaded velocity of sarcomere shortening in rat cardiac trabeculae. *Circ Res* 1991; 68:382-391.
34. van Rooij E, Sutherland LB, Qi X, Richardson JA, Hill J, Olson EN. Control of stress-dependent cardiac growth and gene expression by a microRNA. *Science* 2007; 316:575-579.
35. Nadal-Ginard B, Mahdavi V. Molecular basis of cardiac performance. Plasticity of the myocardium generated through protein isoform switches. *J Clin Invest* 1989; 84:1693-1700.
36. McAuliffe JJ, Gao LZ, Solaro RJ. Changes in myofibrillar activation and troponin C Ca<sup>2+</sup> binding associated with troponin T isoform switching in developing rabbit heart. *Circ Res* 1990; 66:1204-1216.
37. Bodor GS, Oakeley AE, Allen PD, Crimmins DL, Ladenson JH, Anderson PA. Troponin I phosphorylation in the normal and failing adult human heart. *Circulation* 1997; 96:1495-1500.
38. van der Velden J, Papp Z, Zaremba R, Boontje NM, de Jong JW, Owen VJ, et al. Increased Ca<sup>2+</sup>-sensitivity of the contractile apparatus in end-stage human heart failure results from altered phosphorylation of contractile proteins. *Cardiovasc Res* 2003; 57:37-47.
39. Schwartz K, Chassagne C, Boheler KR. The molecular biology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:30A-33A.
40. McKinsey TA, Kass DA. Small-molecule therapies for cardiac hypertrophy: moving beneath the cell surface. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6:617-635.
41. Molkenin JD, Lu JR, Antos CL, Markham B, Richardson J, Robbins J, et al. A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy. *Cell* 1998; 93:215-228.
42. Zhang R, Khoo MS, Wu Y, Yang Y, Grueter CE, Ni G, et al. Calmodulin kinase II inhibition protects against structural heart disease. *Nat Med* 2005; 11:409-417.
43. Braz JC, Gregory K, Pathak A, Zhao W, Sahin B, Klevitsky R, et al. PKC-alpha regulates cardiac contractility and propensity toward heart failure. *Nat Med* 2004; 10:248-254.
44. Liao P, Georgakopoulos D, Kovacs A, Zheng M, Lerner D, Pu H, et al. The in vivo role of p38 MAP kinases in cardiac remodeling and restrictive cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:12283-12288.
45. Hardt SE, Sadoshima J. Glycogen synthase kinase-3beta: a novel regulator of cardiac hypertrophy and development. *Circ Res* 2002; 90:1055-1063.
46. Antos CL, McKinsey TA, Frey N, Kutschke W, McAnally J, Shelton JM, et al. Activated glycogen synthase-3 beta suppresses cardiac hypertrophy in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:907-912.
47. Hirotani S, Zhai P, Tomita H, Galeotti J, Marquez JP, Gao S, et al. Inhibition of glycogen synthase kinase 3beta during heart failure is protective. *Circ Res* 2007; 101:1164-1174.
48. Schwartzbauer G, Robbins J. The tumor suppressor gene PTEN can regulate cardiac hypertrophy and survival. *J Biol Chem* 2001; 276:35786-35793.
49. Trivedi CM, Luo Y, Yin Z, Zhang M, Zhu W, Wang T, et al. Hdac2 regulates the cardiac hypertrophic response by modulating Gsk3 beta activity. *Nat Med* 2007; 13:324-331.
50. van der Horst A, Burgering BM. Stressing the role of FoxO proteins in lifespan and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8:440-450.
51. Hofmann F, Feil R, Kleppisch T, Schlossmann J. Function of cGMP-dependent protein kinases as revealed by gene deletion. *Physiol Rev* 2006; 86:1-23.
52. Takimoto E, Champion HC, Li M, Belardi D, Ren S, Rodriguez ER, et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nat Med* 2005; 11:214-222.
53. Kass DA, Champion HC, Beavo JA. Phosphodiesterase type 5: expanding roles in cardiovascular regulation. *Circ Res* 2007; 101:1084-1095.
54. Zhang CL, McKinsey TA, Chang S, Antos CL, Hill JA, Olson EN. Class II histone deacetylases act as signal-responsive repressors of cardiac hypertrophy. *Cell* 2002; 110:479-488.
55. McKinsey TA, Zhang CL, Olson EN. Activation of the myocyte enhancer factor-2 transcription factor by calcium/calmodulin-dependent protein kinase-stimulated binding of 14-3-3 to histone deacetylase 5. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:14400-14405.
56. McKinsey TA, Zhang CL, Lu J, Olson EN. Signal-dependent nuclear export of a histone deacetylase regulates muscle differentiation. *Nature* 2000; 408:106-111.
57. Oka T, Maillet M, Watt AJ, Schwartz RJ, Aronow BJ, Duncan SA, et al. Cardiac-specific deletion of Gata4 reveals its requirement for hypertrophy, compensation, and myocyte viability. *Circ Res* 2006; 98:837-845.
58. Care A, Catalucci D, Felicetti F, Bonci D, Addario A, Gallo P, et al. MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy. *Nat Med* 2007; 13:613-618.
59. Krutzfeldt J, Rajewsky N, Braich R, Rajeev KG, Tuschl T, Manoharan M, et al. Silencing of microRNAs in vivo with 'antagomirs'. *Nature* 2005; 438:685-689.
60. Ebert MS, Neilson JR, Sharp PA. MicroRNA sponges: competitive inhibitors of small RNAs in mammalian cells. *Nat Methods* 2007; 4:721-726.
61. Takimoto E, Champion HC, Li M, Ren S, Rodriguez ER, Tavazzi B, et al. Oxidant stress from nitric oxide synthase-3 uncoupling stimulates cardiac pathologic remodeling from chronic pressure load. *J Clin Invest* 2005; 115:1221-1231.
62. Mudd JO, Kass DA. Tackling heart failure in the twenty-first century. *Nature* 2008; 451:919-928.

# A 100 éves sanofi-aventis/Chinoin kutatás-fejlesztésének középpontjában az Ön egészsége áll!

A sanofi-aventis/Chinoin Magyarország piacvezető, kutatóorientált, 100 éves hazai tradícióval bíró gyógyszeripari vállalata. A világ és Európa egyik vezető gyógyszergyáraként a sanofi-aventis csoport gyógyszerkínálata több millió ember egészségéhez járul hozzá a vényköteles, és nem-vényköteles termékek területén, a prevenciótól a kórházi kezelésig.

**100**  
éves a

**sanofi-aventis/Chinoin**



**sanofi aventis**

Az egészség a legfontosabb

sanofi-aventis/Chinoin

1045 Budapest, Tó utca 1-5  
Tel.: (06-1) 505-0050



Simmelweis Kiadó

szolgálat: (06-1) 505-0055  
www.sanofi-aventis.hu

# A farmakogenomika szerepe a szívelégtelenség célzott terápiájának megválasztásában

Role of pharmacogenomics in the therapy of heart failure

Szelid Zsolt László<sup>1</sup>  
Tóth Miklós<sup>2</sup>

**ÖSSZEFOGLALÁS** A különféle fenotípusú szívelégtelenség kialakulásában fontos szerepük van az öröklődő mutációknak. Számos ismert genetikai variancia azonban nem okoz betegséget, viszont bizonyos tényezők fennállása esetében befolyásolhatják a betegségre való hajlamot, illetve a gyógyszeres kezelés hatékonyságát. Ebben a tanulmányban a szívelégtelenség egyénre szabott terápia eddig legtöbbet tanulmányozott szignalizációs mechanizmusának, a béta-adrenerg hatást alakító polimorfizmusok jelentőségét írjuk le az eddigi reprodukálható eredmények tükrében.

**KULCSSZAVAK** farmakogenomika, szívelégtelenség, béta-blokkoló kezelés

**SUMMARY** Genetic mutations are strong etiological factors in the development of heart failure with different phenotypes. Several genetic variants are, however, not causing heart failure, but may influence the predisposition and the effective therapy of the disease. In this short review authors try to demonstrate according to reproducible studies the impact of the genetic variants of the most extensively studied signaling mechanism, the beta adrenergic effect on the therapeutic effect of heart failure.

**KEY WORDS** pharmacogenomics, heart failure, beta blocker therapy

<sup>1</sup> Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai Központ  
<sup>2</sup> Semmelweis Egyetem, Testnevelési és Sporttudományi Kar, Egészségtudományi és Sportorvosi Tanszék

**LEVELEZÉSI CÍM:**

Dr. Szelid Zsolt László  
1122- Budapest, Városmajor u. 68.

*E-mail:*

*szelid.zsolt@kardio.sote.hu*

## Bevezetés

A szívelégtelenség kezelési módszereinek jelentős fejlődése ellenére a betegség morbiditása igen magas, a diagnózis felállításától kezdve az éves mortalitás 20% feletti, és a 8 éves mortalitás több mint 80%. A betegek kb. fele hirtelen szívhalált szenved el, és a hirtelen szívhalál előfordulása 6-9-szeres az átlagpopulációhoz képest (1). A betegség genetikai vizsgálata során a jelenleg elérhető vizsgálatok szinte kizárólag a familiárisan halmozódó cardiomyopáthiák genotipizálására fókuszálnak. A familiárisan halmozódó kórképekben a diagnosztika terápiás haszna elsősorban a családtagok szűrésében, valamint az adott mutáció és a hirtelen szívhalál kockázatának megítélésében fontos. Az egyének közti genetikai variabilitásban fontos szerepet játszó kb. 3-4 millió, ún. „egy nukleotidos” polimorfizmus (single nucleotide polymorphism, SNP) azonban ma igen izgalmas kutatási terület, amely a szívelégtelenség személyre szabott terápiájában vélhetőleg lényeges adatokkal szolgálhat. Az SNP-k önmagukban ugyanis nem okoznak betegséget, annak progresszióját, valamint a terápia hatékonyságát viszont alapvetően befolyásolhatják. Az eddig rendelkezésre álló és több vizsgálatban is megismételhető bizonyult klinikai megfigyelések döntő része a béta-adrenerg szignalizációt befolyásoló varianciákkal kapcsolatos, amelyek részben a béta-adrenerg receptor, valamint a G-fehérje-kináz (GRK) gének

varianciáit jelentik. Ugyancsak befolyásolják azonban a béta-adrenerg szignalizációt a máj citokróm P450 enzimrendszer aktivitást csökkentő varianciái. Mindezen eredmények alapján a következő években joggal várható, hogy a klinikai gyakorlatban megjelennek az első terápia-beállítást célzó genotípus-vizsgálatok. A béta-adrenerg receptor blokkoló tartós kezelés szívelégtelenségben javítja a mortalitást (2). Ennek és a javuló systolés balkamrafunkciónak fő oka vélhetően a szívelégtelenségben fokozódó béta-agonisták hatásának gátlása. A genetikai varianciák az antagonistá kezelési hatását elméletileg több pontos is képesek befolyásolni. Ezidáig humán vizsgálatokban három genetikai variancia modifikáló szerepe valószínűsíthető: a béta-1-adrenerg receptor Arg389Gly (3), a GRK5 Gln41Leu (4), valamint a citokróm P450 enzim CYP2D6 aktivitást csökkentő polimorfizmusa (5).

## Béta-1-adrenerg receptor Arg389Gly polimorfizmus jelentősége

A béta-1-adrenerg receptor pozitív inotrop, luzitrop és kronotrop hatást fejt ki. A béta-blokkolók hatásukat elsősorban ezen receptoron fejtik ki, az agonisták kompetitív gátlásával. A 389-es aminosav pozícióban az Arg-Gly cseréje az eddig vizsgált valamennyi etnikai csoportban jelen van (6, 7). A Gly389 allél jelenléte mérsékli a G-fehérje



kötődést, és ezáltal csökkenti az aktivált receptor intracelluláris szignalizációját. Mindezek által kisebb az agonista hatás és a deszenzitizáció mértéke is az Arg389 allélhez képest (8). A polimorfizmus terápiás relevanciáját számos humán vizsgálatban is megerősítették. A béta-1-receptor-szelektív dobutamin infúziója során a Gly389 homozigóták inotrop és kronotrop válasza kisebb volt, mint az Arg389 homozigótáké (9). Systolés szívelégtelenségben elvégzett vizsgálat is mutatott ki összefüggést a balkamrafunkció-változás és a 389-es polimorfizmus között. Tartós béta-blokkoló kezelés (carvedilol) mellett 6 hónapos követésnél a Gly389 homozigóták systolés balkamra-funkciója nem változott, míg az Arg389 homozigótákban kismértékű (8,7%-os), de szignifikáns javulást mutattak ki (10). Ezt az eredményt egy másik vizsgálatban, ugyancsak szívelégtelen betegekben megerősítették (11). A heterozigóták mindkét vizsgálatban intermedier vagy inkább az Arg389 homozigótákra jellemző balkamra-funkció-javulást mutattak. A 389 polimorfizmus hasonló hatású mutatták ki javuló balkamra-funkció mellett a béta-1-receptor szelektív metoprolol tartós adása során is (12). Ezek az adatok azt valószínűsítik, hogy a Gly389 homozigóta egyénekben a béta-1-adrenerg receptor eleve béta-blokkolt állapotban van, míg az Arg389 genotípussal rendelkezők fokozottan érzékenyek az agonistákra és ezáltal az antagonisták hatására is fokozottan érvényesül.

Liggett és munkatársai (6) a 389 polimorfizmus béta-blokkoló kezelésre adott válaszát miocardium biopszis preparátum kontraktilitási paraméterein is vizsgálták és összevetették a mortalitási adatokkal. A nem szívelégtelen betegek jobbkamra-biopsziás preparátuma Gly389 allél jelenléte esetében csökkent kontraktilitást mutatott az Arg389 homozigótákhoz képest. Hasonló, de kisebb mértékű különbséget figyeltek meg szívelégtelen betegek esetében is. A megfigyelés legizgalmasabb pontja az volt, amikor ugyanazok a feltételek mellett a béta-adrenerg szignalizációt kikerülő, direkt adenilát-cikláz-aktivitást fokozó forskolin hatását vizsgálták, nem találtak különbséget a variánsok kontraktilitási eredményei között. Ez a figyelemre méltó eredmény azt a gondolatot erősíti, miszerint a béta receptor polimorfizmusainak valóban van jelentősége az adrenerg válasz kialakításában és a béta-blokkoló kezelés hatékonyságában. Ennek a vizsgálatnak a klinikai mintái a bucindolol kezelést tanulmányozó BEST vizsgálatból kerültek ki (13). A vizsgálatban az Arg389 homozigóták mortalitása bucindolol kezelés mellett alacsonyabb volt, mint a béta-blokkolóval nem kezelt és a Gly389 alléllal rendelkező betegek mortalitása. Különös figyelmet érdemel viszont, hogy a Gly alléllal rendelkező béta-blokkoló kezelés alatt álló betegek mortalitása azonos volt a placebo és a béta-blokkoló vizsgálati csoportban. Ezek alapján tehát az Arg389 homozigóták bucindolol-respondereknek, a Gly alléllal rendelkező betegek pedig bucindolol non-respondereknek bizonyultak.

## A GRK Gln41Leu polimorfizmus

A G-fehérje-kinázok a béta-adrenerg receptorok deszenzitizációját fokozzák, ami által szívelégtelenségben befolyásolják az adrenerg választ. A GRK által kifejtett

hatás lényegében egy endogén védő mechanizmusnak fogható fel, ami hatásában hasonlít a terápiás célú béta-blokkoló kezeléshez. A GRK2 és GRK5 a szívizomzatban magas koncentrációban vannak jelen (14). A GRK5 génben 4, aminosavcserét is okozó SNP-t azonosítottak, amelyek közül a 41-es pozíciójú Gln-Leu csere a leggyakoribb. A Leu41 allél különösen a fekete amerikaiakban gyakori, akik kb. 40%-ban hordozzák a minor allélt, míg a kaukázusi populációban ez csak kb. 2%-ban van jelen. In vitro vizsgálatok azt mutatták, hogy a Leu41 variáns esetében a GRK a béta-1- és béta-2-adrenerg receptorok deszenzitizációját fokozza, ami által mérsékli a béta-adrenerg választ (15). A polimorfizmus szerepét in vivo vizsgálatban is igazolták katekolamin túladagolású eger modellben. Míg a Gln41 homozigóta állatokban a fokozott krónikus katekolamin hatás során kialakult a klasszikus, dilatatív cardiomyopathiára jellemző, csökkent bal kamrai ejekciós frakciót eredményező kórkép, addig a Leu41 homozigótákban ugyanezen feltételek mellett a betegség nem fejlődött ki (4). Szívelégtelen (ischaemiás és nem-ischaemiás) fekete amerikai betegekben (n=375) az 1 vagy 2 Leu41 allélt hordozókban szignifikánsan magasabb volt a szívtranszplantáció mentes túlélést, mint a Gln41 homozigóták esetében és a hatás erőssége hasonló volt a hatékony béta-blokkoló kezeléshez.

Szívelégtelen betegekben vizsgálták, hogy a klinikai hatással rendelkező béta-1-adrenerg receptor 389 polimorfizmus és a GRK5 41 polimorfizmus együttes jelenléte hogyan befolyásolja a klinikai eredményeket. Egy 2460 szívelégtelen beteg vizsgálati tanulmányban 16 erre a kérdésre keresték a választ. A betegek 82%-a kapott béta-blokkoló kezelést, ami az utánkövetés során szignifikánsan javította a mortalitást. Alcsoport-analízis során kiderült, hogy a gyógyszerrel összefüggő mortalitáscsökkenés csak a kaukázusi betegek esetében volt szignifikáns, a fekete amerikaiakban viszont nem! Béta-blokkoló kezelésben nem részesülő fekete amerikaiak és kaukázusiak túlélése között nem volt különbség, a béta-blokkoló kezelés mellett azonban a kaukázusi populáció szignifikánsan hosszabb ideig élt, mint a fekete amerikai betegek. A béta-1-adrenerg receptor 389-es polimorfizmus Gly allélla csak a kaukázusi populációban függött össze a rövidebb túlélési idővel a béta-blokkolóval nem kezelt betegekben. A GRK5 Leu41-es allél, amely a béta-blokkolóval nem kezelt betegekben növeli a túlélési időt, szinte kizárólag a fekete amerikai betegekben volt jelen. Mindezek tudatában, ha a béta-1-adrenerg receptor Arg389 homozigóta és a GRK5 Gln41 homozigóta genotípusok együttes jelenlétét vizsgálták, akkor a béta-blokkoló mortalitást csökkentő hatása mind a kaukázusi, mind pedig a fekete amerikai betegekben érvényesült. A béta-blokkoló kezelés nélküli szívelégtelen betegekben a béta-1-receptor Arg 389 és a GRK5 Leu41 homozigótákban érvényesülő fokozott béta-adrenerg deszenzitizáció korai mortalitás csökkenés fő tényezője. A genotípusok és a gyógyszeres kezelés összefüggései a vizsgálati egyének igen pontos definálását igénylik, amit jelentősen befolyásol az érintett allél adott etnikumban meglévő aránya, valamint az azonos szignalizációs útból részt vevő polimorfizmusok együttes hatásának vizsgálata.

## További tényező: a CYP2D6 genetikai variancia

A béta-blokkolók, így a metoprolol metabolizmusa legfontosabb helye a máj citokróim P450-es enzimrendszerre. Ezen belül elsősorban a CYP2D6 szerepe a kiemelendő, amelynek aktivitása alapvetően befolyásolja az aktív szérum metoprolol-szintjét (17). A CYP2D6 enzim génnek kb. 80 varianciája ismert, amelyek befolyásolják annak aktivitását. A kaukázusi populációban kb. 5%-ban vannak jelen az ultragyorsan metabolizáló varianciák, 70%-ban az ún. fokozottan metabolizáló, 15%-ban a közepesen metabolizáló, valamint 10%-ban az alacsony szinten metabolizáló varianciák (18). A különféle gyorsasággal metabolizáló polimorfizmusok esetében a metoprolol fél életideje 2,8 és 7,5 óra között változik. Eddigi vizsgálatokban a fokozottan metabolizáló genotípussal rendelkezőkben – amelyek a kaukázusi populáció jelentős részét jelentik – a metoprolol negatív kronotrop és hypotonizáló hatása fokozottan érvényesül (19). A gyengén metabolizáló betegekben terápiás dózisu metoprolol kezeléssel fokozottan érvényesülnek a mellékhatások. Egy retrospektív vizsgálatban igazolódott, hogy a metoprolol elhagyása az alacsonyan metabolizálóknál magasabb volt,

mint a hatékonyan metabolizáló betegekben (20). Újabb vizsgálatok a metoprolol plazmaszintjének megfelelő változás ellenére ugyan nem tudták igazolni a gyengén metabolizáló betegekben a mellékhatások fokozott megjelenését (12), el kell viszont ismét mondani, hogy a gyengén metabolizáló egyének a kaukázusi populációban alulreprezentáltak. Más, ugyancsak a CYP450D6 enzimen metabolizálódó gyógyszerek, pl antidepresszánsok esetében, egyértelműen fokozódnak a mellékhatások (21).

## Receptírást megelőző genotipizálás?

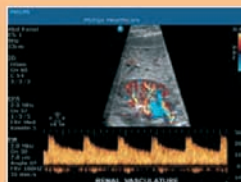
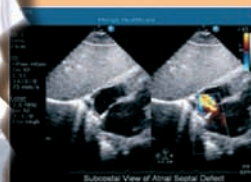
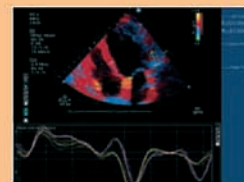
Az általánosan elfogadott szakmai irányelveknek megfelelően, pl. I. osztályú ajánlásnak megfelelően béta-blokkolóval kezelt szívelégtelen betegek kezelése során számos egyéni probléma merül fel. Ebben az összefoglaló dolgozatban a legtöbbet tanulmányozott szignalizációs út, a béta-adrenerg hatás egyéni terápiás lehetőségeit írtuk le a genetikai varianciák szempontjából. A szívelégtelenségben is erős evidencián alapuló béta-blokkoló kezelést a farmakogenomikai megfontolások természetesen nem dönthetik meg. A béta-blokkoló kezelés finom hangolásába, a dózis beállításába, illetve esetlegesen a molekula kiválasztásába viszont beleszólhat a genotipizálás.

### Irodalom

- Lloyd-Jones D, et al. Heart disease and stroke statistics -2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121, e46-e215.
- Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001-2007.
- Mason DA, Moore JD, Green SA, Liggett SB. A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human beta-1-adrenergic receptor. *J Biol Chem* 274, 12670-12674 (1999).
- Liggett SB, et al. A GRK5 polymorphism that inhibits beta-adrenergic receptor signaling is protective in heart failure. *Nat. Med* 2008; 14:510-517.
- Sachse C, Brockmoller J, Bauer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997; 60, 284-95.
- Liggett SB, Mialeit-Perez J, Thaneemit-Chen S, et al. A polymorphism within a conserved beta (1)-adrenergic receptor motif alters cardiac function and beta-blocker response in human heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:11288-93.
- Pacanowski MA, Zineh I, Li H, et al. Adrenergic gene polymorphisms and cardiovascular risk in the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Trans Med* 2008; 6:11-16.
- Rathz DA, Gregory KN, Fang Y, Brown KM, Liggett SB. Hierarchy of polymorphic variation and desensitization permutations relative to beta 1- and beta 2-adrenergic receptor signaling. *J Biol Chem* 2003; 278:10784-9.
- Bruck H, Leineweber K, Temme T, et al. The Arg389Gly beta 1-adrenoreceptor polymorphisms and catecholamine effects on plasma-renin activity. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:2111-5.
- Mialeit-Perez J, Rathz DA, Petrashevskaya NN, et al. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms confer differential function and predisposition to heart failure. 2003; *Nat Med* 9:1300-5.
- Molenaar P, Chen L, Semmler AB, Parsonage WA, Kaumann AJ. Human heart beta-adrenoreceptors: beta 1-adrenoreceptor diversification through „affinity states” and polymorphism. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34:1020-8.
- Terra SG, Pauly DF, Lee CR, et al. Beta-adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/extended release in heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77:127-37.
- BEST Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1659-67.
- Premont RT, Koch WJ, Ingles J, Lefkowitz RJ. Identification, purification, and characterization of GRK5, a member of the family of G protein-coupled receptor kinases. *J Biol Chem* 1994; 269:6832-41.
- Wang WC, Muhlbachler KA, Blecker ER, Weiss ST, Liggett SB. A polymorphism of the G-protein coupled receptor kinase 5 alters agonist-promoted desensitization of the beta 2-adrenergic receptors. *Pharmacogenet Genom* 2008; 18:729-32.
- Cresci S, Kelly RJ, Cappola TP, et al. Clinical and genetic modifiers of long-term survival in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(5):432-44.
- Lennard MS, Silas JH, Freestone S, Ramsay LE, Tucker GT, Woods HF. Oxidation phenotype- a major determinant of metoprolol metabolism and response. *N Engl J Med* 1982; 307:1558-60.
- Raimundo, S, Fischer, J, Eichelbaum, M, Griese, E.U, Schwab, M, Zanger, U.M. Elucidation of the genetic basis of the common intermediate metabolizer phenotype for drug oxidation by CYP2D6. *Pharmacogenetics* 2000; 10:577-81.
- Rau T, Wuttke H, Michels LM, et al. Impact of the CYP2D6 genotype on the clinical effects of metoprolol: a prospective longitudinal study. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85:269-72.
- Wuttke, H, Rau, T, Heide, R, et al. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72:429-37.
- Wedlund PJ. Cytochrome P450 2D6 and antidepressant toxicity and response: what is the evidence? *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75:373-5.



**ODAJUTNI A BETEGHEZ  
CSAK A KÉP EGYIK FELE.**



**EZ PEDIG A MÁSIK FELE.**



## PHILIPS CX 50 ULTRAHANG KÉSZÜLÉK. Csúcsmínőségű képalkotás – hordozható formában.

Nem lehet kérdés: a hordozhatóság ma már alapkövetelmény. Ezért van szükség olyan készülékre, amelyet oda lehet vinni azokhoz a betegekhez, akik nem képesek eljutni az echo laborba. De odajutni a beteghez még csak kép egyik fele. A klinikai teljesítmény és a képminőség legalább ugyanolyan fontos.

A PHILIPS CX50 CompactXtreme ultrahang készülék ugyanazt a kimagasló képalkotást biztosítja, mint a PHILIPS iE33 prémium kategóriás echokardiográfias berendezés. De olyan portábilis formában, amelyet arra terveztek, hogy bárhová oda lehessen vinni, ahova csak kell. Így a legnehezebben vizsgálható betegeknél is megbízható lesz a diagnózis.

*„Hihetetlen jó a képminősége. Sohasem láttam még ilyen részletgazdag képet.”*

**Miért is elégedne meg csak a kép egyik felével?**

Részletekért érdeklődjön:



Kereskedelmi és Szolgáltató Kft.

2040 Budaörs, Károly király u. 39. • Tel.: 06 23 500 356  
www.hunmed.hu • e-mail: hunmed@hunmed.hu

**PHILIPS**  
sense and simplicity



**PageWriter** EKG-k  
**StressVue** terheléses EKG-rendszerek  
**DigiTrak** diagnosztikai EKG holter-rendszerek

**IntelliVue** páciensmonitor-rendszerek  
**ICIP** elektronikus lázlap-rendszer  
**HeartStart** defibrillátorok

20 éve  
**medexpert**  
műszer és megoldás a legjobbaktól

1037 Budapest, Törökvő u. 5-7.  
Tel.: 06 1 250 1100 Fax: 06 1 250 3795  
e-mail:  Semmelweis Kiadórt.hu  
www.medexpert.hu

**PHILIPS**

## Echokardiográfia a szívelégtelenség finomabb diagnosztikájában

The role of echocardiography in heart failure

Apor Astrid

**ÖSSZEFOGLALÁS** Az elmúlt évtizedekben az echokardiográfia nélkülözhetetlenné vált a szívelégtelenségben szenvedő betegek kezelésében. Az egyre kifinomultabb ultrahang-modalitások mindinkább lehetővé teszik a szív működés fiziológiájának és patológiájának mélyebb megértését, ami hozzájárul a betegség korai felismeréséhez, a progressió megelőzéséhez és az optimális terápia megválasztásához. Az echokardiográfia a legköltséghatékonyabb képalkotó eljárás, amely nemcsak a szívelégtelenségben kialakuló morfológiai változásokról, hanem a mélyreható hemodinamikai eltérésekről is számot ad neminvaszív módon, ami különleges rangra emeli a képalkotó eljárások tárházában. E cikkben vázlatosan összefoglaljuk az echokardiográfia szerepét a szívelégtelenség diagnosztikájában és nemfarmakológias kezelésében kitérve a legígéretesebb új metodikák alkalmazhatóságára.

Semmelweis Egyetem  
Kardiológiai Központ

**KULCSSZAVAK** echokardiográfia, szívelégtelenség, reszinkronizációs pacemaker terápia

**SUMMARY** Echocardiography have become indispensable in the management of heart failure during the last three decades. Recent sophisticated developments in cardiac ultrasound permit deeper understanding of physiological and pathological cardiac function, contributing to the early recognition and prevention of disease, and the choice of the optimal medical and non-pharmacological therapy. Echocardiography is outstandingly important imaging modality in heart failure not only because of its unique cost effectiveness, but also because it can provide essential information on haemodynamic disorders beside the structural abnormalities developing in the failing heart. In this paper we will shortly summarize the role of echo in the evaluation of heart failure and its feasibility in cardiac resynchronization therapy, and highlight in brief the promising new techniques.

**LEVELEZÉSI CÍM:**

Dr. Apor Astrid  
Semmelweis Egyetem  
Kardiológiai Központ,  
1022 Budapest  
Városmajor utca 68.  
E-mail:  
aporastrid@gmail.com

**KEY WORDS** echocardiography, heart failure, cardiac resynchronization therapy

*Rövidítések*

RT3DE	realtime 3-dimensional echocardiography
MR	mágneses rezonancia
IBS	integrated backscatter
TDI	szöveti Doppler
STE	speckle tracking echokardiográfia
SR	strain rat
CRT	cardialis reszinkronizációs terápia
ICEi	ntracardialis echo
AV	atrioventricularis

A szívelégtelenség számottevő és egyre fokozódó jelentőségű népegészségügyi probléma világszerte. A bővülő farmakológias és eszközös terápias lehetőségek dacára a szívelégtelenséggel összefüggő halálesetek száma egyenletes növekedést mutat a fejlett országokban, részben a lakosság átlagéletkorának fokozatos emelkedése, részben a diabetes és obesitas prevalenciájának és a myocardialis infarctust túlélők számának növekedése miatt. A legújabb európai és amerikai szakmai ajánlások az echo-

kardiográfiát a legfontosabb és első számú választandó képalkotó modalitásként jelölik meg szívelégtelenség esetén (1), mint legköltséghatékonyabb, portábilis, neminvaszív képalkotó technikát, amely részletgazdag anatómiai, patológiai és funkcionális információkat nyújt e betegség diagnosztikájában és terápiájában.

Szívelégtelenség A és B stádiumában a magas kockázatú betegek szűrésénél, a szubklinikus strukturális eltérések korai felismerésében döntő jelentőségű az ultrahang. Tünetes, C és D stádiumú betegség esetén a diagnózis felállításában, az anatómiai és funkcionális eltérések súlyosságának meghatározásában, az etiológia felderítésében, valamint a prognózis megítélésében nélkülözhetetlen az echokardiográfia. Az elmúlt 5-10 évben elterjedt legújabb ultrahangos metodikák (szöveti Doppler echo, háromdimenziós képalkotás, speckle tracking) pedig vezető szerepet játszanak a legoptimálisabb terápia meghatározásában, a betegek gyógyszeres, eszközös vagy sebészi terápiára történő kiválasztásában és a kezelés hatékonyságának le-  
mérésében.

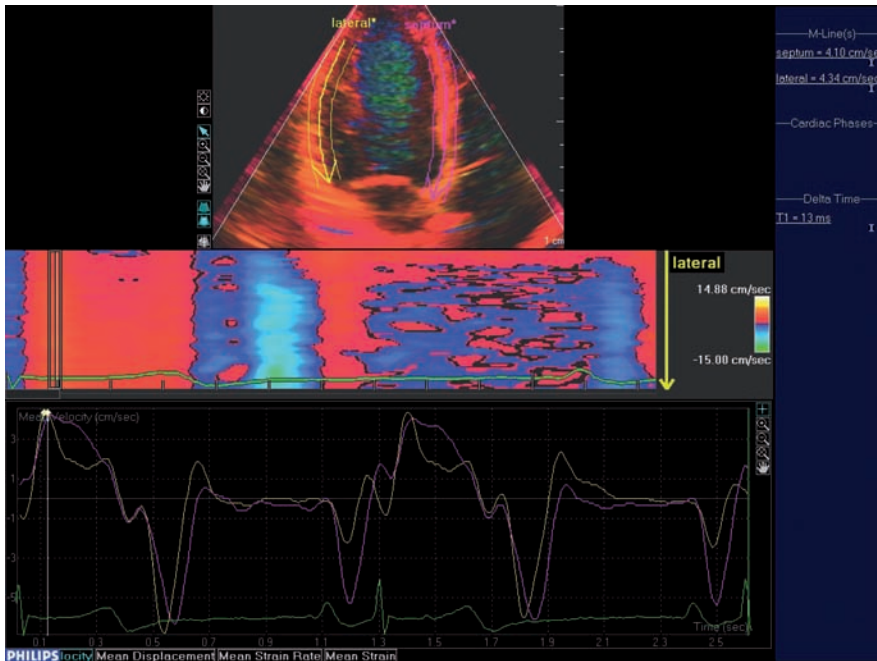
## Echokardiográfia szerepe a tünetmentes, korai stádiumú szívelégtelenség felismerésében

A biomarkerek intenzív kutatásának dacára úgy tűnik, a szívelégtelenség szűrésére hosszú távon az echokardiográfiaé marad a vezető szerep. A szív adekvát pumpafunkciójáról beszélünk, ha a kamrák megfelelően alacsony töltőnyomás mellett képesek a szövetek optimális perfúziójához szükséges vérmennyiséget kielégítő perfúziós nyomáson az érpályába juttatni mind nyugalomban, mind terhelés során. Amennyiben a szív strukturális elemeinek (myocardium, billentyűk, pericardium) bármilyen eredetű károsodása miatt ez nem valósul meg, komplex kardiovaszkuláris, neurohumorális kompenzációs mechanizmusok lépnek fel, és a beteg hosszú ideig tünet- és panaszmentes maradhat. Nem rendelkezünk a szív összetett pumpafunkcióját egyetlen számmal jellemző, kvantitatív, funkcionális paraméterrel, de a hagyományos kétdimenziós és Doppler-technikák segítségével felismerhetjük a szubklinikus betegségekre jellemző változásokat a szívizomtömegben, a szívüregek méreteiben és alakjában (remodelling), valamint a globális systolés és diastolés funkcióban. Balkamra-hypertrophia esetén a legfontosabb a fiziológiás falvastagodás (atléta szív) és a patológiás folyamatok (pl. hipertenzív szívbetegség, hypertrophias cardiomyopathia) elkülönítése, melynek standard lépései a bal kamrai izomtömeg és geometria, valamint a diastolés funkció elemzésével jól meghatározottak. A bal kamrai összizomtömeg, a volumenek és az ejekciós frakció pontos meghatározásában forradalmi áttörést hozott az elmúlt években a valós idejű háromdimenziós képalkotás (realtime 3-dimensional echocardiography = RT3DE), melynek pontossága a mágneses rezonancia (MR) eredményeivel vetekszik (2). Az ehhez használt ún. mátrix transzducerekben a kristályok elrendezése lehetővé teszi, hogy a kibocsátott ultrahangnyaláb egy piramis alakú térszletet képezzen le valós időben, így lehetőség van a teljes bal kamra egyidejű megjelenítésére. Néhány szív ciklusból nyert térközök összeillesztésével pedig egy kb. 100x100 fokos látószögű térbeli kép rekonstruálható. A 3D képalkotással meghatározott izomtömeg és voluménmérések nem geometriai modelleket használó számításokon alapulnak, ezért kiküszöbölve a 2D leképezés hátrányait, rendkívül kis inter- és intraobszerver variabilitást mutatnak. Szívelégtelenség preklínikai stádiumában a terhelés alatti kontraktilis rezerv neminvazív mérése diagnosztikai és prognosztikai jelentőséggel bír, és a dobutamin-stressz echokardiográfia segít az ischaemiás és non-ischaemiás cardiomyopathia elkülönítésében. Az akusztikus kvantifikáció segítségével, a szövet-vér határfelületet felismerő legmodernebb készülékek képesek az endocardialis felszín térbeli mozgásának követésére, és ezáltal a bal és jobb kamraalak és térfogat változása pontosan mérhető a szív ciklus során (color kinesis). A szív kamráinak kóros korai alak- és funkcióváltozása mellett egyre inkább előtérbe kerül a szívbetegségek preklínikus stádiumában a szívizomzat kóros strukturális átépülésének kimutatása. A myocardialis fibrosis kóros szerepet játszik

az időskorban, hypertoniában, cukorbetegségben, endokrin és szisztémás betegségekben megfigyelhető diastolés diszfunkció kialakulásában. A myocardialis fibrosis, valamint a következményes systolo-diaastolés diszfunkció és remodelling egyre inkább a gyógyszeres kezelés specifikus célpontjává válik megelőzendő a tünetes szívelégtelenség kialakulását. Az ún. „integrated backscatter” (IBS) technikával a myocardium akusztikus denzitása mérhető (3), ami jól korrelál a fibrosis mértékével, s bár ez a technika a közeljövőben nem fog a rutin ultrahangvizsgálatok repertoárjába tartozni, lehetővé teszi a kóros interstitialis átépülés felderítését a szívelégtelenség korai szakaszában.

## A systolés funkció vizsgálata szívelégtelenségben

A szívelégtelenség jól ismert klinikai tünetei nem specifikusak, a fáradékonyság, terheléses nehézlégzés, oedemaképződés típusos tüneteivel jelentkező betegek mintegy harmadának nincs szívelégtelensége. Mivel a szívelégtelenség különböző etiológiájú formáinak többségében előbb vagy utóbb systolés diszfunkció lép fel, kulcsfontosságú a kamrák pumpafunkciójának mérése a diagnózis felállítására, a folyamat súlyosságának megítélése és az esetleges eszközös terápia megválasztása céljából. Az echokardiográfiában a bal kamrai ejekciós frakció mérése két- vagy háromdimenziós képalkotással univerzálisan elterjedt. A prognosztikai szempontból nem kevésbé jelentős jobb kamrai ejekciós frakció mérésére a szívüreg szabálytalan geometriai alakja miatt csak a 3D ábrázolás megjelenése óta van lehetőség. Az ejekciós frakció mérést jelentős preload és afterload érzékenysége miatt egyre inkább kiegészíti a kontraktilitás regionális és globális mérése. Az elmúlt évtizedben az informatika és technika fejlődésével olyan ultrahang-modalitások jelentek meg, amelyekkel globálisan és az egyes faszegmensekre lebontva, regionálisan is vizsgálni tudjuk a szívizomzat elmozdulásának (displacement), sebességének (velocity) és deformálódásának (strain), valamint deformálódási sebességének (strain rate) mértékét és időzítetttségét. A szívizomsejtek a szív hossz tengelyével párhuzamos síkokban helyezkednek el úgy, hogy a rostok orientációja a subendocardialis rétegben az óra járásával ellentétes, +60 fokos, jobb kezes spirálvonalnak, a subepicardialis rétegben -60 fokos, bal kezes spirálvonalnak felel meg, míg a középső fal rétegben cirkumferenciális. Ez a komplex dupla helikális struktúra hozza létre systolében a szívizomzat és a hossz tengely longitudinális rövidülését (negatív strain), radiális falvastagodását (pozitív strain) és a haránttengely csökkenését, valamint a myocardium cirkumferenciális rövidülését és a hossz tengely körüli elcsavarodását (twist). A modern szöveti Doppler (TDI) és speckle tracking echokardiográfia (STE) képes a myocardium ezen elmozdulásának és összetett deformálódásának elemzésére, és ezáltal a systolés funkció korábbiaknál pontosabb megítélésére (4). TDI vizsgálatok során az ultrahang beesési vonala mentén mérhető a myocardium adott pontjainak sebessége (1. ábra), és a fal mentén kialakuló sebességgrádiens, ami a strain rate (SR) meghatározás alapja. A SR-értékek idő

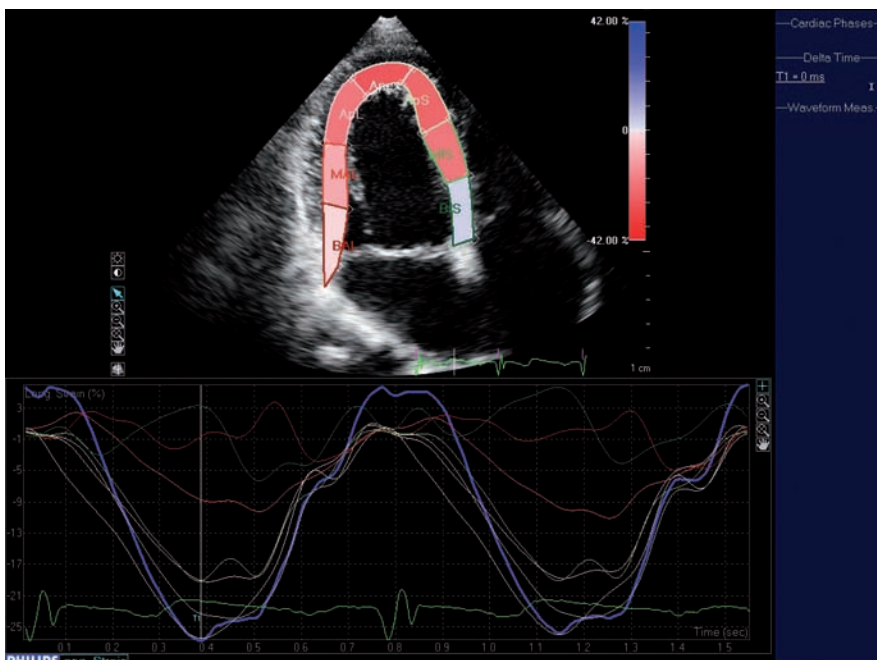


1. ábra

A septum és a bal kamrai lateralis fal mozgási sebességének változása a szív ciklus alatt color szöveti Doppler-technikával (color TDI). A systole alatti pozitív hullám az apicalis irányú elmozdulást, a diastole alatti, 2 fázisú negatív hullám a szív bázisa felé történő elmozdulást jelöli.

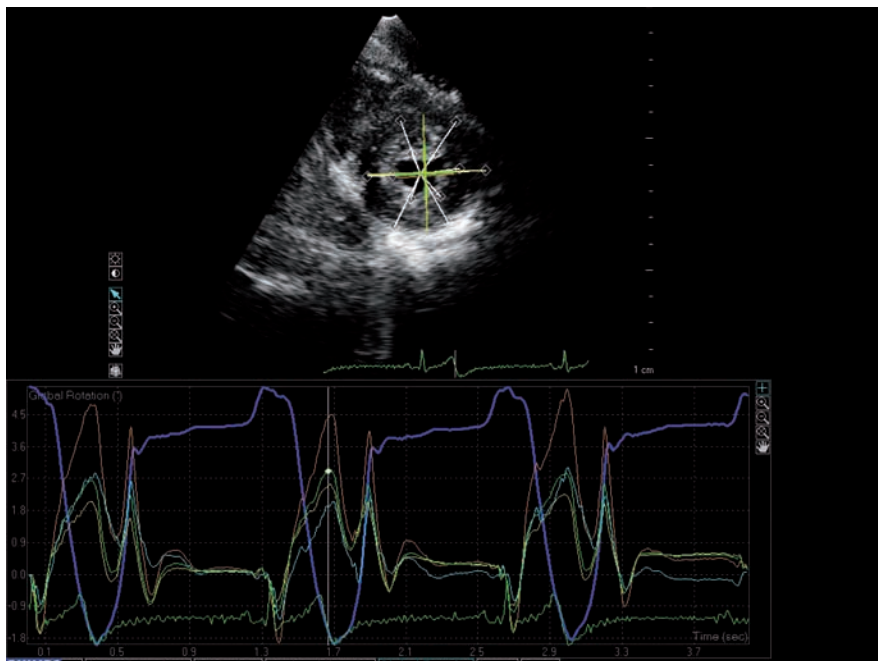
integrálja a szívizom strainjét, azaz rövidülését/nyúlását adja meg. A TDI előnye, hogy gyengébb képminőség mellett is kitűnő időbeli felbontással mérhetők a sebesség és deformációs paraméterek, kimutatható például az ischaemiára utaló postsystolés kontrakció. Legfontosabb hátrányai között említhető, hogy az UH-nyaláb inszonációs szöge erősen befolyásolja, csak egy dimenzióban és nem minden szegmensre alkalmazható, és igen műtermék és zaj érzékeny, ami csökkenti a reprodukálhatóságot, fokozza az inter- és intraobszerver variabilitást. Ezen hátrányokat részben kiküszöböli a speckle tracking technika, amely

a myocardium strukturális inhomogenitását, „pettyezett-ségét” használja fel az alak- és helyzetváltoztatás mérésére. A szívizomzatban környezetüktől eltérően reflektáló 20-40 pixel nagyságú hipo/hiperdenz területek vannak jelen, mint természetes akusztikus markerek, melyeket felismerve a gép szoftverje követni tudja a myocardiumot a két dimenziós síkban (2D strain). A speckle tracking könnyen alkalmazható, jól reprodukálható, inszonációs szögtől független, de időbeli felbontóképessége gyengébb, és igen jó képminőséget igényel, ezért nem minden betegnél kivitelezhető (2. ábra). A speckle tracking tech-



2. ábra

A különböző myocardialis szegmensek eltérő longitudinális strainje ischaemiás szívbetegségben csúcsi négy üregi felvételen speckle tracking technikával. A szívizomzat longitudinális rövidülése negatív strain értékeket eredményez.



3. ábra

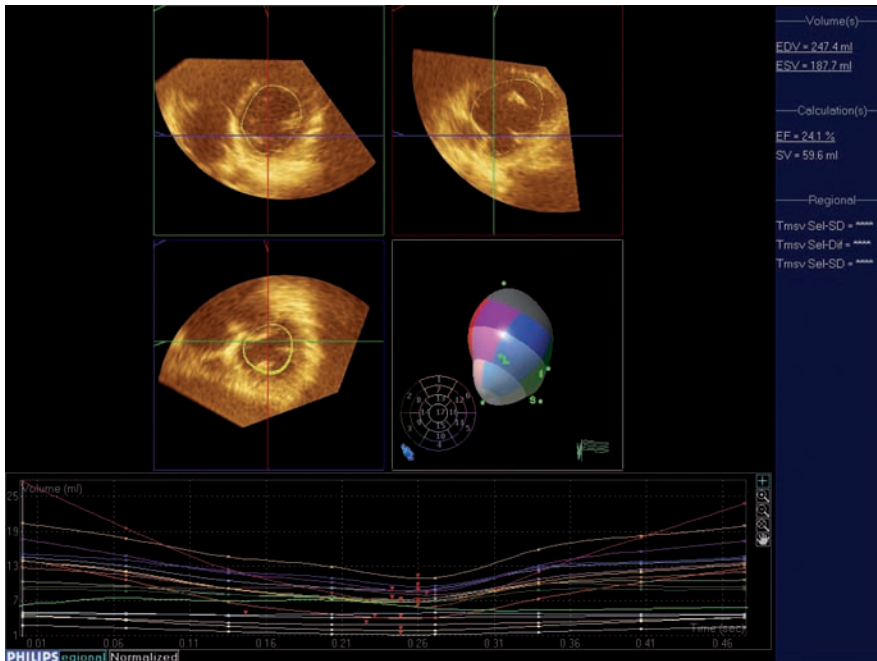
A bal kamra különböző csúcsi szegmenseinek óra járásával elmentéses irányú (pozitív) rotációja systole és derotációja diastole alatt speckle tracking technikával

nika nyitotta meg az utat a cirkumferenciális roströvidülés és a bal kamrai torziós mechanika vizsgálatához is (5). A myocardialis strain a regionális ejekciós frakciónak felel meg, a strain rate a kontraktilitás markere. Teoretikusan a strain rate érzékenyebb a patológiás eltérésekre – mivel prolongált kontrakció során csökkent SR mellett is normál lehet a strain –, de a SR görbék zajos jellege és kisebb reprodukálhatósága nehezíti a rutinalkalmazást. Bármely technikával vegyük is fel a strain, strain rate görbéket számos klinikai applikáció lehetséges, mint például a globális és regionális systolés funkció vizsgálata nyugalomban és stress echo során vagy az akut ischaemia és viabilitás kimutatása. A globális longitudinális strain jól kvadrál a falmozgászavar-indexszel, illetve postinfarctusos betegekben az ejekciós frakció csökkenésénél jobban korrelál az MRI-vel meghatározott infarceálódott izomtömeggel (6). Akut ischaemiában főleg a subendocardialis réteget reprezentáló longitudinális strain és strain rate értékek csökkennek, és postsystolés kontrakció jelenik meg, míg a transmuralis ischaemiában a radiális falvastagodás és cirkumferenciális rövidülés is csökken. A bal kamrai apex systole során antihorálisan fordul el (3. ábra), a bázis horális rotációt végez, aminek következtében a bal kamra hossz tengelye körül jelentős csavarodás (torzió, twist) lép fel. A torzió során jelentős elasztikus energia tárolódik intracellulárisan a titinmolekulák deformálódása által és az extracelluláris mátrix elasztikus rostjaiban. A globális twist és fő meghatározója az apicalis rotáció szorosan együtt mozog az invazíve mért kontraktilitási paraméterrel, a  $dP/dt$ -vel, így helyettes, szimplifikált neminváziós markere a kontraktilitásnak (7). A diastole elején ezen felszabaduló energia vezet a gyors derotációhoz és kamrai ellazuláshoz. Igen intim kapcsolat van a derotáció mértéke, sebessége és a bal kamrai nyomásesés, diastolés szívás ereje között. Úgy tűnik, a torziós mechanika adja meg a kapcsolatot a szív systolés és diastolés funkciója között.

Bár a bal kamrai torzió vizsgálatára még nincsenek széleskörű klinikai tanulmányok, igen ígéretesnek tűnik többek között szubklinikus és manifeszt szívelégtelenség során kialakuló szívizom-diszfunkció, ischaemiás szívbetegség, transzplantációt követő korai allograft rejekció, cardiomyopathiák diagnosztikájában.

### A diastolés funkció vizsgálata szívelégtelenségben

A bal kamra systolés funkciójával azonos jelentőségű diastolés funkciója, adott pitvari nyomás mellett telődési képessége. A diastolés funkció romlása, megtartott vagy csökkent systolés funkció mellett, fokozott kardiovaszkuláris kockázatot, rossz prognózist jelent, és szívelégtelenség típusos tünetegyütteséhez vezet. A modern képalkotó technikák közül szinte csak az echokardiográfia képes a diastolés funkció mérésére és az invazíve nyerhető diastolés indexek neminváziós becslésére. A hagyományos echo/Doppler-technikák által nyújtott paraméterek is, mint például a bal pitvari volumen, a mitralis telődési görbe alakja (E-hullám, A hullám, decelerációs idő) is rávilágítanak a bal kamra relaxációjának, compliance-ének, merevségének mértékére, utalnak a diastolés diszfunkció súlyosságára: relaxációs zavar, pszeudonormalizáció, restriktív fiziológia (8), de nincsenek validálva megtartott systolés funkció esetén, valamint erősen szívfrekvencia és preload függők. Kevésbé preload függő addicionális paraméterek, mint a pulmonalis vénás áramlás S és D hullámának aránya, a pitvari reverz hullám idejének növekedése a mitralis A hullámhoz képest, a bal kamra telődési hullám lejtőjének csökkenése ( $V_p$ ), erőteljes prediktorai a bal kamrai töltőnyomás emelkedésének és a fokozott kardiovaszkuláris mortalitásnak. A mitralis anulus mozgásának szöveti Dopplerrel mért koradiastolés sebessége ( $E_a$ ) kitű-

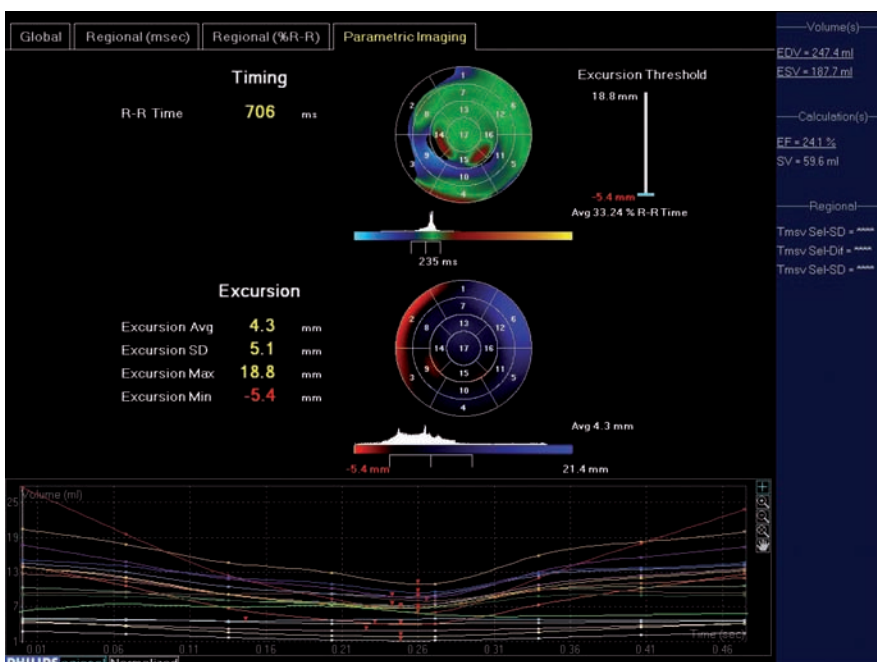


4. ábra

A bal kamra különböző szegmensei által határolt szubvolumenek változása a szív-ciklus során 3 dimenziós transthoracalis echokardiográfiával. Mechanikus disszinkronia esetén a minimum értékek időzítetttsége jelentős szórást mutat.

nően korrelál a relaxációt jellemző, invazíve mért időkonstanssal ( $\tau$ ) és az E/Ea hányados kóros emelkedése (15) egyértelműen utal a 20 Hgmm-t meghaladó pulmonalis kapilláris éknyomás jelenlétére. Az E/Ea hányados növekedése fizikai terhelés alatt, a diastolés funkció romlására utalva alátámasztja a nehézlégzés cardialis eredetét és segít a differenciáldiagnosztikában. A bal kamrai töltőnyomás neminvazív becslése ma már a rutin echovizsgálatok integráns része. Az aktív bal kamrai diastolés szívás,

vagyis a koradiastolében intraventricularisan jelen lévő nyomásgrádiens elengedhetetlenül fontos az optimális kamratelődéshez különösen a fizikai terhelés alatt megrövidülő diastolében, és kimutatottan csökken dilatatív cardiomyopathiában (9). Kialakulásában valószínűleg a kamra korábban említett, az izovolumetriás relaxáció alatt megvalósuló, gyors kicsavarodása (untwisting) játszik szerepet, és mérésére neminvazíve a bal kamratelődés color M-mód görbéje nyújt lehetőséget (10).



5. ábra

A bal kamrai szubvolumenek kontrakciójának időzítetttsége és mértéke parametrikus ún. „bull’s eye” térképen megjelenítve 3 dimenziós transthoracalis echokardiográfiával.



## Echokardiográfia szerepe a szívelégtelenség nemfarmakológias kezelésében

Az elmúlt két évtizedben a cardialis reszinkronizációs terápia (CRT) megjelenése jelentette az áttörést a szívelégtelenség kezelésében. Számos multicentrikus tanulmány igazolta a biventricularis pacemaker kezelés eredményességét a betegek funkcionális állapotának, életminőségének javításában és az életkilátások javulásában (11). Az echokardiográfiának jelentős és egyre fokozódó szerepe van e betegek gondozásában. Az echo legfontosabb alkalmazási területei CRT során: az optimális betegkiválasztás, a pacemaker implantációjának vezérlése az elektrofiziológiai laborban, a készülék beállítások optimalizálása posztoperatív és a terápiás válasz megítélése, utánkövetése.

### Betegkiválasztás

Közismert tény, hogy az indikációs kritériumoknak megfelelően reszinkronizációs terápiában részesülő betegeknek kb. 30%-a nem reszponder, azaz nem mutat javulást tünetileg, illetve a hemodinamikai vagy echokardiográfias paraméterek tekintetében. Szívelégtelen betegeknél a myocardium mélyreható intracelluláris és extracelluláris károsodása részben az elektromos ingerület terjedésének diszperziójában – legtöbbször bal Tawara-szár blokk formájában –, részben a különböző myocardium szegmensek összehúzódásának disszinkroniájában nyilvánul meg. Az elektromos disszinkronia transzformációja mechanikus disszinkroniává komplex folyamat, mivel az excitáció-kontrakció kapcsolódását számos intracelluláris tényező (pl. kalciumforgalom, kalcium-miofilamentum interakció) és extracelluláris faktor (pl. regionális fibrosis) befolyásolja. Mindezek alapján nem meglepő, hogy a jelenleg indikációs kritériumként használt széles QRS komplexum nem optimális prediktora a CRT-re adott kedvező terápiás válasznak, melynek sine qua non-ja a mechanikus kontrakció szinkroniájának javulása. Az optimális beteg kiválasztás, a reszponder arány növelése céljából a kutatások középpontjába került a mechanikus disszinkronia kimutatása. Jelenleg ennek igazolására a hagyományos M-mód echokardiográfiát, a TDI-t, speckle trackinget és a 3D képalkotást használhatjuk (4. és 5. ábrára). A regionális kontrakció időzítetttségének meghatározásához alapul vehetjük az egyes szegmensek csúcs elmozdulási sebességét (peak velocity TDI-vel), maximális deformációját (max. kontrakció M-móddal, csúcs longitudinális strain TDI-vel, csúcs radiális strain STE-vel), vagy a bal kamrai szubvolumenek minimumának létrejöttét (3D echo: disszinkronia index) (12). A szignifikancia meghatározásához mérhetjük 2 szemben lévő szegmens késését, több szegmens közötti maximális időkülönbséget vagy az eltérések standard deviációját. A jelenleg elfogadott ajánlás szerint (13) szignifikáns disszinkroniáról beszélünk, ha

a bal kamrában 2 szemben lévő szegmens közötti késés meghaladja a 65 ms-ot (color TDI, velocity) vagy a 12 bazális és középső szegmens standard deviációja (Yu index) a 33 ms-ot, ha a radiális strain értékek maximális időkülönbsége (speckle tracking) vagy a septum-posterior fal késés (M-mód) meghaladja a 130 ms-ot, illetve ha az interventricularis késés több mint 40 ms. Az elmúlt 3 évben 2 nagy multicentrikus tanulmány (PROSPECT, RETHINQ) eredményei is csalódást okoztak abban a tekintetben, hogy a disszinkronia vizsgálatára eddig alkalmazott echokardiográfias paraméterek hatékony prediktorai-e a CRT terápia sikerességének, ezért az érvényes ajánlás továbbra a QRS szélességét, az ejekciós frakciót és funkcionális stádiumot sorolja az indikációs kritériumok körébe. Mindazonáltal indokolt határérték paraméterek esetén a mechanikus disszinkronia vizsgálata egyedi mérlegelés céljából. Várható, hogy a jövőben az echokardiográfias technikák finomodásával, több paramétert együttesen értékelő stratégiák bevezetésével az ultrahang is jelentősen hozzájárul a reszponder arány növeléséhez.

### Echo szerepe a biventricularis pacemaker implantációjánál

A hagyományos transthoracalis és transoesophagealis echokardiográfia alkalmazhatósága korlátozott az elektrofiziológiai laborban a beteg hanyattfekvő testhelyzete, korlátozott hozzáférhetősége és a sterilitás követelményei miatt. A miniaturizált, intravaszkulárisan szívbe juttatható transzducerek alkalmazásával intracardialis echo (ICE) végezhető, ami hozzájárul a beültetés sikerességéhez, a szövődmények csökkentéséhez. ICE segítségével vizualizálva a sinus coronarius szájadékot könnyebb a bal kamrai elektróda bevezetése. A mechanikus disszinkronia feltérképezésével meghatározható a legnagyobb késést mutató szegmens, és az ezt ingerlő optimális elektróda pozíció, valamint intraoperatív lemérhető a CRT akut fiziológiai hatásai (14).

### CRT akut és krónikus hatásainak megítélése echokardiográfiával

Sikeres reszinkronizáció hatására a bal kamrai pumpafunkció akut javulását figyelhetjük meg, szinte a pacemaker bekapcsolásával egyidejűleg. A kontraktilis funkció akut javulását jelzi a  $dP/dt$  növekedése, és az ejekciós frakció 4-5%-os emelkedése. A koordinált papillaris izom összehúzódás a mitralis regurgitáció csökkenését idézi elő a mitralis vitorlák koaptációjának javulása által (15). A hosszú távú eredményesség a bal kamrai reverz remodeling mértékével jellemezhető: a bal kamrai végsystolés index mintegy 15%-os csökkenése utal a bal kamrai dilatáció és disztrofió enyhülésére, és a mitralis billentyű apparátus geometriájának javulásával a billentyű elégtelenség további csökkenéséhez vezet.

## Biventricularis pacemaker beállításának optimalizálása echóval

A bal és jobb kamrai ingerlés következtében kézenfekvőnek tűnik a kamrai előterhelés optimalizálásának szükségessége CRT során az atrioventricularis átvezetés idejének (AV delay) beállításával. Mindazonáltal, azon betegek profitálnak leginkább az AV optimalizációból, akiknél eleve megnyúlt az intraatriális vezetés (16). A túl rövid AV átvezetés korai kamra kontrakció és mitralis billentyű záródás miatt, a túl hosszú AV átvezetés pedig a gyors kamratelődés késése miatt okoz szuboptimális diastolés telődést. A mitralis beáramlás pulztilis Doppler görbéje, az E és A hullám alakja egyértelműen utal a diastolés telődési idő és volumen csökkenésére előnytelen készülék beállítás esetén. Az E és A hullám kedvezőtlen fúziója vagy az A hullám interrupciója megszüntethető az AV vezetés lépcsőzetes változtatásával, az úgynevezett iteratív módszerrel. A legújabb biventricularis rendszerek lehetővé teszik a kamrai ingerlések közötti időintervallumok (VV delay) optimális beállítását is, amit a verővolumenre utaló


aorta sebesség-idő integrál növekedésével határozhatunk meg.

## Echokardiográfia szerepe szívsebészeti beavatkozások előtt

Szívsebészeti műtétek előtt leggyakrabban bal kamra redukciós műtéteknél és a funkcionális mitralis regurgitáció megítéléséhez szükséges echokardiográfia. A legtöbb evidencia az ischaemiás mitralis insuficiencia sebészi megoldásával kapcsolatban halmozódott fel, coronaria-revaszkularizáció során. 3D transthoracalis és transoesophagealis echóval megérthető a lokális és globális remodelling következtében kialakuló regurgitáció komplex mechanizmusa, ami egyre inkább utat nyit az egyedi billentyű plasztikai megoldások tervezése előtt. Tercier centrumokban a mechanikus keringéstámogató eszközök (assist device) beültetéséhez és használatához elengedhetetlenek a speciális ismereteket és felkészültséget igénylő echovizsgálatok.

### Irodalom

1. Sharon Ann Hunt, William T. Abraham et al. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53:e1-e90
2. Victor Mor-Avi, \* Carly Jenkins, Harald P. Kuhl et al. Real-Time 3-Dimensional Echocardiographic Quantification of Left Ventricular Volumes. *J Am Coll Cardiol Img* 2008; 1:413-23.
3. Kerut EK, Given M, Giles TD. Review of methods for texture analysis of myocardium from echocardiographic images: a means of tissue characterization. *Echocardiography* 2003; 20:727-736.
4. Carlo Marcucci, MD, Ryan Lauer, MD, and Aman Mahajan, MD, PhD. New Echocardiographic Techniques for Evaluating Left Ventricular Myocardial Function. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia Volume 12 number 4 December 2008, 228-247*
5. Iris K. Rüssel, MSC, \*† Marco J. et al. State-of-the-Art Paper Left Ventricular Torsion An Expanding Role in the Analysis of Myocardial Dysfunction *JACC: Cardiovascular Imaging Vol. 2, NO.5, 2009*
6. Ola Gjesdal, MD; Thomas Helle-Valle et al. Noninvasive Separation of Large, Medium, and Small Myocardial Infarcts in Survivors of Reperused ST-Elevation Myocardial Infarction A Comprehensive Tissue Doppler and Speckle-Tracking Echocardiography Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2008; 1:189-196.
7. Won-Jang Kim, Byeong Han Lee, et al. Apical Rotation Assessed by Speckle-Tracking Echocardiography as an Index of Global Left Ventricular Contractility. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009; 2:123-131
8. Sherif F. Nagueh et al. EAE/ASE Recommendations Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10(2):165-193.
9. Yotti R, Bermejo J, Antoranz JC, et al. A noninvasive method for assessing impaired diastolic suction in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2005; 112:2921-9.
10. Greenberg NL, Vandervoort PM, Firstenberg MS, Garcia MJ, Thomas JD. Estimation of diastolic intraventricular pressure gradients by Doppler M-mode echocardiography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280:H2507-15.
11. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:1539-49.
12. Kapetanakis S, Kearney MT, Siva A, Gall N, Cooklin M, Monaghan MJ. Real-time three-dimensional echocardiography; a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. *Circulation* 2005; 112:992-1000.
13. John Gorcsan III, MD et al. ASE Expert Consensus Statement Echocardiography for Cardiac Resynchronization Therapy: Recommendations for Performance and Reporting—A Report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Europace Volume 21, Issue 3, Pages 191-213.*
14. Calo L, Lamberti F, Loricchio ML, et al. Intracardiac echocardiography: from electroanatomic correlation to clinical application in interventional electrophysiology. *Ital Heart J* 2002; 3:387-98.
15. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:765-770.
16. Kedia N, Ng K, Apperson-Hansen C, et al. Usefulness of atrioventricular delay optimization using Doppler assessment of mitral inflow in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2006; 98:780-5.



Every choice matters.  
Every move calculated.  
Every decision critical.

# MORE CONTROL. LESS RISK.

St. Jude Medical is focused on reducing risk by continuously finding ways to put more control into the hands of those who save lives.



**ST. JUDE MEDICAL**  
MORE CONTROL. LESS RISK.

©2008 St. Jude Medical. All Rights Reserved.  
The ST. JUDE MEDICAL logo is a trademark of St. Jude Medical, Inc.

## Mágneses rezonancia vizsgálat a szívelégtelenség pontosabb diagnosztikájában

Magnetic resonance imaging in accurate diagnosis of heart failure

Vágó Hajnalka

**ÖSSZEFOGLALÁS** A kardiovaszkuláris mágneses rezonancia (CMR) vizsgálat napjainkban az egyik legmodernebb neminvaszív kardiológiai képalkotó eljárás. A bal- és jobbkamra-volumenek és funkciók meghatározásának ún. „gold standard” módszere, ezen felül különféle szekvenciák és MR-kontrasztanyag alkalmazásával szövetspecifikus információt is nyerhetünk. Szívelégtelenségben szenvedő betegek neminvaszív diagnosztikájában mind a globális és regionális systolés funkció, diastolés funkció, illetve strukturális eltérések kimutatásával szolgáltathatunk hasznos információt. A jobb kamrát érintő megbetegedések esetén a jobb kamra globális és regionális funkciójának megítélésében még jelentősebb szerepe van. Az ún. késői típusú kontrasztthalmazó szekvenciák alkalmazásával információt nyerhetünk postinfarctusos betegek esetén az életképes, illetve elhalt szívműszövet lokalizációjáról, a pontos transmuralis kiterjedés megítélésével a revaszkularizáció várható hasznáról. Egyéb betegségek talaján kialakuló heg/fibrózis, a szívműszövet aktív gyulladásos betegségeiben létrejövő sejtelhalás szintén detektálható. A késői típusú kontrasztthalmazó mintázat egyes betegségek esetén specifikus, egyedülálló információt szolgáltat a szívelégtelenség hátterében álló alapbetegség pontos diagnosztizálásának felállításában. A heg/fibrózis kiterjedésének egyes kisebb elemszámú vizsgálatok alapján szerepe lehet a prognózis meghatározásában is. A nem gyógyszeres terápia tervezésében (pl. kamrai reszinkronizáció, percutan transluminális septalis myocardialis abláció) szintén számos hasznos információt nyújthat. A folyamatos technikai fejlesztéseknek köszönhetően részben az indikációs kör szélesedésével, részben a vizsgálati és kiértékeléshez szükséges idő csökkentésével, a betegszám jelentős növekedésével a CMR vizsgálatnak még kiemelkedőbb szerepe várható a szívelégtelenségben szenvedő betegek neminvaszív diagnosztikájában.

Semmelweis Egyetem  
Kardiológiai Központ

**KULCSSZAVAK** szívelégtelenség, szív mágneses rezonancia vizsgálat, késői típusú kontrasztthalmazás

**SUMMARY** Cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) is one of the most sophisticated non-invasive cardiological imaging modality. Gold standard method of determination of left and right ventricular volumes and function, moreover using different sequences and MR contrast agent tissue characterisation is also available. CMR provides information, both global and regional systolic function, diastolic function and detection of structural abnormalities, in non-invasive diagnosis of patients suffering from heart failure. CMR plays a crucial role in determination of right ventricular global or regional function in congenital or acquired pathological conditions affecting the right ventricle. Using delayed contrast enhancement sequences in patients with myocardial infarction, determination and localisation of viable and/or non-viable myocardium, detection of exact transmural scar is possible, and thus the potential benefit after revascularisation can be predicted. Myocardial scar/fibrosis caused by other diseases, myocardial necrosis caused by active myocardial inflammation can also be differentiated. The pattern of delayed contrast enhancement of some diseases is specific, providing unique information regarding the diagnosis of underlying heart disease. According to the results of some studies the extent of scar/fibrosis may play role in the evaluation of patients' prognosis. In the guide of non-pharmacological therapies (e.g. cardiac resynchronization therapy, percutaneous transluminal septal myocardial ablation) CMR provides also beneficial information. It is anticipated that due to permanent technical development indication of investigation will broaden, both examination and evaluation time will shorten, amount of investigations will increase. These results might lead to an expanded application of CMR in the non-invasive evaluation of heart failure in future.

**KEY WORDS** heart failure, cardiac magnetic resonance imaging, delayed contrast enhancement

**LEVELEZÉSI CÍM:**

Dr. Vágó Hajnalka  
Semmelweis Egyetem  
Kardiológiai Központ,  
1022 Budapest  
Városmajor utca 68.  
E-mail:  
vagoha@gmail.com

Köszönetnyilvánítás. Köszönöm dr. Tóth Attila és dr. Pozsonyi Zoltán kollégáimnak a képi dokumentációban nyújtott segítségüket.

A szív mágneses rezonanciás (CMR) vizsgálat napjaink egyik legkorszerűbb, a rutin kardiológiai diagnosztikában elérhető neminvaszív képalkotó eljárása, amely segítségével nagy felbontóképességgel ábrázolhatóak a szív és szív körüli struktúrák. Szívelégtelenségben szenvedő betegek esetén a CMR vizsgálatnak a cardialis funkció, az esetleges strukturális eltérések kimutatásával, a szívelégtelenség etiológiájával kapcsolatban szolgáltatott számos információ révén kiemelkedő jelentősége van.

## Systolés funkció

A CMR a bal és jobb kamra funkció meghatározásának ún. „gold standard” módszere.

A bal és jobb kamra pumpafunkciójának megítélésére napjainkban a standard MR szekvencia a b-SSFP (balanced steady state free precession), amellyel kitűnő vér-myocardium kontraszt érhető el (1). A bal és jobb kamra rövid tengelyi szeleteinek endo-, illetve epicardialis kontúrozásával a szív ciklus során megkaphatjuk a bal, illetve jobb kamra idő-térfogat görbét, a végdiastolés és végsystolés fázisban pontosan meghatározhatjuk a kamrák volumeneit, a verővolumeneket, a szívfrekvencia ismeretében a perctérfogatot, az ejekciós frakciót, illetve a kamrai izomtömegeket. Mivel az üregtérfogatok/izomzat meghatározásánál nem használunk geometriai modellt, a remodellálódott kamra volumene is pontosan meghatározható. A rutin klinikai gyakorlatban alkalmazott valamennyi MR-módszer (pl. volumen- és izomtömeg-meghatározás cine technikával, fibrózis/heg, illetve valvuláris léziók megítélése) nemcsak pontos, de jól reprodukálható, alacsony intra- és interobszerver variabilitású (2).

A jobb kamrát is érintő kongenitális (pl. Fallot-tetralógia, nagyér-transzpozíció, univentricularis szív) vagy szerzett (pl. arrhythmogen jobb kamrai cardiomyopathia) megbetegedések esetén a jobb kamrai volumenek, funkció, izomtömeg pontos meghatározására van szükség. A CMR különösen alkalmas a jobb kamrai értékek pontos meghatározására, az echokardiográfiával a bal kamrához képest nehezebben értékelhető jobb kamrai komplex geometria miatt. A jobb kamrai izomtömeg meghatározása, amennyiben nincs jobb kamrahypertrophia, a vékony falvastagság miatt azonban nehezített lehet.

A systolés falvastagodás vizuális megítélése mellett kvantitatív megítélést tesz lehetővé az endo- és epicardialis kontúrozást követően készített falvastagodás-ido görbe. A görbe segítségével az egyes szegmentumok közötti mechanikus intraventricularis késés is pontosan megítélhető, mely meghatározására a súlyos gyógyszerrefrakter szívelégtelenség hatékony nem gyógyszeres kezelését, a reszinkronizációs terápiát megelőzően lehet szükség.

A szív ciklus során a szív komplex deformitási mintázatának pontos analízise vált lehetségessé a CMR tagging technika bevezetésével. A technika lényege, hogy a szelektív rádiófrekvenciás szaturációs előkészítés alkalmazásával létrehozott rácsvonalak vagy csíkok, amelyek nulla szignált adnak, a systole és koradiastole során követhetőek (non-selective radio-frequency pulses separated by spatial

modulation of magnetization – SPAMM). Az ún. CSPAMM (Complementary SPAMM) technikával a rácsvonalak a teljes diastole során követhetőek. A tagging vonalak torzulásáról a strain, torzió, elmozdulás tekintetében kvantitatív mérőszámok határozhatók meg. Ezen felül a CSPAMM technika a szív 3D deformációját is figyelembe veszi. A tagging módszer intraventricularis disszinkronia megítélésére is alkalmazható. A kiértékelés napjainkban azonban még bonyolult és időigényes. A DENSE (displacement encoding with stimulated echoes) és a fSENC (fast strain encoded imaging) metódusok a tagging módszerhez képest jobb térbeli felbontással rendelkeznek. Ezeknél a technikáknál nincs szükség időigényes post-processing eljárásokra. Segítségükkel a myocardium longitudinális mozgása és circumferentialis kontrakciója is vizsgálható, és mindkét kamráról nyerhetünk információt. A fSENC eljárás során a képalkotás 1 RR intervallum alatt elvégezhető, így nincs szükség légzésvisszatartásra és az esetleges arrhythmia (pitvarfibrilláció) esetén is elvégezhető a vizsgálat.

A CMR-vizsgálat a billentyűbetegségek megítélésében is lehetséges alternatíva. Az aorta-, illetve pulmonalis billentyű síkjainak megfelelően történő fáziskontraszt áramlásmérés segítségével pontosan mérhetők a maximális sebességek mellett a regurgitációs frakciók, illetve a Qp/Qs számításával az esetleges shunt mértékének neminvaszív meghatározására van lehetőség. Szelektív technika segítségével a mitralis billentyű funkciója is megítélhető. Fáziskontraszt áramlásmérést rutinszerűen a billentyűk megítélésére használjuk, de szintén használható a szöveti Doppler-echokardiográfiához hasonlóan myocardialis sebesség és strain megítélésére. A tagging technika és a fáziskontraszt áramlásmérés a myocardialis sebesség mérésére a myocardialis funkció megítélésében napjainkban nem a rutin CMR vizsgálat része.

## Diastolés funkció

A szívelégtelenségben szenvedő betegek megközelítőleg 50%-ában megtartott systolés funkció mellett diastolés diszfunkció van jelen. Napjainkban a diastolés funkció megítélésére a neminvaszív képalkotó módszerek közül az echokardiográfia az elfogadott technika, a CMR azonban lehetséges alternatíva. Többféle MR-módszer áll rendelkezésünkre, mely mérésekre szintén a nagy pontosság és jó reprodukálhatóság jellemző. Az echokardiográfiához hasonlóan mérhető a mitralis beáramlás, a koradiastolés E- és pitvari systolés A-hullám csúcs áramlási sebesség, az E/A arány. Az idő-térfogat görbe alapján a globális diastolés funkciót jellemző indexeket nyerhetünk (3). A már említett tagging módszer kvantitatív analízist tesz lehetővé a regionális systolés és diastolés funkció megítélésében. Annak ellenére, hogy az említett CMR módszerek hasznos információt nyújtanak a diastolés funkcióra vonatkozólag, az echokardiográfias módszerekhez viszonyított relatíve komplex és időigényes feldolgozás miatt használatuk korlátozott.

## Strukturális eltérések

Speciális MR-szekvenciák (pl. T1-, ill. T2-súlyozás) alkalmazásával szövetspecifikus információt nyerhetünk a különféle szövetek eltérő relaxációs tulajdonságai miatt, mint pl. a zsír, izom, gyulladós szövet. Az üregi thrombus szintén megjeleníthető, legspecifikusabban gadolínium alapú MR kontrasztanyag adása utáni korai fázisban (1-3 perc). Az ún. késői típusú kontraszthalmozásos technikával a myocardialis sejtnekrózis jeleníthető meg. A gadolínium alapú paramágneses MR kontrasztanyag egy extracelluláris kontrasztanyag, mely fiziológiás körülmények között a szívizomsejtekbe nem jut be. Ha a sejtmembrán károsodik, pl. akut infarctus/myocarditis során, vagy krónikus esetben heg/fibrózis esetén a kontrasztanyag intravénás beadását követő kb. 10-25 perc elteltével felhalmozódik az érintett szívizomterületeken, és az ún. késői kontraszthalmozásos felvételeken fokozott szignálintenzitású területként ábrázolódik. Ezt a technikát széles körben alkalmazzuk szívelégtelenségben szenvedő betegek esetén, postinfarctusos betegeknél az életképes, illetve heges szívizomszövet elkülönítésében. Az infarctusra jellemző subendocardialis, illetve akár transmuralis hegmin-tázat mellett, egyes nonischaemiás betegcsoportban a fibrózis mintázata jellegzetes lehet a különféle alapbetegségek esetén.

Egyedi esetekben számos más CMR technika, mint pl. a nyugalmi vagy terhelési perfúzió, vagy kontrasztanyag, illetve natív MR-angiográfia további hasznos információt szolgáltathat (2).

## CMR és szívelégtelenséget okozó speciális kórállapotok

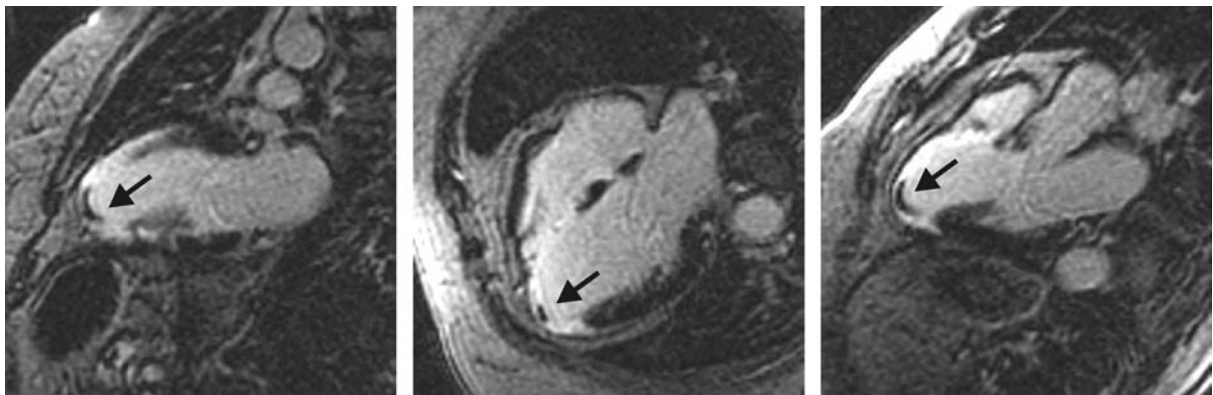
### Koszorúér-betegség

Az irreverzibilis szívizom-károsodás kimutatásának és transmuralis kiterjedésének, illetve az életképes szívizomszövet megítélésében a CMR az egyik „gold standard” módszer (4, 5). Kiváló térbeli felbontóképességének köszönhetően késői kontraszthalmozásos technika alkalmazásával a kis kiterjedésű subendocardialis infarctus is kimutatható. *Kim* és munkacsoportja vizsgálata igazi áttörést hozott, melyben a postinfarctusos heg transmuralitása, illetve a revaszkularizáció után jelentkező kontraktilitásjavulás közötti összefüggést határozta meg (6). A közepes fokú transmuralitás esetén további kiegészítő (pl. dobutamin stressz MR) vizsgálat végzése lehet indokolt. Késői típusú kontraszthalmozás segítségével a revaszkularizáció után esetlegesen jelen lévő szöveti perfúziózavar, vagyis a „no-reflow” is kimutatható. A háttérben álló többféle mechanizmus (pl. kiterjedt mikrocirkulációs zavar, lokális ödéma) összességében a kontrasztanyag igen késői bejutását eredményezi az infarctusos területen belül (mikrovaszkuláris obstrukció), a késői kontraszthalmozásos felvételeken alacsony szignálintenzitású területként ábrázolódik a fokozott szignálintenzitású elhalt szöveten belül. Egyes vizsgálatok eredményei alapján a mikrovaszkuláris obstrukció nagyobb mértékű kamrai remodellinget és nemkívánatos eseménygyakoriságot eredményez postinfarctusos betegeknél (7, 8).

T2 súlyozott zsírelnyomásos felvételeken elkülöníthető az akut, illetve krónikus myocardialis infarctus. Akut esetben ödéma van jelen, mely fokozott szignálintenzitású területként ábrázolódik, és amelynek mérete meghaladja a késői kontraszthalmozás kiterjedését, ez a terület az ún. veszélyeztetett zóna.

A szívizominfarctus lehetséges szövődményei, mint pl. thrombus-, aneurysma-, illetve pseudoaneurysma-képződés szintén kimutatható (1. ábra). A kisméretű thrombusok kimutatására, melyek esetleg a mozgó felvételeken is láthatóak lehetnek, korai posztkontrasztos felvételek készítése ajánlott. A thrombusok, mivel avaszkuláris struktúrák, a kontrasztanyag beadás után korai fázisban készített felvételeken alacsony szignálintenzitású területként ábrázolódnak, szemben az üreg és a szívizom fokozottabb szignálintenzitásával. Egyéb szövődmények, mint a papillaris izom érintettség és következményes mitralis regurgitáció, valamint az interventricularis septumdefektus is kimutatható.

Számos vizsgálat bizonyította a vazodilatátor stressz perfúzió klinikai kivitelezhetőségét, biztonságosságát és a



1. ábra

Anteroseptalis myocardialis infarctus hossztenyelyi késői típusú kontraszthalmozásos MR-felvételei bal kamrai csúcsi thrombussal (nyilak jelzik).

magas diagnosztikus pontosságát koszorúér-betegség kimutatásában (9-15). Tizennégy centrum vizsgálatának metaanalízise alapján 91%-os szenzitivitás és 81%-os specificitás volt kimutatható a hagyományos koszorúérfestéssel összehasonlítva. Dobutamin-stressz CMR-vizsgálat a falmozgászavarok megítélésével szintén lehetséges alternatív diagnosztikus módszer koszorúér-betegség neminvaszív diagnosztikájában.

A jelenlegi klinikai irányelvek MR koronarográfia alkalmazását koszorúér eredési, illetve eredési és lefutási rendellenességek kimutatására ajánlják (15).

A súlyos, gyógyszerrefrakter szívelégtelenség hatékony nemfarmakológias kezelési lehetősége a cardialis reszinkronizációs kezelés, vagyis atrioventricularis ingerlés. A jelenlegi klasszikus indikációs kritériumok mellett felmerül az intraventricularis disszinkronia, illetve a lateralis és septalis heg mennyiségének jelentősége, melyek a terápia várható jótékony hatását befolyásoló tényezők lehetnek. Megfelelő modalitások alkalmazásával a CMR-vizsgálat – a CT-hez hasonlóan – alkalmas a szív vénás hálózatának leképezésére is, ami segítséget jelent a sinus coronarius elektróda pozíciójának kiválasztásában.

Összefoglalva, a szív-MR-vizsgálat nyújtja a legtöbb információt a biventricularis pacemaker implantációra váró betegek esetében. Egyetlen képalkotó eljárással vizsgálhatók a bal és jobb kamrai volumenek, regurgitációs volumenek, globális és regionális funkció, viabilitás. Ezentúl a disszinkronia, myocardialis hegyszövet, vénás hálózat ábrázolásával a CMR-vizsgálat segítséget nyújt az optimális elektródapozíció kiválasztásában is.

### Dilatatív cardiomyopathia (DCM)

A DCM-re jellemző, bal és jobb kamrát egyaránt érintő funkcionális és strukturális eltérések pontosan megítélhetők és számszerűsíthetők CMR-vizsgálat során (3). A késői típusú kontraszthalmozás mintázata eltér a postinfarctusos (subendocardialis-transmurális) hegmintázattól, ebben a betegcsoportban vagy nincs késői kontraszthalmozás, vagy midmyocardialis, illetve foltos jelleggel

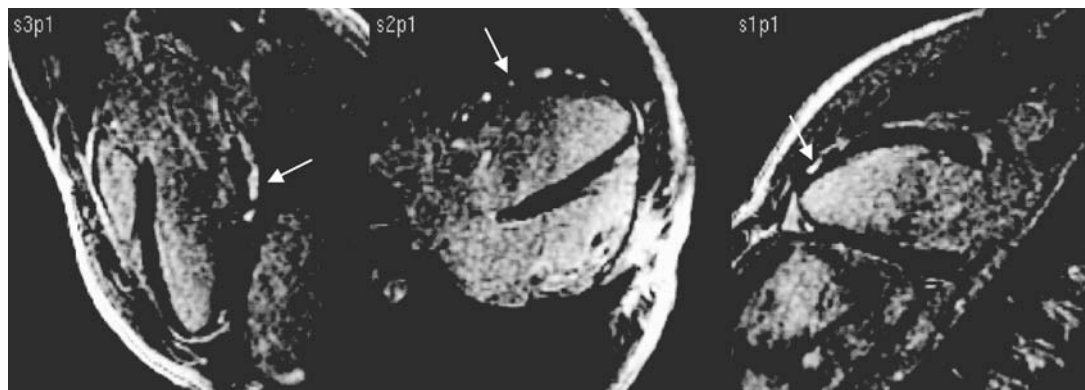
mutatható ki, amely szövettani vizsgálat alapján fibrózisnak felel meg. A CMR-nek szerepe lehet az arrhythmogen szubsztrát azonosításában és kamrai tachycardia abláció tervezésében.

Egy vizsgálatban DCM és szívelégtelenség fennállásakor a midmyocardialis fibrózis a mortalitás és hospitalizáció gyakoriságának növekedésével függött össze, az életkor, balkamra-funkció és kamrai volumenértékektől függetlenül is (16). Egy másik vizsgálatban, azon betegek esetében, akiknek bármilyen mintázatú késői kontraszthalmozása volt, 8-szoros rizikóemelkedés volt tapasztalható a késői kontraszthalmozást nem mutató betegekkel összehasonlítva a végpont tekintetében, melyek a szívelégtelenség miatti hospitalizáció, adekvát cardioverter defibrillátor sokk és szíveredetű halál voltak (17).

### Szívizomgyulladás

Újkeletű szívelégtelenség háttérében állhat akut myocarditis, mely diagnózisának felállítása gyakran kizárásos alapon történik. Jelen ismereteink szerint akut myocarditis diagnózisának felállításában a szív MR-vizsgálat – a többi diagnosztikus eljáráshoz viszonyítva – magas szenzitivitással (76%) és specificitással (95%) (18). Akut aktív myocarditis esetén megfigyelhető sejtelhalás, valamint myocardialis ödéma. Akut myocarditisben az infarctusban érintett subendocardialis izomszövet mindig megkímélt, az érintett terület leggyakrabban subepicardialis, illetve midmyocardialis, valamint az esetek nagy részében nem követi egy koszorúér ellátási területét (2. ábra). Ezen eltérő karakterisztikát szívizom-biopsiából nyert szövettani vizsgálatokkal igazolták. Egy nemrégiben közzétett vizsgálat eredményei szerint a különféle vírusok által okozott szívizomgyulladás esetén eltérő lehet az érintett szívizomterület lokalizációja is (19).

Egyes, kis elemszámú vizsgálatok eredményei alapján szívizomgyulladás esetén a 4 hét elteltével végzett kontroll CMR-vizsgálat során megmaradó késői típusú kontraszthalmozás prediktív értékű a hosszú távú kimenetel megítélésében (20).



2. ábra

Akut aktív myocarditis hossz tengelyi késői típusú kontraszthalmozásos MR-felvételei. Anterior, csúcsi, anterolaterális és inferolaterális subepicardialis kontraszthalmozás jelzi a szívizomsejtelhalást (nyílak jelzik).

A szív MR-vizsgálat hasznos lehet myocarditis esetén az ún. MR vezérelte szívizom-biopsia szenzitivitásának növelésében is. Mivel az érintett szívizomterületek pontosan meghatározhatóak, ezen területekről történő biopsia növelheti a diagnosztikus pontosságot.

A tipikus késői típusú kontraszthalmozásos mintázat a diagnózis felállítását megkönnyíti, hiánya azonban nem zárja ki teljes mértékben a betegség lehetőségét. Gyógyulás során a heg zsugorodik, és ha az MR felbontóképessége alá csökken, nem lesz kimutatható. Ha azonban nagyobb a heg kiterjedése, gyógyulás után is látható marad, mely gyakran midmyocardialis késői kontraszthalmozásos mintázatú, hasonló, mint amit DCM esetén az esetek egy részében láthatunk. Ez a megfigyelés azt sugallja, hogy a DCM-es betegek egy részénél korábbi myocarditis zajlott.

### „Non-compact” cardiomyopathia

Szív-MR segítségével ismerhetjük fel legnagyobb eséllyel az autoszomális domináns, illetve recesszív öröklésmentű betegséget, melynek lényege a fokozott sub-endocardialis trabekularizáció, mely a papillaris izmoktól distalisán a lateralis, anterior és csúcsi területet érinti (3. ábra). Systolés és diastolés szívelégtelenség, thromboemboliás szövődmények, illetve malignus kamrai ritmuszavarok kialakulásának lehetősége jellemzi a képet. CMR segítségével elkülöníthetjük a csúcsi hypertrophiás cardiomyopathiától, az enyhén fokozott, de normál trabekularizációt, valamint a non-compact (nemkompakt) cardiomyopathiára jellemző jelentős fokú trabecularisatiót, intertrabecularis recessusokkal. A diagnózis felállításának kritériuma, nemkompakt/kompakt izomréteg aránya diastolában legalább 2,3 értéket elérjen (21).

### Hypertrophiás cardiomyopathia (HCM)

Annak ellenére, hogy a transthoracalis echokardiográfia az elsőként alkalmazott képalkotó módszer a hypertrophiás cardiomyopathia (HCM) diagnózisának felállításában, jelenleg az MRI nyújtja a legtöbb lehetőséget a HCM esetében tapasztalható kóros eltérések pontos diagnosztikájában. A falvastagságok pontos megítélése mellett, a csúcsi forma kimutatásában kifejezett jelentőségű. A falvastagság pontos megítélésének jelentősége, hogy

>30 mm maximális falvastagság major prognosztikai faktor ezen betegcsoportban (22). A klinikai gyakorlatban gyakran nehézséget okozó HCM és „sportszív” elkülönítésére is rendelkezésünkre állnak CMR-vizsgálat alapján számítható paraméterek (23). Obstrukció esetén a bal, illetve jobb kamrai kiáramlási traktusban gyorsulásra utaló MR jetképződés figyelhető meg, fáziskontraszt áramlásmérés segítségével a pontos sebesség határozható meg. Az obstrukció mértéke, annak invazív katéteres beavatkozást vagy sebészi myectomyát követő változása szintén kiválóan megítélhető.

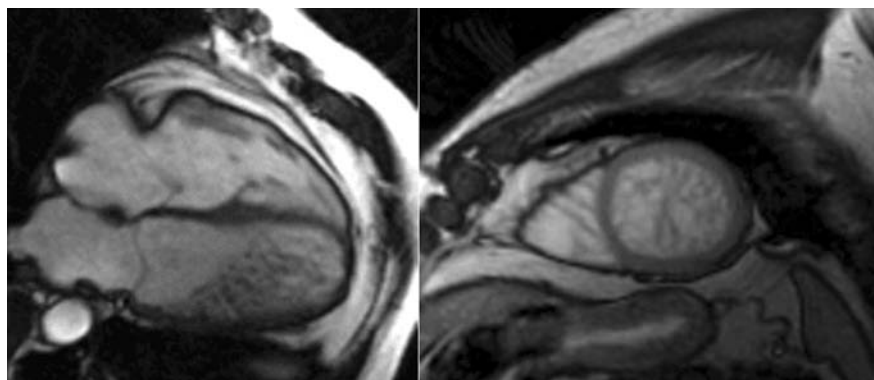
Késői típusú kontraszthalmozásos felvételeken a fokális vagy diffúz kötőszövetes elfajulás ítéltető meg, amely leggyakrabban a súlyosan hypertrophiás izomzatban van jelen, de viszonylag normál falvastagság esetén is jelen lehet, és amely arrhythmogen szubsztrátként szerepelhet kamrai ritmuszavarok kialakulásában. A késői típusú kontraszthalmozásos mintázat HCM esetén tipikusan foltos, midmyocardialis, gyakran érintett a bal-jobb kamrai junkció (4. ábra). Előrehaladott HCM esetén, amikor a fal elvékonyodott, érintheti a teljes falvastagságot, a lezajlott transmuralis myocardialis infarctussal ellentétben, ezekben az esetekben nem követi az egyes coronariák ellátási területét. A növekvő falvastagsággal a myocardialis fibrózis incidenciája nő.

Egyes, viszonylag kis elemszámú vizsgálatok összefüggést találtak a fibrózis jelenléte és szívelégtelenség, illetve kamrai tachyarrhythmia kialakulása között (24-26). Több mint 400 HCM-es beteg bevonásával végzett vizsgálat 43±14 hónap átlagos követési ideje során az MR-vizsgálattal kimutatott fibrózis esetén magasabb volt a nem tartós kamrai tachycardia incidenciája, valamint független rizikófaktornak bizonyult a hirtelen szívhalál, illetve leadott implantált cardioverter terápia tekintetében (27).

A hypertrophiás obstruktív cardiomyopathia kezelésében alkalmazott percutan transluminalis septalis myocardialis abláció tervezésének és hatékonyságának lemerésében is szerepe lehet a CMR-nek, késői kontraszthalmozásos technikával a létrehozott hegyszövet is megjeleníthető.

### Arrhythmogen jobb kamrai cardiomyopathia (ARVC)

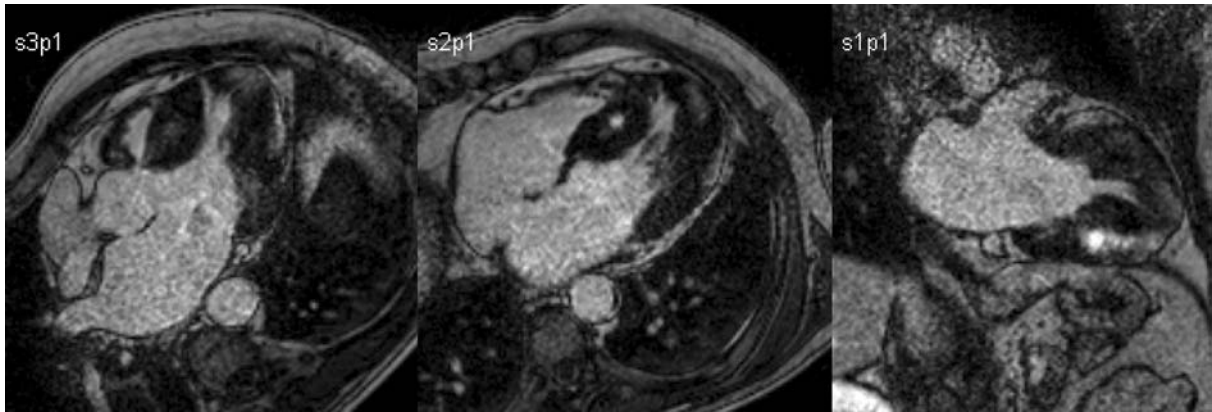
Az autoszomális domináns vagy recesszív öröklésmentet mutató megbetegedésre a jobb kamrai izomzat zsí-



3. ábra

Noncompact cardiomyopathia hossztenge-lyi 4-üreg (bal oldal) és rövidtenge-lyi (jobb ol-dali) bSSFP felvételei





4. ábra

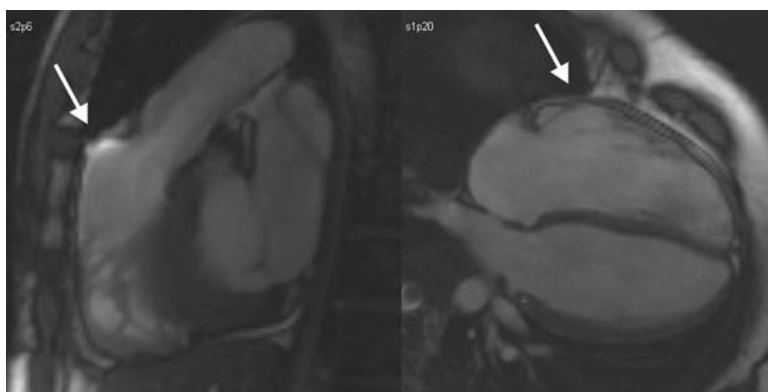
*Hypertrophiás cardiomyopathia hossz tengelyi késői típusú kontraszthalmozásos felvételei. A hypertrophiás izomzatban igen kiterjedt kötőszövetes elfajulás MR-jelei (fokozott szignálintenzitású területek)*

ros-kötőszövetes elfajulása jellemző, mely a jobb kamra dilatációját, regionális és/vagy globális diszfunkcióját eredményezi. Biventricularis megjelenési formáját szintén leírták, lehet a bal kamra is az elődlegetesen érintett (28, 29). A betegségre a progresszív lefolyás jellemző, melyben gyulladás szerepe valószínűsíthető. ARVC esetén számos klinikai megjelenési forma lehet jellemző, leggyakoribbak kamrai tachyarrhythmia, hirtelen szívhalál vagy szívelégtelenség. A diagnózis felállítása major és/vagy minor kritériumok alapján történik, és az esetek nagy részében elektromos, funkcionális és anatómiai kóros eltérések együttes értékelésén alapszik. A leggyakrabban alkalmazott képalkotó módszerek a betegség diagnosztikájának felállításában az echokardiográfia és a CMR (2). Az echokardiográfiával összehasonlítva CMR-rel a jobb kamra többféle síkban vizsgálható (legfontosabbak: axialis, RVOT, hossz- és rövidtengely) és értékelhetőek mind a funkcionális mind a strukturális eltérések. Funkcionális eltérések a jobb kamrai regionális falmozgászavar, aneurysma, diastolés kiboltosulás vagy ún. bulging, globális jobb kamra dilatáció és diszfunkció (5. ábra). A legjellemzőbb morfológiai eltérések fokálisan a fal elvékonyodása, intramyocardialis zsíros-kötőszövetes elfajulás. A jobb kamrai aneurysma/bulging, súlyos globális/segmentális jobbkamra-dilatáció és súlyos jobbkamra-diszfunkció minimális balkamra-érintettséggel major Task Force kritériumok. Je-

lenlegi vizsgálatok kiemelik a CMR szerepét a fibrózis kimutatásában ARVC esetén. A késői típusú kontraszthalmozás jó egyezést mutat a biopsziával igazolt kötőszövetes elfajulás mértékével. A zsíros elfajulás kimutatása azonban nehéz, a normális myocardiummal való kevert elhelyezkedése miatt a vékony jobb kamrai izomzatban. A T1 súlyozott technikával történő lipidinfiltráció nem Task Force kritérium, viszonylag alacsony a szenzitivitása és specificitása ezen a téren (30). Ezzel ellentétben, a globális vagy regionális kóros falmozgások nagyon specifikusak a betegségre (30). A jobb kamrai falmozgászavarok megítélése és értelmezése azonban nagy gyakorlatot igényel. Összességében a CMR nagyon hasznos módszer ezen kórforma esetén, növeli a klinikai diagnózis felállításának szenzitivitását, különösen a betegség korai fázisában.

#### Vasterhelés okozta cardiomyopathia

Beta-thalassemia major esetén a vezető halálok a szívelégtelenség (31). A myocardialis siderosis jelen lehet egyéb, transzfúziót igénylő anaemia esetén és primer haemochromatosisban is. A cardiomyopathia reverzibilis, ha a kezelést korán megkezdik, a diagnózis felállítása azonban sokszor késik a későn jelentkező tünetek miatt. A myocardialis vasterhelés kvantitatívan értékelhető T2\*



5. ábra

*Arrhythmogen jobb kamrai cardiomyopathia jobb kamrai kiáramlási traktus (RVOT) (bal oldal) és 4-üreg hossz tengelyi (jobb oldal) BSSFP felvételei. Látható a tág jobb kamra (jobb oldal, nyíl jelzi), valamint RVOT síkban jobb kamrai kiboltosulás (bulging) (bal oldal, nyíl jelzi).*

CMR technikával (32). Nincs szignifikáns összefüggés a myocardialis T2\* és a szérumferritinszint, illetve a máj vasterhelése között. Ahogy a myocardialis vasterhelés fokozódik, az ejekciós frakció progresszíven csökken, valamennyi szívelégtelen betegnek <20 ms a T2\* értéke. Ezen módszer hasznos a terápia vezetésében és a kelátképző gyógyszeres terápia hatásának monitorozásában (33, 34).

### Amyloidosis

A cardialis érintettség szisztémás amyloidosisban gyakori. Az amyloidosis leggyakoribb formájában a szív érintettsége 50%, és kongesztív szívelégtelenség jellemző ezen betegek megközelítőleg felében (35). Ha kongesztív szívelégtelenség jelentkezik, a medián túlélés <6 hónap kezelés nélkül, ezért a korai felismerés és kezelés elengedhetetlen. A jellegzetes strukturális és funkcionális eltérések CMR-rel kimutathatóak, a koncentrikus hypertrophia normális vagy csökkent kontraktilitással, megvastagodott interatrialis septum, biatrialis dilatáció. Gadolínium adása után körkörös késői típusú kontrasztalmozásos, néha transmuralisan foltos mintázatot láthatunk. A gadolínium be- és kimosódási kinetikája kóros az amyloid fibrillum interstitialis felhalmozódása miatt, amely egyedülálló késői kontrasztalmozásos felvételeket eredményez (6. ábra). Kisebbszámú vizsgálatok eredményei alapján a CMR vizsgálatnak magas a szenzitivitása és specificitása ebben a betegcsoportban (36). Habár a cardialis manifestáció az esetek többségében késői, jelentkezhet elsőként is, a késői kontrasztalmozásos technika alkalmas lehet ennek kimutatására (36).

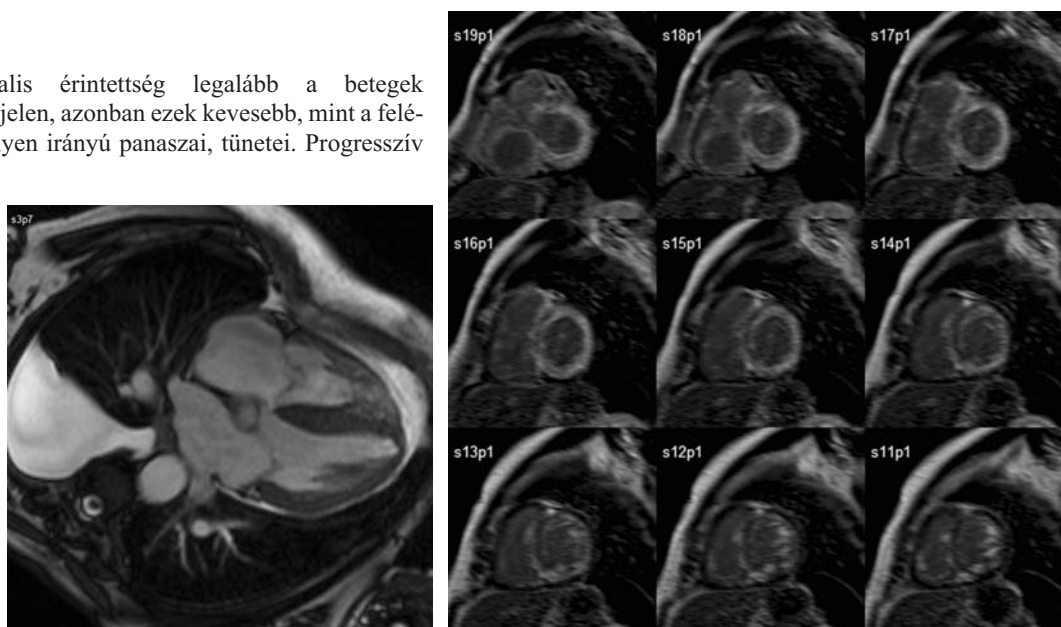
### Sarcoidosis

Myocardialis érintettség legalább a betegek 25%-ban van jelen, azonban ezek kevesebb, mint a felének vannak ilyen irányú panaszai, tünetei. Progresszív

kongesztív szívelégtelenség a betegek megközelítőleg 25%-ban jelentkezik cardialis sarcoidosis esetén- az arrhythmia következtében fellépő hirtelen szívhalál után ez a második leggyakoribb halálok (37). A cardialis érintettség bizonyítása alapvető, hogy gyógyszeres, és/vagy ICD terápiában részesüljön az adott beteg. CMR-rel kimutatható jellegzetességek, pl. szeptális elvékonyodás, jobb és bal kamra dilatáció és systolés diszfunkció, pericardialis folyadék. Számos vizsgálat igazolta a késői kontrasztalmozásos technika hasznosságát a cardialis sarcoidosis kimutatásában, illetve a szteroid kezelés hatékonyságának lemerésében (38, 39). A késői kontrasztalmozásos mintázat általában nonischaemiás, midmyocardialis vagy subepicardialis (7. ábra) (40). A betegek egy részénél lehet subendocardialis, illetve transmuralis is, korábbi infarctus képét utánozva. Az anteroseptalis és inferolateralis fal a leggyakrabban érintettek, néha a jobb kamrát is érinti (41). A késői kontrasztalmozásos felvételek az endomyocardialis biopsia végzését is segíthetik. T2 súlyozott felvételeken pedig a betegség aktivitását monitorozhatjuk a granulomatosus gyulladáshoz vezető területek azonosításával (42).

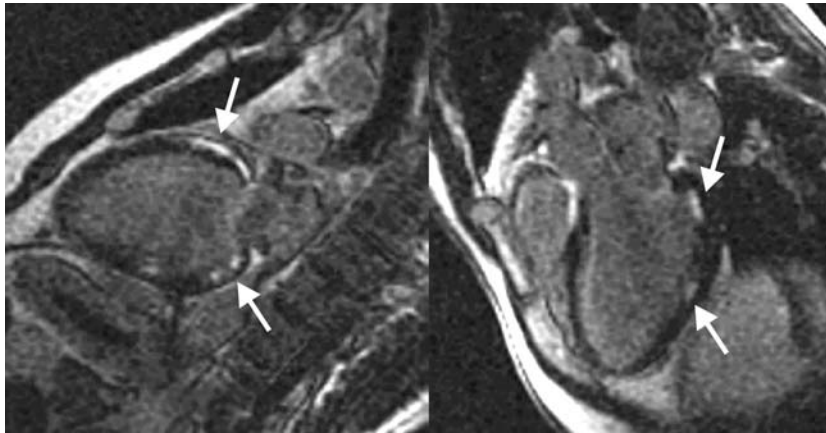
### Anderson–Fabry-betegség

A betegséget az alfa-galaktozidáz-A enzim komplett vagy részleges deficienciája okozza, amelynek eredményeként a celluláris glikoszfinbolipid az erekben és a szívben felhalmozódik, progresszív myocardialis fibrózist, bal kamra hypertrophiát és szívelégtelenség eredményeként



6. ábra

Amyloidosis hossztenyeli bSSFP (bal oldal) és rövid tenyeli késői típusú kontrasztalmozásos felvételei (jobb oldal). A hossztenyeli bSSFP felvételen látható a hypertrophiás balkamra-izomzat mellett jobb oldali pleurális fluidum jelenléte. A késői típusú kontrasztalmozásos felvételeken típusos körkörös leginkább subendocardialis, de helyenként transmuralisan kiterjedő késői típusú kontrasztalmozás, míg az üregekben viszonylag alacsony szignál.



7. ábra

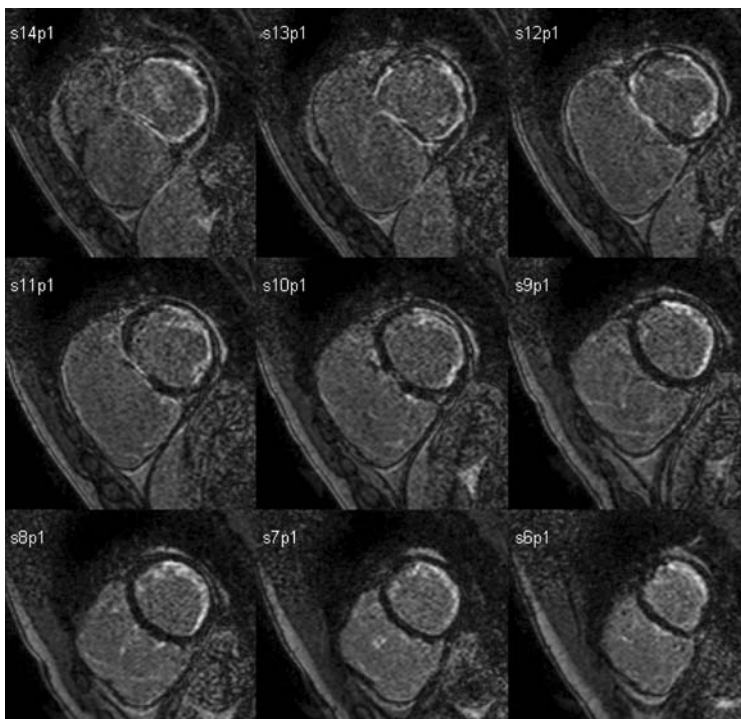
*Sarcoidosis 4-üreg (bal oldal) és bal kamrai kiáramlási traktus (jobb oldal) hossz-tengelyi késői típusú kontraszthalmozásos MR felvételei. Nyilak jelzik az érintett szívizomterületet.*

halált eredményezve. A CMR szerepe a balkamra-funkció értékelésében, a balkamra-hypertrophia mintázatának, kiterjedésének és fibrózis azonosításában van. Késői típusú kontraszthalmozással a basalis inferolateralis segmentum gyakran érintett, típusosan a subendocardium megkímélt. Egy vizsgálat eredményei alapján a hypertrophiás cardiomyopathiával diagnosztizált betegek 6%-a szenvedett Anderson–Fabry-betegségben. Ezen betegek esetében enzimpótló terápiával javulhat a szív pumpafunkciója és a hypertrophia regrediálhat (43, 44). Ideális esetben a rekombináns alfa-galaktozidáz A adását a myocardialis fibrózis kialakulása előtt kell megkezdeni. Anderson–Fabry-betegségre gondolni kell, hogyha más okkal nem magyarázható bal kamra hypertrophiát látunk, különösen fiatal betegeknél (2).

### Egyéb cardiomyopathiák

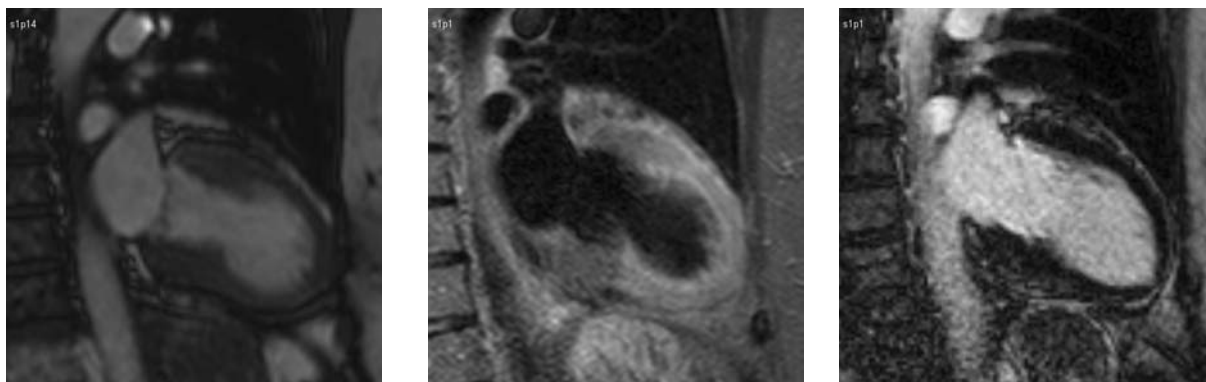
*Churg–Strauss-szindróma* rossz prognózisú szívelégtelenséghez vezethet, a betegségre jellemző a subendocardialis fibrózis koszorúér-betegség hiánya mellett. CMR kimutatja az endomyocardialis fibrózt segítve a korai diagnózis felállítását e ritka, de súlyos betegség esetén. A kizárólagos endomyocardialis érintettség a késői kontraszthalmozásos felvételeken normál funkcióval, csúcsi tágulattal és thrombusképzéssel tipikus ezen betegeknél (45). Hypereosinophil szindrómára az endomyocardialis fibrózis, illetve ventricularis thrombusképződés jellemző.

*Progresszív szisztémás sclerosis* cardialis érintettsége esetén érintett lehet a bal és jobb kamra egyaránt, a fibrózis mintázata különféle lehet, midmyocardialis, illetve subendocardialis, mely nem követi az egyes coronariák ellátási területét (8. ábra). Gyakori malignus kamrai arrythmiák kialakulása is ezen betegcsoportban.



8. ábra

*Progresszív szisztémás szklerózis rövid tengelyi késői típusú kontraszthalmozásos felvételei. Igen kifejezett endomyocardialis fibrózis, nemcsak a bal, de a jobb kamrát is érintve.*



9. ábra

*Tako-Tsubo-cardiomyopathia hossztenyeli MR felvételei. Baloldalt: systolés fázisú bSSFP felvételen jól látható a bal-lonszerű csúcsi, ill. részben középső harmadot érintő tágulat, közepén T2 súlyozott felvételen az érintett szívizomterület ödémája azonosítható, jobb oldalon késői típusú kontraszthalmozásos felvételeken nekrosis nem azonosítható.*

A típusos esetben stressz indukálta *Tako-Tsubo-cardiomyopathia* esetén a csúcs ballonszerű tágulata és falmozgászavara mellett, mely összességében myocardialis infarctust utánozhat, típusosan nincs késői típusú kontraszthalmozás, de az esetek egy részében T2-súlyozott felvételeken ödémát lehet kimutatni (9. ábra) (46, 47).

### Konstriktív pericarditis

CMR-rel megítélhetjük a morfológiai eltérést és a konstriktív fiziológiát. Megítélhető a pericardium gyulladáshoz való érintettsége, T1 súlyozott szekvencia alkalmazásával pontos morfológiai információt nyerhetünk, mérhető a pericardium vastagsága. Normális esetben a pericardium lemeze vékonyabb 2 mm-nél, ha 4 mm-nél vastagabb, felmerül konstriktív pericarditis lehetősége. Pericardialis gyulladás esetén MR kontrasztanyag adása után készített késői típusú kontraszthalmozásos felvételeken a gyulladáshoz való érintettséget fokozott szignálintenzitású területként ábrázolódik. T2 súlyozású zsírelnyomással spin echo felvételek segítségével a pericardialis fluidum azonosítható. Cine b-SSFP grádiens echo szekvenciákon a cardialis funkció mellett a pericardium mozgása is értékelhető, mely a normális mobilis és a merev, mozgásában korlátozott pericardium közötti differenciálást teszi lehetővé. Valós idejű leképezés során az interventricularis septum légzésre történő mozgásának változása és a véna cava inferior tágulata és kismértékű respiratoricus ingadozása is megítélhető konstriktív pericarditis gyanúja esetén. MR tagging módszere hasznos lehet a pericardialis fibrotikus összenövések esetén.

### Cardialis terimék

A terimék az esetek egy részében újkeletű szívelégtelenséget eredményezhetnek. CMR a szöveti karakterizálási lehetőségek miatt (T2, T1-súlyozás, first pass perfúzió, késői kontraszthalmozás) ideális módszer az értékelésükben. Pontos anatómiai, funkcionális és morfológiai információt nyerhetünk, többek között thrombustól való elkü-

lönítésében. Továbbá az intracardialis terimék és a szívet kívülről komprimáló terimék elkülöníthetőek, megítélhető a környező szervek invázió.

### Billentyűbetegségek

CMR információt nyújt a billentyű anatómiájáról (ebben az echokardiográfia pontosabb), stenosis és regurgitáció megítélésében kvantitatív információt nyerhetünk. A regurgitációs volumen és frakció, valamint a kamravolumen pontos megítélésével a jövőben a billentyűműtétek pontos tervezésében még kiemelkedőbb szerepe várható.

### Kongenitális szívbetegségek

Számos hasznos szív- és érrendszeri pontos anatómiai, strukturális és funkcionális információt nyerhetünk. Kiválóan alkalmas a betegek neminvaszív, sugárterhelés nélküli követésére. Az egyes betegségek leírása meghaladja jelen cikk kereteit.

### Jövőbeli perspektívák

A jövőben a CMR tekintetében a szívelégtelenségben szenvedő betegek esetén a diagnosztikus kivizsgálás, a terápia követése és rizikó stratifikáció megítélése céljából az indikációs kör, illetve a betegek számának növekedése várható. A folyamatos fejlesztéseknek köszönhetően a jövőben a valós idejű leképezés tér és időbeli felbontása javulhat. Új típusú kontrasztanyagokkal specifikus szövettípusok diagnosztizálása történhet. Az intervencionális CMR-t növekvő mértékben fogják használni a terápiás eljárások vezérlésében, mint pl. pitvari septumdefektus zárása, vagy percutan billentyű beültetés (48, 49). Az MR spektroszkópia segítségével (amelynek cardialis alkalmazása jelenleg korlátozott az alacsony tér- és időbeli felbontása miatt) a szív metabolikus változásainak monitorozása válhatna lehetővé.

## Irodalom

1. Plein S, Bloomer TN, Ridgway JP, et al: Steady-state free precession magnetic resonance imaging of the heart: comparison with segmented  $\kappa$ -space gradient-echo imaging. *J Magn Reson Imaging* 2001; 14:230-236.
2. Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, et al: The Role of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 1407-24.
3. Simor T, Tóth L: Kardiológia a XXI. században. Kardiiovaszkuláris MR vizsgálat. Egis NYRT 2006.
4. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, et al: Realltionship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999; 100:1992-2002.
5. Wagner A, Mahrholdt H, Thomson L, et al: Effects of time, dose, and inversion time for acute myocardial infarct size measurement based on magnetic resonance imeging-delayed contrast enhancement. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2027-33.
6. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al: The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000; 343:1445-53.
7. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, et al: Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:765-72.
8. Nijveldt R, Beek AM, Hirsch A, et al: Functional recovery after acute myocardial infarction: comparison between angiography, electrocardiography, and cardiovascular magnetic resonance measures of microvascular injury. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:181-9.
9. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, et al: Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging int he detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:134353.
10. Karamitsos TD, Arnold JR, Pegg TJ, et al: Tolerance and safety of adenosine stress perfusion cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with severe coronary artery disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009; 25:277-83.
11. Cheng AS, Pegg TJ, Karamitsos TD, et al: Cardiovascular magnetic resonance perfusion imaging at 3-Tesla for the detection of coronary artery disease: a comparison with 1.5-Tesla. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:2440-9.
12. Nagel E, Klein C, Paetsch I, et al: Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation* 2003; 108:432-7.
13. Plein S, Radjenovic A, Ridgway JP, et al: Coronary artery disease: myocardial perfusion MR imaging with sensitivity encoding versus conventional angiography. *Radiology* 2005; 235:423-30.
14. Schwitler J, Wacker CM, van Rossum AC, et al: MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J* 2008; 29:480-9.
15. Bluemke DA, Achenbach S, Budoff M, et al: Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and the Councils on Clinical Cardiology and Cardiovascular Disease int he Young. *Circulation* 2008; 118:586-606.
16. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, et al: cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1977-85.
17. Wu KC, Weiss RG, Thieman DR, et al: Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:2414-21.
18. Abdel-Aty H, Boyé P, Zagrosek A: Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1815-22.
19. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, et al: Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006; 114:1581-1590.
20. Wagner A, Schulz-Menger J, Dietz R, et al: Long-term follow-up of patients with acute myocarditis by magnetic resonance imaging. *MAGMA* 2003; 16:17-20.
21. Peterson SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al: Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:101-5.
22. Spirito P, Bellone P, Harris Km, et al: Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342:1778-85.
23. Peterson SE, Selvanayagam JB, Francis JM, et al: Differentiation of athlete's heart from pathological forms os cardiac hypertrophy by means of geometric indices derived from cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2005; 7:551-8.
24. Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA, et al: Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1561-7.
25. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, et al: Occurence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1369-74.
26. Kwon DH, Setser RM, Popovic ZB, et al: Association of myocardial fibrosis, electrocardiography and ventricular tachyarrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. a delayed contrast enhanced MRI study. *Int J Cardiovasc imaging* 2008; 24:617-25.
27. Rubinstein R, Glockner JF, Ommen SR, et al: Characteristics and Clinical Significance of Late Gadolinium Enhancement by Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2009; 2:382-385.
28. Corrado D, Basso C, Thiene G, et al: Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1512-20.
29. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, et al: Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:2175-87.
30. Tandra H, Castillo E, Ferrari VA, et al: Magnetic resonance imaging of arrhythmogenic right ventricular dysplasia: sensitivity, specificity, and observer variability of fat detection versus functional analysis of the right ventricle. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2277-84.
31. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, et al: Survival and complications in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054:40-7.
32. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al: Cardiovascular T2-star (T2\*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001; 22:2171-9.
33. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2007; 115:1876-84.
34. Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, et al: Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassemia. *Lancet* 2002; 360:516-520.
35. Selvanayagam JB, Hawkins PN, Paul B, et al: Evaluation and management of the cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:2101-10.

36. Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC, et al: Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1022-30.
37. Doughtan AR, Williams BR: Cardiac sarcoidosis. *Heart* 2006; 92:282-8.
38. Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP, et al: Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1683-90.
39. Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP, et al: The additional value of gadolinium-enhanced MRI to standard assessment for cardiac involvement in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2005; 128:1629-37.
40. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, et al: Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of nonischemic cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2005; 26:1461-74.
41. Yared K, Johri AM, Soni AV, et al: Cardiac sarcoidosis imitating arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation* 2008; 118:e113-5.
42. Vignaux O, Dhote R, Duboc D et al: Detection of myocardial involvement in patients with sarcoidosis applying T2-weighted, contrast-enhanced, and cine magnetic resonance imaging: initial results of a prospective study. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26:762-7.
43. Frustaci A, Chimenti C, Ricci R, et al: Improvement in cardiac function in the cardiac variant of Fabry's disease with galactose-infusion therapy. *N Engl J Med* 2001; 345:25-32.
44. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, et al: Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart* 2008; 94:153-8.
45. Genee O, Fichtel AL, Alison D: Image in cardiovascular medicine: cardiac magnetic resonance imaging and eosinophilic endomyocardial fibrosis. *Circulation* 2008; 118:e710-1.
46. Haghi D, Fluechter S, Suselbeck T, et al: Cardiovascular magnetic resonance findings in typical versus atypical forms of acute apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy). *Int J Cardiol* 2007; 120:205-11.
47. Karamitsos TD, Bull S, Spyrou N, et al: Tako-tsubo cardiomyopathy presenting with features of left ventricular non-compaction. *Int J Cardiol* 2008; 128:e34-6.
48. Lurz P, Coats L, Khambadkone S, et al: Percutaneous pulmonary valve implantation: impact of evolving technology and learning curve on clinical outcome. *Circulation* 2008; 117:1964-72.
49. Razavi R, Hill DL, Keevil SF, et al: Cardiac catheterisation guided by MRI in children and adults with congenital heart disease. *Lancet* 2003; 362:1877-82.

GE Healthcare

## Gondoljuk újra a kardiológiát!

Kezdjük a gyökereknél!

imagination at work

# ATORIS®

10 mg, 20 mg, 40 mg filmtabletta

atorvastatin

## Biztos út a célhoz

	Fogyasztói ár	Normatív támogatás	Térítési díj
<b>Atoris 10 mg filmtabletta 30x</b>	2 261 Ft	1 809 Ft	452 Ft
<b>Atoris 20 mg filmtabletta 30x</b>	4 289 Ft	3 431 Ft	858 Ft
<b>Atoris 40 mg filmtabletta 30x</b>	4 776 Ft	3 821 Ft	955 Ft

Az árak 2010. április 1-től érvényesek. A mindenkorival kapcsolatos bővebb információkat az OEP honlapján – [www.oep.hu](http://www.oep.hu) – találhat.

Atoris 10/20/40 mg filmtabletta (10/20/40 mg atorvastatin) **Indikációk:** *Hypercholesterinaemia:* A diéta kiegészítéseként az emelkedett összcholesterin-, LDL-cholesterin, apolipoprotein-B és trigliceridszint csökkentésére primer hypercholesterinaemiában, beleértve a familiáris hypercholesterinaemiát (heterozigóta forma), valamint kevert hyperlipidaemiában (megfelel a Fredrickson szerinti IIa illetve IIb típusnak), ha a diéta és egyéb, nem gyógyszeres beavatkozások nem hoznak eredményt. Homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegek összcholesterin- és LDL-cholesterinszintjének csökkentése egyéb lipidcsökkentő eljárások (pl. LDL-apheresis) kiegészítéseként, vagy ezen eljárások hiányában. Cardiovascularis megbetegedés megelőzése: Több cardiovascularis kockázati tényezővel rendelkező betegeknek, akiknél klinikailag nem bizonyított koszorúér betegség fennállása - az Atoris az alábbi indikációkban javasolt: a halálos kimenetelű koszorúérbetegség (CHD) és a nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus kockázatának csökkentése, a cardiovascularis események és beavatkozások kockázatának csökkentése, a stroke kockázatának csökkentése. **Adagolás és alkalmazás:** Az Atoris kezelés elkezdése előtt a vér lipidszintjét csökkentő étrendet kell előírni és azt a kezelés ideje alatt mindvégig betartani. A javasolt kezdő adag 10 mg naponta; ez a kívánt terápiás hatás függvényében legfeljebb 80 mg-ra növelhető. Az Atoris napi adagja egyszerre, a nap bármely szakában bevehető, célszerű azonban nap mint nap mindig ugyanabban az órában szedni a gyógyszert. Az Atoris étkezés után, ill. éhgyomorra is bevehető. **Kezdő dózis:** 10 mg **Maximális dózis:** 80 mg **Ellenjavallatok:** A készítmény bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység esetén, - heveny májbetegségben, - a szérum transzaminázok aktivitásának tartós, ismeretlen okú fokozódása esetén, - a vázizomzat betegségeiben, - a terhesség és a szoptatás ideje alatt. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** Az Atoris kezelés ideje alatt megemelkedhet a májenzimek szérumszintje. A kezelés elkezdése előtt és annak ideje alatt rendszeres időközönként ajánlott ellenőrizni a májenzimek szérumszintjét. Az AST és/vagy az ALT aktivitásának a normál tartomány felső határának háromszorosát meghaladó fokozódása esetén abba kell hagyni az atorvastatin adását. Myopathia alakulhat ki, ez rhabdomyolysishez vezethet, ami következményes veseelégtelenséget okozhat. Myopathia tüneteinek jelentkezésekor ajánlatos meghatározni a szérum creatin-kinase (CK) aktivitását. A CK-aktivitás számottevő, kóros mértékű fokozódása esetén abba kell hagyni a kezelést. **Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók:** Az egyidejűleg adott ciklosporin, fibrinsavszármazékok, makrolid antibiotikumok (eritromicin, klaritromycin), HIV-proteáz-gátlók azol-tipusú antimikotikumok (itraconazol) és niacin emelhetik az Atoris szérumszintjét. Emiatt myopathia, rhabdomyolysis és veseelégtelenség alakulhat ki. Ezenkívül együttes alkalmazásával a myopathia kockázata nő. Grapefruit juice: nagy mennyiségének fogyasztása egyidejűleg nem javasolt. Fokozott figyelmet követel együttadása digoxinnal, warfarinnal, orális fogamzásgátlóval (noretiszteron-etinilösztradiol kombináció). **Terhesség és szoptatás:** Terhes nők és szoptató anyák nem szedhetnek Atoris filmtablettát. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** A leggyakoribb mellékhatások gastrointesztinális zavarok: obstipatio, flatulencia, dyspepsia, émelygés, hasmenés. Gyakran előfordulhatnak még allergias reakciók, álmatlanság, fejfájás, szédülés, paresztésia, hypasthesia, bőrkítések, pruritus, myalgia, arthralgia, esetenként asthenia, mellkasi fájdalom, hátfájás, perifériás oedema és fáradtság is. **Rendelhetőség:** + (V) Orvosi rendelvényre kiadható készítmény. **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Krka, d.d., Novo mesto, Szlovénia.

**A forgalomba hozatali engedély száma:** Atoris 10 mg filmtabl. OGYI-T-9122/01-03; Atoris 20 mg filmtabl. OGYI-T-9123/01-03; Atoris 40 mg filmtabl. OGYI-T-10479/01-03.

**Az érvényes alkalmazási előírás száma és dátuma:** 4273-4275/4/09 (2009.05.12)

Atoris\_AS\_20100520

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.  
1036 Budapest, Pácssírtmező u. 5. 1/3.  
Tel.: (1) 355 84 90; Fax: (1) 214 95 20

 Simmelweis Kiadó

 KRKA

Fejlesztés és tudás a kiváló  
minőségű, hatásos és  
biztonságos termékekért.

## A tünetmentes systolés balkamra-diszfunkció és a krónikus systolés szívelégtelenség gyógyszeres kezelése

Drug treatment of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction and chronic systolic heart failure

**ÖSSZEFOGLALÁS** A tünetmentes systolés balkamra-diszfunkció és a krónikus systolés szívelégtelenség magas prevalenciája, s az egyre korszerűbb kezelés alkalmazásával az elmúlt évtizedekben elért terápiás sikerek ellenére megfigyelhető magas morbiditása és mortalitása és a kórkép kezelésével kapcsolatos igen magas költségek miatt napjaink egyik legjelentősebb népegészségügyi problémáját jelenti. Éppen ezért mind megelőzése, mind megfelelő kezelése a kardiológiai tevékenységünk nagyon fontos feladata. Mind a tünetmentes systolés balkamra-diszfunkció, mind a krónikus systolés szívelégtelenség gyógyszeres kezelése evidenciákra alapuló komplex kezelés jelent, ami a mellékhatások, a gyógyszerkölcsonhatások és a társbetegségek miatt nem mindig egyszerű feladat. A tünetmentes systolés balkamra-diszfunkciós betegekben a kezelés alapvető célja a betegség progressziójának megállítása, míg szívelégtelenségben a betegek panaszainak csökkentése, életminőségének javítása, s mindkét esetben a morbiditás és mortalitás kedvező befolyásolása. Jelen összefoglaló a tünetmentes systolés balkamra-diszfunkció és a krónikus systolés szívelégtelenség gyógyszeres kezelésével kapcsolatosan napjainkban rendelkezésre álló terápiás lehetőségeket mutatja be és rövid kitéintést ad a jelenleg kutatási fázisban lévő, jövőbeni kezelési alternatívákról.

**KULCSSZAVAK** tünetmentes systolés balkamra-diszfunkció, krónikus systolés szívelégtelenség, gyógyszeres kezelés

**SUMMARY** Despite advances in management of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction and chronic systolic heart failure, the condition remains a major public-health issue, with high prevalence, poor clinical outcomes and large health-care costs. Preventive strategies and appropriate treatment of heart failure should have a positive effect of disease burden. Drug treatment of both asymptomatic left ventricular systolic dysfunction and chronic systolic heart failure are evidence-based, complex therapy, which becomes often challenge by side effects, drug interaction and co-morbidities. The goals of treatment of patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction are prevention of disease progression and major clinical events. Drug treatment of chronic systolic heart failure are focused on relief of symptoms, improve quality of life, decrease hospitalization and prolongation of survival. This review summarizes current pharmacologic options and emerging strategies for management of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction and chronic systolic heart failure.

**KEY WORDS** asymptomatic left ventricular systolic dysfunction, chronic systolic heart failure, drug treatment

Nyolczas Noémi

Állami Egészségügyi  
Központ,  
Kardiológiai Osztály

**LEVELEZÉSI CÍM:**

Dr. Nyolczas Noémi  
Állami Egészségügyi  
Központ, Kardiológiai  
Osztály  
1134 Budapest,  
Róbert Károly krt. 44.  
E-mail:  
nyolczas@yahoo.com

### Bevezetés

A szívelégtelenség a kardiovaszkuláris betegségek egyre hatásosabb kezelése ellenére is magas prevalenciájú és a szívelégtelenség korszerű ellátása mellett is magas morbiditású és mortalitású kórkép.

Számos rendelkezésünkre álló, populációs, epidemiológiai vizsgálat (1-3) eredménye alapján a szívelégtelenség előfordulása a 45-55 év feletti, felnőtt populációban 2-3%. E tünetes szívelégtelen betegcsoport kb. 55%-át a systolés szívelégtelenségben, míg 45%-át a diastolés szívelégtelenségben szenvedő betegek képezik (1).

A tünetes systolés szívelégtelenségen túl a tünetmentes systolés balkamra-diszfunkció populációs előfordulása szintén nagyon magas, 3-6%-ra tehető (1,3).

Bár hazai pontos epidemiológiai adataink nincsenek, de az európai és az Amerikai Egyesült Államokból származó adatokat extrapolálva, Magyarországon kb. 55 000–100 000 systolés szívelégtelenségben szenvedő és kb. 150 000–300 000 tünetmentes systolés balkamra-diszfunkciós beteggel kell számolnunk.

S bár a krónikus systolés szívelégtelenség kezelésében az elmúlt évtizedekben történt óriási előrelépések következtében a kórkép mortalitása megfelelőedett, s az utóbbi



években bizonyos csökkenés volt megfigyelhető a kórházi felvételek számában is (4), a systolés szívelégtelenség mortalitása és morbiditása napjainkban is megengedhetetlenül magas.

Egy 2004-ben publikált epidemiológiai vizsgálat szerint a diagnózist követően a szívelégtelenség 1 éves túlélése 63%, két éves túlélése 51%, 5 éves túlélése pedig 35% volt (2). Egy másik vizsgálat eredménye alapján (5) a szívelégtelen betegek 50%-a 5 éven belül, míg a legsúlyosabb betegek 50%-a a diagnózist követően 1 éven belül meghal. A legutóbbi évek statisztikái valamelyest kedvezőbbek, az AHA 2007. évi statisztikája (6) szerint a szívelégtelenség egy éves mortalitása 20%-os volt.

A tünetmentes balkamra-diszfunkciós betegekben a szívelégtelenség kialakulásának gyakorisága évente 5,8%, szemben a normális bal kamrai ejekciós frakciójú betegen észlelt 0,7%-os aránnyal. A tünetmentes balkamra-diszfunkciós betegek mortalitása is magasabb. Átlagos túlélésük a Framingham vizsgálat megfigyelése szerint 7,1 év (3).

A tünetmentes systolés balkamra-diszfunkciós betegekben a kezelés alapvető célja a betegség progressziójának megállítása, míg szívelégtelenségben a betegek panaszainak csökkentése, életminőségének javítása, s mindkét esetben az előbb bemutatott morbiditási és mortalitási adatok kedvező befolyásolása. E célok eléréséhez ma már számos, igen hatásos gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelési alternatíva áll rendelkezésünkre, melyek alkalmazását aktuális európai (ESC) (7), amerikai (ACCF/AHA) (8) és hazai (9) irányelvek szabályozzák. Az elmúlt években számos magyar nyelvű összefoglaló közlemény is foglalkozott a krónikus szívelégtelenség kezelésével (10-13). Mivel a nem gyógyszeres kezelési lehetőségekről e kiadvány másik közleménye ad részletes áttekintést, jelen összefog-

láló a napjainkban rendelkezésre álló gyógyszeres kezelési lehetőségeket mutatja be, és rövid kitékintést ad a jelenleg kutatási fázisban lévő, jövőbeni kezelési alternatívákról.

## A tünetmentes systolés balkamra-diszfunkció gyógyszeres kezelése

A tünetmentes systolés balkamra-diszfunkció gyógyszeres kezelésének célja a strukturális és funkcionális károsodás progressziójának, valamint a tünetek megjelenésének késleltetése, és a már ebben a stádiumban is megfigyelhető magasabb morbiditás és mortalitás csökkentése.

E terápiás célok elérésében eddig kettő, evidenciákkal alátámasztott gyógyszeres kezelési alternatíva, az ACE-inhibitorok (ACEi) és a béta-receptor-blokkolók (BB) alkalmazása bizonyult hatásosnak.

### ACE-inhibitorok (1. táblázat)

Az ACEi-k alkalmazását tünetmentes systolés balkamra-diszfunkciós betegek esetében számos, randomizált, kontrollált vizsgálat értékelte.

A SOLVD Prevention (14) vizsgálatban az enalapril a placebohoz képest csökkentette a tünetekkel járó krónikus systolés szívelégtelenség kialakulását.

Myocardialis infarctus után néhány nappal kialakuló tünetmentes systolés balkamra-diszfunkció esetén, a SAVE vizsgálatban (15) a captopril szignifikánsan csökkentette mind az összmortalitást, mind a recidív myocardialis infarctusok számát.

A TRACE vizsgálat (16), amely szintén akut myocardialis infarctuson átesett systolés balkamra-diszfunkciós

1. táblázat

*Krónikus systolés szívelégtelenségben és tünetmentes systolés balkamra-diszfunkcióban végzett legfontosabb gyógyszeres vizsgálatok összefoglalása*

VIZSGÁLAT	POPULÁCIÓ	AKTÍV GYÓGYSZER	KONTROLL GYÓGYSZER	N	PRIMER VÉGPONT	RRR A PRIMER VÉGPONTBAN
<i>Tünetmentes systolés balkamra-diszfunkció</i>						
SOLVD Prevention (14) (1992)	LVEF ≤35%	enalapril	placebo	4228	Összmortalitás Összmortalitás + CHF kialakulása	0,08 (p=0,30) 0,29 (p<0,001)
SAVE (15) (1992)	LVEF ≤40% 3-16 nappal AMI után	captopril	placebo	2231	Összmortalitás Recidív AMI	0,19 (p=0,019) 0,25 (p=0,015)
CAPRICORN (17) (2001)	LVEF ≤40% <21 nappal AMI után	carvedilol	placebo	1959	Összmortalitás + CV hospitalizáció Összmortalitás	0,08 (p=0,296) 0,23 (p=0,03)
<i>Krónikus systolés szívelégtelenség</i>						
CONSENSUS (20) (1987)	NYHA IV	enalapril	placebo	253	Összmortalitás	0,40 (p=0,002)
SOLVD Treatment (19) (1991)	LVEF ≤35% NYHA II-IV	enalapril	placebo	2569	Összmortalitás	0,16 (p=0,0036)
ATLAS (21) (1999)	LVEF ≤30% NYHA II-IV	lisinopril 32,5-35,0 mg/nap	lisinopril 2,5-5,0 mg/nap	3164	Összmortalitás Összmortalitás + Összhospitalizáció	0,08 (p=0,128) 0,12 (p=0,002)

1. táblázat folytatása

VIZSGÁLAT	POPULÁCIÓ	AKTÍV GYÓGYSZER	KONTROLL GYÓGYSZER	N	PRIMER VÉGPONT	RRR A PRIMER VÉGPONTBAN
TRACE (16) (1995)	LVEF ≤35% 3-7 nappal AMI után	trandolapril	placebo	1749	Összmortalitás	0,22 (p=0,001)
AIRE (22) (1993)	NYHA II-III 3-10 nappal AMI után	ramipril	placebo	2006	Összmortalitás	0,27 (p=0,002)
CIBIS II (23) (1999)	LVEF ≤35% NYHA III-IV	bisoprolol	placebo	2647	Összmortalitás	0,34 (p<0,0001)
MERIT HF (24) (1999)	LVEF ≤40% NYHA II-IV	metoprolol succinat CR/XL	placebo	3951	Összmortalitás	0,34 (p=0,00009)
COPERNICUS (25) (2001)	LVEF ≤25% NYHA IIIB-IV	carvedilol	placebo	2289	Összmortalitás	0,35 (p=0,0014)
SENIORS (26) (2005)	NYHA II-IV Kor ≥70 év	nebivolol	placebo	2128	Összmortalitás + CV hospitalizáció Összhalálozás	0,14 (p=0,039) 0,12 (p=0,21)
RALES (28) (1999)	LVEF ≤35% NYHA IIIB-IV	spironolacton	placebo	1663	Összmortalitás	0,30 (p<0,001)
EPHESUS (29) (2003)	LVEF ≤40% 3-14 nappal AMI után	eplerenone	placebo	6632	Összmortalitás CV halálozás CV halálozás + CV hospitalizáció	0,15 (p=0,008) 0,17 (p=0,005) 0,08 (p=0,02)
ELITE II (32) (2000)	LVEF ≤40% NYHA II-IV	losartan	captopril	3152	Összmortalitás	-0,13 (p=0,16)
OPTIMAAL (33) (2002)	LVEF ≤35% <10 nappal AMI után	losartan	captopril	5477	Összmortalitás	-0,13 (p=0,07)
CHARM Alternative (34) (2003)	LVEF ≤40% NYHA II-IV	candesartan	placebo	2028	CV mortalitás + HF hospitalizáció	0,23 (0,0004)
VAL-HeFT (36) (2001)	LVEF ≤40% NYHA II-III	valsartan	placebo	5010	Összmortalitás Morbiditás	-0,02 (p=0,80) 0,13 (p=0,009)
VALIANT (35) (2003)	LVEF ≤35% (echo, angio) LVEF ≤40% (RNV) 0,5-10 nappal AMI után	valsartan	captopril	14703	Összmortalitás	0,0 (p=0,98)
CHARM Added (37) (2003)	LVEF ≤40% NYHA II-IV	candesartan	placebo	2548	CV mortalitás + HF hospitalizáció	0,15 (p=0,011)
HEAAL (38) (2009)	LVEF ≤40% NYHA II-IV	losartan 150 mg/nap	losartan 50 mg/nap	3846	Összmortalitás + HF hospitalizáció	0,10 (p=0,027)
V-HeFT I (39) (1986)	NYHA II-IV CTR>0,55 EDD>2,7cm/m <sup>2</sup> LVEF ≤45% VO <sub>2</sub> <25 ml/kg/min	Hydr + ISDN	placebo	642	Összmortalitás 2 éves mortalitás	0,22 (p=0,09) 25,6 vs. 34,3% (p<0,02)
V-HeFT II (40) (1991)	NYHA II-IV CTR>0,55 EDD>2,7cm/m <sup>2</sup> LVEF ≤45% VO <sub>2</sub> <25 ml/kg/min	Hydr + ISDN	enalapril	804	Összmortalitás	-0,23 (p=0,016)
A-HeFT (41) (2004)	LVEF ≤35% v. LVEF ≤45% + EDD ≤65mm NYHA III-IV	Hydr + ISDN	placebo	1050	Összmortalitás	0,43 (p=0,01)
DIG (42) (1997)	LVEF ≤45% NYHA III-IV	digoxin	placebo	6800	Összmortalitás	0,01 (p=0,80)

RRR – relatív rizikó csökkenés; LVEF – bal kamrai ejekciós frakció; CTR – cardiothoracicus ratio; EDD – végdiastolés átmérő

betegeket vizsgált (a betegek 41%-ának nem voltak szívégtelenségre jellemző tünetei), a trandolapril ösztörtalitást, kardiovaszkuláris mortalitást és a szívégtelenség progresszióját csökkentő hatását igazolta.

Mindezeket az evidenciákat figyelembe véve minden tünetmentes systolés balkamra-diszfunkciós betegnek – az etiológiától függetlenül – ACEi kezelésben kell részesülnie.

### Béta-receptor-blokkolók (1. táblázat)

A tünetmentes systolés balkamra-diszfunkciós betegek kezelésében a másik fontos gyógyszercsoportot a béta-receptor-blokkolók (BB) jelentik. Bár ebben a betegcsoportban a BB-k mortalitást csökkentő hatását evidencia csak a myocardialis infarctus utáni esetekben (CAPRICORN) (17) támasztja alá, számos epidemiológiai, pathofiziológiai és farmakológiai adat támogatja azt a feltételezést, hogy a BB kezelésből valamennyi tünetmentes systolés balkamra-diszfunkciós beteg profitál. A REVERT vizsgálat (18) etiológiától függetlenül bizonyította a metoprolol succinat CR/XL reverz remodelizációt létrehozó hatását tünetmentes systolés balkamra-diszfunkciós betegekben. Az ESC irányelv (7) az evidenciákhoz ragaszkodva csak myocardialis infarctust követően, míg az AHA/ACC ajánlás (8) valamennyi NYHA I stádiumú systolés balkamra-diszfunkciós beteg számára javasolja a BB alkalmazását.

## A krónikus systolés szívégtelenség gyógyszeres kezelése

A krónikus szívégtelenség korszerű gyógyszeres kezelése napjainkban a beteg klinikai stádiumát figyelembe véve, a beteg panaszaihoz és tüneteikhez illesztett nagyon precízen beállított gyógyszeres kezelést jelent, melynek célja a beteg tüneteinek és panaszainak csökkentése, a megfelelő – a beteg prognózisa szempontjából alapvető fontosságú – hemodinamikai célpáraméterek elérése, a kórosan fokozott neurohormonális aktivitás minél nagyobb fokú mérséklése, s mindezek révén a morbiditás és a mortalitás csökkentése. Fontos szem előtt tartanunk, hogy igazi terápiás sikert csak akkor érhetünk el, ha az összes terápiás célt együttesen sikerül elérnünk, ehhez pedig az összes szükséges módszert alkalmaznunk kell, még akkor is, ha ez látszólagos polypragmasiával jár is együtt.

Az elmúlt évtizedekben a krónikus szívégtelenség gyógyszeres kezelése jelentős változáson ment át, döntően a patofiziológiai ismeretek bővülése miatt. A kezelés elsővonalbeli szerevé a neurohormonális antagonisták váltak. Továbbra sem nélkülözhetők azonban a terápiából a klasszikus diuretikumok és a digitális, valamint a bal kamra tehermentesítését az előbbi kezelési módokon túl lehetővé tevő direkt vazodilatátorok. Igen nagyszámú randomizált, kontrollált vizsgálatból származó evidencia határozza meg e kezelési lehetőségek megfelelő helyét és szerepét a szívégtelenség kezelésében.

### Neurohormonális antagonisták

A krónikus systolés szívégtelenség kezelésének bázisát a neurohormonális antagonisták, s ezen belül is az ACEi-k és a BB-k alkalmazása jelenti. Ez ugyanis az a két gyógyszercsoport, amit valamennyi károsodott systolés balkamra-funkciójú (EF<40-45%) szívégtelen betegnél alkalmaznunk kell a tünetek súlyosságától függetlenül. Az összes többi kezelési módszer alkalmazásához nem elegendő csupán a rossz systolés bal kamra funkció igazolása, alkalmazásukhoz egyéb feltételek fennállása is szükséges, indikációs területük szűkebb, mint az ACEi-ké vagy a BB-ké.

### ACE inhibitorok

Az ACEi-k a krónikus systolés szívégtelenség kezelésének elsővonalbeli szerevé. Kedvezően befolyásolják a betegek panaszait, tüneteiket, javítják a bal kamra funkciót és lassítják a bal kamra remodelizációját. Kedvező morbiditási és mortalitási hatásukat számos randomizált, kontrollált vizsgálat (16, 19-22) igazolta (1. táblázat). Alkalmazásukat a szívégtelenség diagnózisának felállítását követően minden beteg esetében a tünetektől és az etiológiától függetlenül azonnal el kell kezdeni, és az esetek döntő többségében a beteg élete végéig folytatni kell. Az ACEi-k kedvező hatása systolés szívégtelenségben osztálytulajdonságnak tűnik, ugyanis nem áll rendelkezésünkre egyetlen olyan vizsgálati eredmény sem, amely bármely ebbe a csoportba tartozó gyógyszer vonatkozásában nem igazolta volna a kedvező hatást. Mégis törekedjünk a nagy kontrollált, randomizált vizsgálatokban alkalmazott szerek használatára, lehetőleg ezekben a vizsgálatokban meghatározott céldózisokban (2. táblázat), vagy ha ez nem lehetséges, a beteg által tolerált legmagasabb adagokban. Az ACEi-ok biztonságos alkalmazhatóságához az irányelvekben meghatározott rendszeres vese-funkció és szérumkáliumszint-ellenőrzés elengedhetetlen. Hospitalizált betegek esetében törekedni kell az ACEi-ok bevezetésére és megfelelő dózis titrálásra már a kórházi kibocsátást megelőzően. Törekedjünk az ACE-inhibitor intolerancia okaként gyakran szereplő köhögés, hypotonia és vese-funkció-károsodás körülményeként, megfelelő értékelésre, hogy minimalizálni tudjuk azoknak a betegeknek a számát, akik nem részesülhetnek ebben a prognosztikus szempontból alapvető jelentőségű kezelésben.

### Béta-receptor-blokkolók

A BB-k az ACEi-ok mellett szintén a systolés szívégtelenség kezelésének elsővonalbeli szerevé. Csökkentik a betegek tüneteiket, javítják a balkamra-funkciót, bal kamrai reverz remodelizációt hoznak létre, javítják a terhelhetőséget és a nagy mortalitási vizsgálatok (CIBIS II<sup>23</sup>, MERIT HF<sup>24</sup>, COPERNICUS<sup>25</sup>) eredményei alapján kedvezően befolyásolják a morbiditást és a mortalitást is (1. táblázat). A BB-k prognosztizáló javító hatása azonban nem minden BB-ra egyaránt érvényes. Ezért szívégtelenség-

2. táblázat

Evidenciákon alapuló gyógyszeres kezelés szívelégtelenségben

KEZELÉS	DOZÍROZÁS			
	KEZDŐ DÓZIS	NAPI ALKALMAZÁSOK SZÁMA	CÉLDÓZIS (NAPI ÖSSZDÓZIS)	A RCT-BAN ELÉRT NAPI ÖSSZDÓZIS ÁTLAGA
<i>ACE-inhibitorok</i>				
Captopril	6,25 mg	3	150 mg	121 mg
Enalapril	2,5 mg	2	20-40 mg	16,6 mg
Lisinopril	2,5-5,0 mg	1	20-35 mg	NA
Ramipril	2,5 mg	1-2	10 mg	8,7 mg
Trandolapril	1,0 mg	1	4 mg	3 mg
<i>Béta-blokkolók</i>				
Bisoprolol	1,25 mg	1	10 mg	6,2 mg
Carvedilol	3,125 mg	2	50-100 mg	37 mg
Metoprolol succinat CR/XL	12,5-25 mg	1	200 mg	159 mg
Nebivolol	1,25 mg	1	10 mg	7,7 mg
<i>Angiotenzinreceptor-blokkolók</i>				
Candesartan	4 mg	1	32 mg	24 mg
Valsartan	40 mg	2	320 mg	254 mg
Losartan	50 mg	1	150 mg	129 mg
<i>Aldoszteonreceptor-blokkolók</i>				
Spirolacton	25 mg	1	25-50 mg	26 mg
Eplerenon	25 mg	1	50 mg	43 mg
<i>Hydralazin-isosorbid-dinitrat</i>				
Hydralazin	37,5 mg	3	225 mg	143 mg
Isosorbid dinitrat	20 mg	3	120 mg	60 mg

RCT – randomizált kontrollált vizsgálat

ben a BB-k alkalmazása során ragaszkodnunk kell a nagy mortalitási vizsgálatokban használt BB-khoz, azaz a bisoprolol, a metoprolol succinat CR/XL, illetve a carvedilol alkalmazásához. Bár 2005 óta az ESC irányelvben (7) a nebivolol is szerepel az alkalmazható szerek listáján, s minden farmakológiai megfontolás szerint kedvező hatású lehet szívelégtelenségben, alkalmazása a SENIORS vizsgálat (26) eredményei alapján evidenciákkal kevésbé alátámasztott, mint a három másik BB-é.

Fontos, hogy valamennyi szívelégtelenségben szenvedő betegnek béta-blokkolót kell kapnia, ha ezt kontraindikáció vagy intolerancia fennállása nem teszi lehetetlenné. Szívelégtelenségben a BB-k alkalmazását alacsony dózissal kell kezdeni és folyamatos dózis titrálás során a nagy kontrollált, randomizált vizsgálatokban alkalmazott céldózisok elérésére kell törekedni, hiszen a legedvezőbb hatások ezekben a dózistartományokban bizonyítottak (2. táblázat). Amennyiben a céldózis elérése nem lehetséges a beteg által tolerált maximális dózist kell alkalmazni. Hasonlóan az ACEi-okhoz, hospitalizált beteg esetében a BB bevezetésére is a beteg kórházi bennfekvése során kell, hogy sor kerüljön. A BB-k esetében is értékeljük körültekintően az intoleranciához vezető leggyakoribb mellékhatásokat, a hypotóniát, a bradycardiát, a szívelégtelenséget.

progresszióját, illetve a gyengeséget, hogy csak azokat a betegeteket minősítsük intoleránsnak, akik valóban azok. A tünetmentes hypotónia sem az ACE-inhibitorok, sem a BB-k alkalmazása során nem képezi a kezelés elkezdésének kontraindikációját, és nem indoka sem a gyógyszer dózis csökkentésének, sem a kezelés abbahagyásának. A jelenleg érvényben lévő ajánlások 50/min frekvencia alatt nem javasolják a BB-k bevezetését, illetve dózisuk emelését.

A megfelelő BB szelekciónak társbetegségek fennállása esetén és az intolerancia arányának csökkentésében van jelentősége. Krónikus obstruktív légzőszervi betegségekben törekedjünk minél szelektívebb BB-k alkalmazására (bisoprolol, nebivolol), anyagcsere-betegségekben alkalmazunk szelektív szereket (bisoprolol, nebivolol, metoprolol succinat CR/XL), illetve anyagcsere-semleges készítményeket (carvedilol). Jelentős, intoleranciával fenyegető hypotónia esetén ne adjunk vazodilatátor BB-t (carvedilol, nebivolol), bradycardia esetén ne alkalmazzunk inverz agonista sajátságú (metoprolol succinat CR/XL, bisoprolol) szereket.

Az ACEi-k és a BB-k krónikus szívelégtelenségben történő együttes adásának fontos szabálya, hogy törekedjünk minél hamarabb az optimális dózsig feltitrált kombi-

náció alkalmazására. Amennyiben a céldózis nem érhető el mindkét szer esetében, akkor a BB céldózisának elérését kell preferálni.

A CIBIS III vizsgálat (27) eredményei alapján stabil NYHA II-III stádiumú betegek esetében nem hiba válogatott esetekben a kezelést az ACEi-t megelőzően BB-val kezdeni.

### Aldoszteronreceptor-antagonisták (AldRA)

Az ACEi-k és BB-k mellett harmadik neurohormonális antagonistaként aldoszteron receptor antagonistát (AldRA) kell alkalmazni. A RALES tanulmány (28) eredményei alapján NYHA III-IV stádiumú, 35%-nál alacsonyabb bal kamrai ejekciós frakciójú szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében, az EPHEBUS vizsgálat (29) eredményeinek megfelelően diabetessel, illetve szívelégtelenség tüneteivel járó systolés balkamra-diszfunkcióval (LVEF $\leq$ 40%) szövődött akut myocardialis infarctust követően. A RALES tanulmányban (28) spironolactont, az EPHEBUS vizsgálatban (29) szelektív aldoszteronreceptor-antagonista eplerenone-t alkalmaztak (1. táblázat).

Ki kell emelni az eplerenone infarctust követő korai alkalmazásának jelentőségét. A vizsgálatban az akut myocardialis infarctust követően 3-14 nappal megkezdett eplerenone terápia szignifikánsan csökkentette az ösztörtalitást és a hirtelen halált. *Adamopoulos és mtsai* a vizsgálat alsóport analízisében (30) azonban kimutatták, hogy az eplerenone kedvező mortalitási hatása elvész, ha a szer bevezetésére az infarctust követően 7 napon túl kerül sor. Ezért az akut myocardialis infarctusokat ellátó, döntően invazív kardiológiai centrumokban törekedni kell az infarctust követő korai balkamra-funkció értékelésre, s ennek eredményétől függően, szükség esetén az eplerenone minél korábbi alkalmazására.

Az AldRA-k alkalmazásánál is fontos a nagy, randomizált vizsgálatokban használt kezdő- és céldózisok használata (2. táblázat).

Az AldRA-k alkalmazása kapcsán megfigyelhető gyakoribb és legveszélyesebb mellékhatás a hyperkalaemia, amely a rutinszerű alkalmazás bevezetésével sokkal gyakrabban észlelhető (31), mint arra a nagy randomizált vizsgálatok eredményei alapján számítani lehetett volna. A hyperkalaemia elkerüléséhez az irányelvekben meghatározott rendszeres szezrumkáliumszint és vesefunkció-ellenőrzés szükséges.

A spironolacton alkalmazása során előforduló gyakran intoleranciához vezető mellékhatás a gynaecomastia, amely azonban a szelektív AldRA eplerenone adásával elkerülhető.

A jelenleg folyó EMPHASIS vizsgálat NYHA II stádiumú betegekben értékeli az eplerenone hatását.

### Angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB)

Az ARB-k alkalmazása szívelégtelenségben elsősorban ACEi intolerancia vagy kontraindikáció esetén jön szóba, főleg akkor, ha az intolerancia oka тұrhetetlen kö-

högés vagy a kontraindikációt angiooedema jelenti. Fontos azonban tudni, hogy a mai napig rendelkezésünkre álló vizsgálatok többsége nem igazolta az ACEi-k és az ARB-k egyenértékűségét (32, 33), illetve nem igazolta az ARB-k ösztörtalitást csökkentő hatását placebohoz képest (34) (1. táblázat). Ezért mind a mai napig magasan kell tartani azt a küszöböt, amikor ACEi intolerancia miatt ARB adására váltunk, s nem megengedhető az a nem ritkán megfigyelhető terápiás stratégia, hogy a krónikus systolés szívelégtelenségben szenvedő beteg kezelését az ACEi intolerancia egyértelmű igazolása nélkül ARB adásával kezdjük. Amennyiben az ACEi intolerancia oka hypotonia, vagy vesefunkció romlás nem ésszerű az ACEi-t ARB-re váltani, hiszen az ARB-k hipotonizáló, illetve vesefunkció romlást okozó mellékhatása megegyezik az ACEi-k ilyen jellegű hatásával. Ezekben az esetekben a valódi terápiás alternatívát a direkt vazodilatátor kombináció alkalmazása jelenti.

Az ARB-k másik indikációs területe az optimális kezelés ellenére panaszos beteg terápiájának ARB-vel történő kiegészítése, ha a beteg valami miatt aldoszteron receptor antagonistát (AldRA) nem kaphat. Az AldRA-k alkalmazását azért kell preferálni az ARB-khoz képest, mert az AldRA-k vonatkozásában nagy randomizált, kontrollált vizsgálatok placebokontrollhoz képest megfigyelhető ösztörtalitás csökkenést igazoltak, ami lényegesen erősebb evidenciát jelent, mint amik az ARB-kkal kapcsolatban rendelkezésünkre áll. S mivel az ACEi-k, az AldRA-k és az ARB-k együttes alkalmazása a hyperkalaemia és a vesefunkció-károsodás jelentős veszélyével jár együtt, ami populációs, rutinszerű alkalmazást nem tesz lehetővé (ennek megfelelően mind az ESC (7), mind az ACC/AHA irányelv (8) tiltja a három szer együttes alkalmazását) a három RAAS antagonisták alkalmazási sorrendje nem különböz.

A ma érvényben lévő irányelvek alapján a krónikus szívelégtelenségben alkalmazható ARB-k: a valsartan és a candesartan (2. táblázat). E szerek alkalmazhatóságát ACEi intolerancia esetén részben a VALIANT vizsgálat (35) támasztja alá, az egyetlen vizsgálat mely igazolta az ARB, valsartan és az ACEi-k egyenértékűségét, részben a CHARM Alternative vizsgálat (34) (1. táblázat) bizonyítja, ami bár az ösztörtalitás vonatkozásában nem volt szignifikánsan kedvező hatású, de csökkentette a kardiovaszkuláris halálozás és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció közös végpontját. Az optimális kezelés ellenére panaszos betegek esetében a kezelés ARB-vel történő kiegészítését a Val-HeFT (36) és CHARM-Added (37) (1. táblázat) vizsgálatok teszik indokolttá, amelyek bizonyították, hogy a valsartan és a candesartan képesek csökkenteni a szívelégtelenség progressziójából származó kórházi felvételek számát.

A közelmúltban publikálták a HEAAL vizsgálat (38) eredményeit, amely az alacsony dózisú (50 mg) és a magas dózisú (150 mg) losartan ösztörtalitásra és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció gyakoriságára kifejtett hatását hasonlította össze. A vizsgálatban az előbb említett primer végpont vonatkozásában a magas dózisú losartan szignifikánsan kedvezőbb hatásúnak bizonyult. S ha feltételezzük, hogy az 50 mg losartan legalább olyan hatásos, mint a

placebo, akkor a HEAAL vizsgálat a losartan vonatkozásában olyan erősségű evidenciával szolgált, mint a CHARM Alternative vizsgálat a candesartant illetően. Ez alapján várható, hogy a közeljövőben a losartannak is helye lesz a szívelégtelenségben alkalmazható ARB-k között.

### Direkt vazodilatátor kombináció (hydralazin és nitrát)

A direkt vazodilatátor kombináció (hydralazin + nitrát) alkalmazása javasolt ACEi és ARB intolerancia együttes előfordulása esetén, elsősorban akkor, ha az intolerancia oka hypotonia vagy vesefunkció-romlás, hiszen a direkt vazodilatátor kombináció az ACEi-nál és az ARB-nél kisebb fokú hypotóniát okoz, kevésbé rontja a vese-funkciót és nem okoz hyperkalaemiát.

Ezen túlmenően az optimális kezelés ellenére is tünetes betegeknél javasolt a kezelést hydralazin (dihydralazin) + nitrát kombinációval kiegészíteni. A direkt vazodilatátor kombináció ebben az esetben aldoszteron-antagonisták mellett is alkalmazható, az ARB-kkel ellentétben. A közelmúltban befejeződött A-HeFT vizsgálatban (41) az előbbi értágító kombináció az optimális gyógyszeres kezeléshez hozzáadva robosztus (43%-os) mortalitáscsökkenést eredményezett. Kétségtelen, hogy a tanulmányt afroamerikai betegeken végezték, de feltételezhető, hogy a kezelés, ha kisebb mértékben is, de hatásos lehet fehér betegpopulációban is.

### Digitáliskezelés

A diuretikumok, ACEi-k vagy ARB-k, aldoszteron-antagonisták és BB-k mellett is tünetes betegek kezelését javasolt digitálissal kiegészíteni. Bár a digoxin a randomizált, placebokontrollált, sinusritmusban lévő betegeket besoroló DIG vizsgálatban (42) nem csökkentette a mortalitást, de 28%-kal mérsékelte a szívelégtelenség miatti hospitalizációt. Fontos azonban megjegyezni, hogy a digitálissal végzett vizsgálatok utólagos elemzései azt igazolták, hogy 1,0 ng/ml fölötti digoxinszint mellett növekedett a mortalitás, mind a placebohoz, mind a 0,5–0,9 ng/ml digoxinszintű betegcsoport halálához képest (43). A legutóbbi időkig rutinszerűen alkalmazott digoxindózis mellett pedig gyakran 0,9 ng/ml feletti a betegek szérumdigoxinszintje. Mindez arra figyelmeztet bennünket, hogy a digoxin alkalmazása mellett a szérumdigoxinszintet ellenőrizni kell, és alacsony digoxindózisokat (0,0625 mg, 0,125 mg) javasolt alkalmazni.

Béta-blokkoló kezelés ellenére is magas kamrafrekvenciával járó pitvarfibrilláció esetén a frekvenciacsökkentésben a digoxinnak fontos szerepe lehet, de ebben az esetben is fontos a szérumdigoxinszint ellenőrzése, mert a frekvencia csökkentéshez szükséges dózis növelheti a betegek halálzásának rizikóját.

### Diuretikumkezelés

A szívelégtelenség legtöbbször folyadékretencióval jár együtt, melynek megszüntetésére, illetve megszüntetését követően visszatérésének megakadályozása céljából diuretikumokat kell alkalmaznunk. Kerülni kell azonban a széles körben megfigyelhető diuretikum- (elsősorban kacsdiuretikum) abusust. Törekedni kell a folyadékretenció megszüntetéséhez szükséges legkisebb diuretikumdózis alkalmazására. Fontos, hogy szekvenciális nephron-blokkádót (kacsdiuretikum + tiazid diuretikum + AldRA) alkalmazzunk, részben a diuretikumkezelés hatékonyságának növelése, részben a distalis tubularis hypertrophia elkerülése céljából. A diuretikumkezelés mellett minden esetben rendszeres szérumszint-ellenőrzés szükséges. A diuretikumkezelés során megfigyelhető mellékhatások kiküszöbölésében, illetve diuretikumrezisztencia esetén jelenthetnek a későbbiekben terápiás alternatívát a vazopresszinantagonisták, az adenozinreceptor-blokkolók, a natriuretikus peptid analógok, illetve a venovenosus ultrafiltráció.

### Antikoaguláns kezelés

Bár a szívelégtelenség thromboemboliás szövödményekre hajlamosító állapot, az előny és a rizikó mérlegelése alapján az antikoaguláns kezelés rutinszerű használata nem javasolt. Indokolt azonban alkalmazása thromboembolia szempontjából magas kockázatú betegek (pitvarfibrillatio, korábbi thromboemboliás esemény, bal kamrai, pitvari vagy fülcsethrombus, spontán echokontrastrt) esetén.

### A systolés szívelégtelenség gyógyszeres kezelésének jövőbeni lehetőségei

*A hosszú láncú, többszörösen telítetlen zsírsavak (n-3 PUFA, omega-3-zsírsavak) kedvező mortalitási és morbiditási hatását igazolta a közelmúltban befejeződött GISSI-HF vizsgálat (44) placebo és omega-3-zsírsavra randomizált ága. A 6975 beteget besoroló vizsgálatban az 1 mg-os omega-3-zsírsav-kezelés mind az ösztimortalitásban, mind az ösztimortalitás és a kardiovaszkuláris hospitalizáció közös végpontjában kismértékű, de szignifikáns csökkenést ( $p < 0,004$ ;  $p < 0,0009$ ) eredményezett. Bár a kedvező hatás pontos mechanizmusa nem ismert (feltételezhetően szerepe lehet benne az omega-3-zsírsav gyulladáscsökkentő és kedvező elektrofiziológiai tulajdonságainak) az elkövetkező években az omega-3-zsírsav bekerülhet a systolés szívelégtelenség kezelésében javasolt gyógyszerek közé.*

*A direkt renininhibitor, aliskiren, krónikus szívelégtelenségben végzett fázis II vizsgálatban (ALOFT tanulmány) (45) biztonságosan alkalmazhatónak bizonyult. Alkalmazása során nem károsodott a vesefunkció, nem alakult ki hyperkalaemia, miközben jelentős mértékben csökkent a mitralis regurgitatio mértéke, és a bal pitvari töltőnyomás. Azt, hogy az aliskiren rövid távú alkalmazása so-*

rán észlelhető BNP, illetve NT-proBNP csökkenés konvertálódik-e kedvező morbiditási és mortalitási hatásokká krónikus szívelégtelenségben, a jelenleg folyamatban lévő ATMOSPHERE vizsgálatból fogjuk megtudni.

A közelmúltban befejeződött ASPIRE vizsgálat (eredményeit 2010. márciusban az ACC Kongresszuson ismertették), amely az aliskiren hatását bal kamra systolés diszfunkcióval szövődött akut myocardialis infarctust követően értékelte, nem mutatott kedvező hatást sem az echokardiográfiai paraméterekben, sem a kardiovaszkuláris halálozás, a szívelégtelenség miatti hospitalizáció, a recidív myocardialis infarctus, a stroke és a resuscitált hirtelen halál közös végpontjában. Az észlelt neutrális hatás mellett azonban szignifikánsan magasabb volt, a döntően hyperkalaemia és hypotonia formájában jelentkező mellékhatások száma.

A vazopresszinantagonisták (tolvaptan, conivaptan) számos vizsgálatban kedvező hatásának bizonyultak mind akut, mind súlyos krónikus szívelégtelenségben. A tolvaptannal végzett EVEREST tanulmány (46) rövid távon kedvezően befolyásolta a folyadékretenciával összefüggő tüneteket, miközben nem károsította a vesefunkciót, nem okozott hypotenziót, s kedvezően befolyásolta a hyponatraemiát. Hosszú távon azonban semleges hatású volt a morbiditásra és a mortalitásra. Mindezek ellenére a vazopresszinantagonisták alkalmazása ígéretes terápiás alternatívának tűnik, hiszen egy olyan diuretikus hatású gyógyszercsoportról van szó, amely nem rendelkezik a klasszikus diuretikumok kedvezőtlen mellékhatásaival (nem okoz vesefunkció károsodást, ioneltéréseket, distalis tubularis hypertrophiát). Bár hazánkban a vazopresszinantagonisták még nem elérhetők, a rendelkezésre álló eredmények alapján az FDA elfogadta a conivaptan és a tolvaptan alkalmazását hypervolaemiás, illetve euvolemiás hyponatraemiában.

A natriuretikus peptid analógok közül a nesiritid (human rekombináns BNP) a közelmúltban befejeződött FUSION II vizsgálatban (47) a placebohoz képest nem csökkentette az összmortalitást és a cardiorenalis hospitalizációt. Kedvező hemodinamikai hatásai (artériás és vénás vazodilatáció), valamint diuretikus, illetve natriuretikus hatása miatt azonban ígéretes gyógyszer csoportnak tűnik, amely a legutóbbi ESC irányelvben már szerepel az akut szívelégtelenségben alkalmazható vazodilatátorok között.

Az adozinreceptor-blokkolók (elsősorban a szelektív A1-receptor-antagonisták) diuretikus hatásukat a glo-

merulusfiltráció növelése és a tubuloglomerularis feedback gátlása révén fejtik ki. Mind állatkísérletekben, mind humán vizsgálatokban az A1-receptor-antagonisták szignifikánsan növelték a diuresis mértékét, a kreatininclearance-t, csökkentették a pulmonalis kapilláris éknyomást anélkül, hogy kedvezőtlenül befolyásolták volna a perctérfogatot, az artériás középnyomást, a szívfrekvenciát vagy a szérum K<sup>+</sup>-szintet.

Van azonban néhány zavaró adat az A1-receptorok gátlásával kapcsolatban. A vese mellett a szívben is található A1-receptorok, amelyek stimulálása számos vizsgálat alapján kardioprotektív hatásúnak tűnik. Ezeknek a receptoroknak a blokkolása nem tűnik ésszerűnek krónikus szívelégtelenségben. Ezentúl az intraglomerularis nyomás növekedése a vese vonatkozásában sem látszik hosszútávú kedvezőnek.

Ezt a szkepticizmust látszik megerősíteni a közelmúltban befejeződött PROTECT vizsgálat (48), amely neutrális klinikai hatás mellett, a rolofillin kezelés hatására növekvő számú stroke-ról és gyakoribb görcsrohamról számolt be.

A közelmúltban befejeződött nagy, randomizált vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy bár az elmúlt évtizedekben a krónikus systolés szívelégtelenség morbiditása és mortalitása jelentősen csökkent, az optimális kezelés ellenére is magas a halálozás, a kórházi felvételek, s a kórházban töltött napok száma. Ez a tény megerősít bennünket abban, hogy a krónikus systolés szívelégtelenség kezelésében ma alkalmazott „polypragmasia” ellenére további kutatásokra van szükség, tovább kell keresnünk az újabb eszközös kezelési módok, a sejt- és génterápia esetlegesen a kardiológiában is alkalmazható lehetőségein túl olyan új gyógyszer csoportokat, melyek sikeresebbé tehetik e körkép gyógyítását.

Számos, a krónikus systolés szívelégtelenség kórházi és alapellátásban történő kezelését vizsgáló európai tanulmány eredményei alapján a különböző, prognosztikus szempontból kedvező hatású gyógyszerek alkalmazása, s ezek dózisa messze elmaradnak a szükségéstől. Ami pedig arra hívja fel a figyelmet, hogy addig is amíg az új kezelési alternatívák kidolgozása folyik, használjuk ki minél jelentősebb mértékben a már rendelkezésünkre álló hatásos terápiás lehetőségeket, hogy az általunk kezelt betegek esetében is a nagy, randomizált vizsgálatokhoz hasonló prognózis javulást tudjunk elérni.

## Irodalom

1. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, et al. Burden of Systolic and Diastolic Ventricular Dysfunction in the Community. Appreciating the Scope of the Heart Failure Epidemic. *JAMA* 2003; 289(2): 194-202.
2. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004; 25(18): 1614-9.
3. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, et al. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003; 108(8): 977-82.
4. Krum H, Abraham WT, et al. Heart failure. *Lancet* 2009; 373: 941-55.
5. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004; 292: 344-350.

6. American Heart Association. *Heart disease and stroke statistics. 2007 update*. Dallas Tex: American Heart Association; Accessed October 17, 2007. [http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1166712318459HS\\_StatsInsideText.pdf](http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1166712318459HS_StatsInsideText.pdf).
7. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology*. *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-2442.
8. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman M, Francis GS, et al. 2009 Focused Update Incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *JACC published online Mar 26, 2009*; doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.013
9. Czúriga István, Dékány Miklós, Édes István, Lengyel Mária, Mohácsi Attila, Nyolczas Noémi, Préda István. *A krónikus szívelégtelenség diagnózisa és kezelése. Irányelvek kézikönyv 2009*. Medition Kiadó, 133-170.
10. Dékány M, Szabó B. *Krónikus szívelégtelenség – 2007. Az elmúlt évek eredményei. Hol tartunk, merre megyünk? Kardiológus* 2007; 6: 5-23.
11. Nyolczas N. *A krónikus szívelégtelenség gyógyszeres kezelése. Orvosképzés*. 2008; 2: 203-205.
12. Nyolczas N. *A krónikus szívelégtelenség és gyógyszeres kezelése. Magyar Belorvosi Archivum*. 2008 Suppl. 2: 125-127.
13. Nyolczas N. *A krónikus szívelégtelenség kezelése. Háziorvos Továbbképző Szemle* 2009; 14(6): 341-345.
14. The SOLVD Investigators. *Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction*. *N Eng J Med* 1992; 327: 685-91.
15. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. *Effect of captopril on mortality and mortality in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators*. *N Eng J Med* 1992; 327: 669-77.
16. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. *A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group*. *N Eng J Med* 1995; 333: 1670-6.
17. The CAPRICORN Investigators. *Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial*. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
18. Colucci WS, Colias TJ, Adams KF, et al. *Metoprolol reverses left ventricular remodelling in patients with asymptomatic systolic dysfunction: the REVERSAL of VEntricular Remodelling with Toprol-XL (REVERT trial)*. *Circulation* 2007; 116(1): 49-56.
19. SOLVD Investigators. *Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure*. *N Eng J Med*. 1991; 325: 293-302.
20. CONSENSUS Trial Study Group. *Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)*. *N Eng J Med* 1987; 316: 1429-35.
21. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. *Comparative effects of low and high dose of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure*. *Circulation* 1999; 100: 2312-18.
22. *Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators*. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
23. CIBIS II Investigators and Committees. *The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial*. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
24. MERIT HF Study Group. *Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)*. *Lancet* 1999; 353: 2001-07.
25. M Packer, A Coats, M Fowler, H Katus, H Krum, P Mohacsi, J Rouleau, M Tendera, A Castaigne, E Roecker, M Schultz, D DeMets for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. *Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure*. *N Eng J Med* 2001; 344: 1651-8.
26. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. *Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS)*. *Eur Heart J* 2005; 26: 215-225.
27. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B et al: *Effect on survival and hospitalisation of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: Results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III*. *Circulation* 2005;112:2426-2435.
28. Pitt B et al: *The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure*. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
29. Pitt B et al: *Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction*. *N Engl J Med* 2003 (348):1309-1321.
30. Adamopoulos C, Ahmed A, Fay R, et al. *Timing of eplerenone initiation and outcomes in patients with heart failure after acute myocardial infarction complicated by left ventricular systolic dysfunction: insights from the EPHEsus trial*. *Eur J Heart Failure* 2009; 11(11): 1099-1105.
31. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. *Rates of hyperkalemia after publication of The Randomized Aldactone Evaluation Study*. *N Eng J Med* 2004; 351(6): 543-51.
32. Pitt B, Pool-Wilson PA, Segal R, et al. *Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II*. *Lancet* 2000; 355: 1582-7.
33. Dickstein K, Kjekshus J, for the OPTIMAAL Study Group. *Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial*. *Lancet* 2002; 360: 752-60.
34. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. *Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial*. *Lancet* 2003; 362: 772-6.
35. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. *Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both*. *N Eng J Med* 2003; 349: 1893-1906.
36. Cohn JN, Tognoni G. *A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure*. *N Eng J Med* 2001; 345: 1667-75.
37. McMurray JJ, Östergren J, Swedberg K, et al. *Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial*. *Lancet* 2003; 362: 767-71.
38. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al. *Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial*. *Lancet* 2009; 374: 1840-8.
39. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Francis JA, Hartson WE, Tristani FE: *Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study*. *N Engl J Med* 1986;314:1547-1552
40. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F et al : *A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure*. *N Engl J Med* 1991;325:303-10.
41. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, et al, African-American Heart Failure Trial Investigators: *Combination of isosorbide-dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure*. *NEJM*, 2004 (351):2049-2057
42. The Digitalis Investigation Group. *The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure*. *N Eng J Med* 1997; 336: 525-33.
43. Ali Ahmed et al: *Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial*. *Eur Heart J*, 2006;27:178-186.



44. GISSI HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2008; 372 (9645): 1223-1230.
45. McMurray JJ, Pitt B, Latini R, et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008; 1(1): 17-24.
46. Konstam MA, Gheorghiadu M, Burnett JC Jr, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*. 2007 Mar 28;297(12):1319-31. Epub 2007 Mar 25.
47. Yancie CW, Krum H, Massie BM, et al. Safety and efficacy of outpatient nesiritide in patients with advanced heart failure: results of the Second Follow-up Serial Infusions of Nesiritide (FUSION II) trial. *Circ Heart Fail* 2008; 1(1): 9-16.
48. Cleland JG, Coletta AP, Yassin A, et al. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Meeting 2009: AAA, RELY, PROTECT, ACTIVE-I, European CRT survey, German pre-SCD II registry, and MADIT-CRT. *Eur J Heart Fail* 2009; 11(12): 1214-9.

**BIOMEDICA HUNGÁRIA KFT.**  
 H-1122 Budapest Krisztina krt.15  
 Tel/Fax: +36 1 3563 042



WE WROTE THE BOOK ON IAB CATHETERS  
 NOW WE'VE REWRITTEN THE CHART



For years, you've relied on Datascope for Gold Standard Cardiac Assist programs – and as part of MAQUET Cardiovascular, that level of clinical excellence is magnified even further. Now, we're pleased to introduce our latest breakthrough: an IAB catheter that spans the reference chart.

The new MEGA 8Fr. 50cc IAB combines the benefits of a 50cc balloon with the sizing advantages of smaller IABs – and it's indicated for patients 5'4" (162cm) and taller. MEGA delivers 50cc at comparable cycle time to 40cc IABs, while delivering 25% more blood volume displacement and improved unloading and augmentation compared to 40cc IABs.

MAQUET - The Gold Standard

**MAQUET**  
 GETINGE GROUP

Datascope Corp.  
 15 Law Drive  
 Fairfield, NJ 07004  
 USA  
 1.800.777.4222  
 www.datascope.com  
 www.maquet.com  
MEMBER OF THE GETINGE GROUP

DATASCOPE IS NOW MAQUET CARDIOVASCULAR

## Diastolés szívelégtelenség

Diastolic heart failure

Czuriga István  
Czuriga Dániel  
Borbély Attila

**ÖSSZEFOGLALÁS** A diastolés szívelégtelenség (DSZE) egy klinikai szindróma, amelyben a szívelégtelenségre jellemző tünetek és panaszok, normális vagy közel normális bal kamrai ejekciós frakció (EF >50%) és a diastolés diszfunkció (DD) objektív jelei észlelhetők. Prevalenciája az életkorral növekszik, előfordulása nőkben gyakoribb, mint férfiakban. Diagnózisának legjobb módszere a 2D- és Doppler-echokardiográfia, mellyel kimutatható az abnormális myocardialis relaxáció, a csökkent compliance és a megnövelt bal kamrai töltőnyomás a normál bal kamrai dimenziók és EF mellett. A DSZE korai felismerése és megfelelő kezelése fontos a betegség további progressziójának és halálozásának megelőzésére. A bal kamrai diastolés funkció direkt javítására jelenleg specifikus terápia nincs. Gyógyszeres kezelése gyakran empirikus, mivel randomizált, kontrollált tanulmányokból származó megfelelő evidenciák jelenleg nem állnak rendelkezésre. Jelen tudásunk szerint a DSZE gyógyszeres kezelésének a vérnyomás normalizálására, a balkamra-hypertrophia regressziójának elősegítésére, a tachycardia megelőzésére, a normális pitvari kontrakció fenntartására és a pangásos tünetek kezelésére kell irányulnia. Az angiotenzin-konvertáló enzim gátlók és az angiotenzinreceptor-blokkolók valószínűleg kedvező hatásúak a DD-re, különösen hypertoniás betegekben. A béta-blokkolók a tachycardia kivédésére és a bal kamrai diastolés telődési idő megnyújtására, míg a diuretikumok a pulmonális pangás kezelésére alkalmasak. Fontos az alapbetegség kezelése is a DSZE terápiájában.

Debreceni Egyetem,  
Orvos és  
Egészségtudományi  
Centrum,  
Kardiológiai Intézet

**KULCSSZAVAK** szívelégtelenség, ejekciós frakció, diastolés diszfunkció, echokardiográfia, natriuretikus peptidok

**SUMMARY** Diastolic heart failure (DHF) is a clinical syndrome in which patients have symptoms and signs of HF, normal or near normal left ventricular (LV) ejection fraction (EF > 50%), and evidence of diastolic dysfunction (DD). The prevalence of DHF increases with age and it is more common in women than men. The diagnosis of DHF is best made with two-dimensional (2D) and Doppler echocardiography, which can demonstrate abnormal myocardial relaxation, decreased compliance, and increased filling pressure in the setting of normal LV dimensions and preserved LVEF. Early recognition and appropriate therapy of diastolic dysfunction is important to prevent further progression of diastolic heart failure and death. There is no specific therapy to improve LV diastolic function directly. Medical therapy of diastolic dysfunction is often empirical since evidences from adequately powered randomized, controlled trials are not available yet. Based on current knowledge, pharmacologic treatment of DHF should focus on normalizing blood pressure, promoting regression of left ventricular hypertrophy, avoiding tachycardia, maintaining normal atrial contraction and treating symptoms of congestion. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers may be beneficial in patients with diastolic dysfunction, especially in those with hypertension. Beta blockers appear to be useful in preventing tachycardia and thereby prolonging left ventricular diastolic filling time, while diuretic therapy is the mainstay of treatment for preventing pulmonary congestion. Treatment of the underlying disease is the most important therapeutic approach.

**KEY WORDS** heart failure, ejection fraction, diastolic dysfunction, echocardiography, natriuretic peptides

### LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Czuriga István  
4032 Debrecen, Móricz Zs.  
krt. 22.

E-mail:  
iczuriga@dote.hu

### Rövidítések

BP bal pitvar  
BNP agyi natriuretikus peptid  
COPD krónikus obstruktív légúti betegség  
DD diastolés diszfunkció  
DSZE diastolés szívelégtelenség  
EF ejekciós frakció  
ESV végsystolés volumen

LVEDP bal kamrai végdiastolés nyomás  
LVEDVI bal kamrai végdiastolés volumen index  
LVMI bal kamrai izomtömeg index  
mPCW átlagos pulmonális kapillaris éknyomás  
TDI szöveti Doppler-echokardiográfia  
PAH pulmonális artériás hypertonia  
SZE szívelégtelenség  
SSZE systolés szívelégtelenség

A pangásos szívelégtelenség patofiziológiájával, diagnosztikájával és kezelésével kapcsolatos ismereteink döntő része hosszú időn át a systolés diszfunkcióval járó szívelégtelenségre korlátozódott (1-5). A felmérések alapján azonban kiderült, hogy a szívelégtelenség háttérében az esetek nem kevés részében (kb. 50%-ában) a balkamra kontraktilitási zavara nem mutatható ki, az ejekciós frakció (EF) normális vagy közel normális, és a szívelégtelenség tüneteit kizárólagosan vagy dominánsan a diastolés funkció károsodása okozza (6, 7).

A diastolés szívelégtelenség (DSZE) diagnózisa három feltételen alapszik:

1. a szívelégtelenségre jellemző tünetek és panaszok,
2. megtartott bal kamrai ejekciós funkció (EF >50%) és
3. a diastolés diszfunkció (DD) objektív igazolása (5).

A DD objektív igazolása történhet invazív vagy neminvazív technikákkal és az abnormális bal kamrai relaxáció, telődés, kamrafal merevség és disztenzibilitás kimutatásán alapszik (8).

## Etiológia, patofiziológia

A DSZE jellemzően az időskor betegsége, gyakoribb nőkben, mint férfiakban (nő/férfi arány kb. 70/30%). A DSZE leggyakoribb oka a hypertonia, de okozhatja ISZB, restriktív cardiomyopathia, konstrikatív pericarditis vagy veseelégtelenség is. Gyakori társbetegség az obesitas, a diabetes és az alvási apnoe szindróma is (9, 10).

A precipitáló faktorok közül kiemelkedő jelentősége van a myocardialis ischaemiának, a vérnyomás jelentős emelkedésének és a tachycardiának (a diastole idejének csökkenése miatt). A magas kamrafrekvenciával járó pitvarfibrilláció felléptekor a tachycardia és a pitvar-kamrai kontrakció szinkroniájának megszűnése, a pitvari kontrakció kiesése kiválthatják vagy fokozhatják a diastolés diszfunkciót, és előidézhetik vagy súlyosbíthatják a tüneteket. Az aszinkron, inhomogén relaxációt előidéző jelentős intraventricularis vezetési zavar szintén rontja a balkamra diastolés funkcióját, és megszüntetése reszinkronizációs pacemakerkezeléssel kedvező hatású lehet.

A diastolés szívelégtelenségben jellegzetes strukturális és funkcionális elváltozásokat figyelhetünk meg. A bal kamra nem vagy alig tágult, koncentrikus hypertrophia áll fenn. A kamrafal merevsége fokozott, a bal kamra telődése diastolében nehezített, és nem képes a normális verővolumen fenntartásához szükséges mennyiségű vért befogadni a bal kamrai töltőnyomás kóros emelkedése nélkül (11, 12). A pitvari kontrakció részesedése a diastolés telődésben nagyobb, fokozódik a nyomás a bal pitvarban és a tüdő ereiben. Az emelkedett töltőnyomás magyarázza a SZE klinikai tüneteit, a beteg panaszait, a terhelési intoleranciát, a dyspnoét és a kis- és nagyvérköri ödémát. Ezen rendellenességekkel magyarázható az is, hogy az ilyen szív miért tolerálja olyan rosszul mind az elő- és az utóterhelés fokozódását, mind pedig a diastole idejének csökkenését (tachycardia) vagy a pitvari kontrakció kiesését (pitvarfibrilláció).

Diastolés funkciózavar létrejöhet csökkent kamrai relaxáció és/vagy kórosan fokozott kamrafal merevség (stiffness), illetve csökkent tágulékonyság (compliance, disztenzibilitás) miatt. A relaxáció aktív, energiaigényes folyamat, mely a kamratelődés koradiastolés (gyorstelődési) fázisának felel meg, míg a késő diastolés telődési fázist a kamrafal merevségét és tágulékonyságát jellemző passzív elasztikus tényezők határozzák meg (13). A relaxációs zavart gyakran akut esemény (pl. ischaemia), míg a csökkent tágulékonyságot leggyakrabban krónikus folyamat (pl. a szívizomzat hypertrophiája, fibrotikus átalakulása) okozza. Az utóbbi típusú DD bal kamrai diastolés nyomásemelkedéssel jár, míg a relaxációs zavar rendszerint életkorfüggő, és időskorban SZE nélkül is előfordul.

A diastolés működési zavartól el kell különíteni a systolés működési zavart. A két különböző típusú szívelégtelenségnek eltérő patofiziológiai háttere van. Systolés szívelégtelenségben rendszerint excentrikus a hypertrophia, idővel növekszik a kamra térfogata, és korlátozott a systolés pumpaműködés. A DSZE-hez társuló koncentrikus bal kamrai remodeling és a megnövekedett bal kamra tömeg/volumen arányával szemben áll a csökkent ejekciós frakciójú systolés szívelégtelenség excentrikus bal kamrai remodelingjével és az alacsony bal kamra tömeg/volumen aránnyal (14-17). A myocardium ultrastruktúrája alapján is elkülöníthető a két kórkép: DSZE-ben cardiomyocytahypertrophia észlelhető, míg SSZE-ben miofilamentum-vesztés észlelhető (17).

A DSZE molekuláris patofiziológiai háttere jelenleg nem egyértelmű. A legutóbbi tanulmányok a kóros szívizomsejt-funkció kialakulásában a cardiomyocytahypertrophián és a fibrózis létrejöttén kívül jelentőséget tulajdonítanak a szarkomerekben kialakuló miofilamentáris fehérjelejtéréseknek is (18). A háttérben meghúzódó mechanizmusok egyelőre nem kellően felderítettek, azonban a diastolés szívelégtelenségből származó izolált szívizomsejtek in vitro vizsgálataiból egyértelműen kiderül, hogy a betegség során kialakuló kóros szívizomsejt-funkció létrejöttében kiemelt szerepe van a megváltozott miofilamentáris fehérjeexpresszióknak, fehérjefoszforilációknak, fehérje-fehérje interakcióknak, valamint bizonyos fehérjék oxidatív károsodásának is. A DSZE-ből származó izolált szívizomsejtek magasabb nyugalmi feszüléssel rendelkeznek, amely jól korrelál a hemodinamikai úton mérhető paraméterekkel (emelkedett bal kamrai falfeszülés, magas bal kamrai végdiastolés nyomás) (19). Ennek háttérében a miofilamentáris fehérjék, köztük a szarkomer elasztikus tulajdonságáért felelős titinmolekula szerkezetében bekövetkező változások állhatnak. A titinmolekula elasztikusabb N2BA és merevebb N2B izoformái közötti – megváltozott fehérjeexpresszió keresztlétrejövő – izoforma switch magyarázatot adhat a DSZE-ből származó szívizomsejtekben megfigyelhető magas nyugalmi feszülésre (20). Ezen túlmenően a titinmolekula N2B izoformájának szívelégtelenség során bekövetkező alulfoszforilációja szintén fokozza a szívelégtelen szövetből izolált szívizomsejtek nyugalmi feszülését (21). A titin- és aktinmolekula között létrejövő interakció, valamint annak bármilyen megváltozása (oxidatív károsodás, strukturális átrendeződés) kórosan érintheti a szarkomerekben található Z-vona-

lak szerkezetét, mely további szerepet játszhat az ezen szívműködésben mérhető magas nyugalmi feszülés létrejöttében (22). A betegség patofiziológiáját árnyalja, hogy a fent említett molekuláris mechanizmusok nemcsak izoláltan, hanem együtt is előfordulhatnak.

A DSZE és SSZE között a myocardialis struktúrában és ultrastruktúrában, valamint a makroszintű és molekuláris patofiziológiában meglévő különbségek alapján nem meglepő, hogy a kétféle típusú szívelégtelenség ugyanazon gyógyszeres kezelésre nem egyformán reagál (lásd később).

### Diagnózis

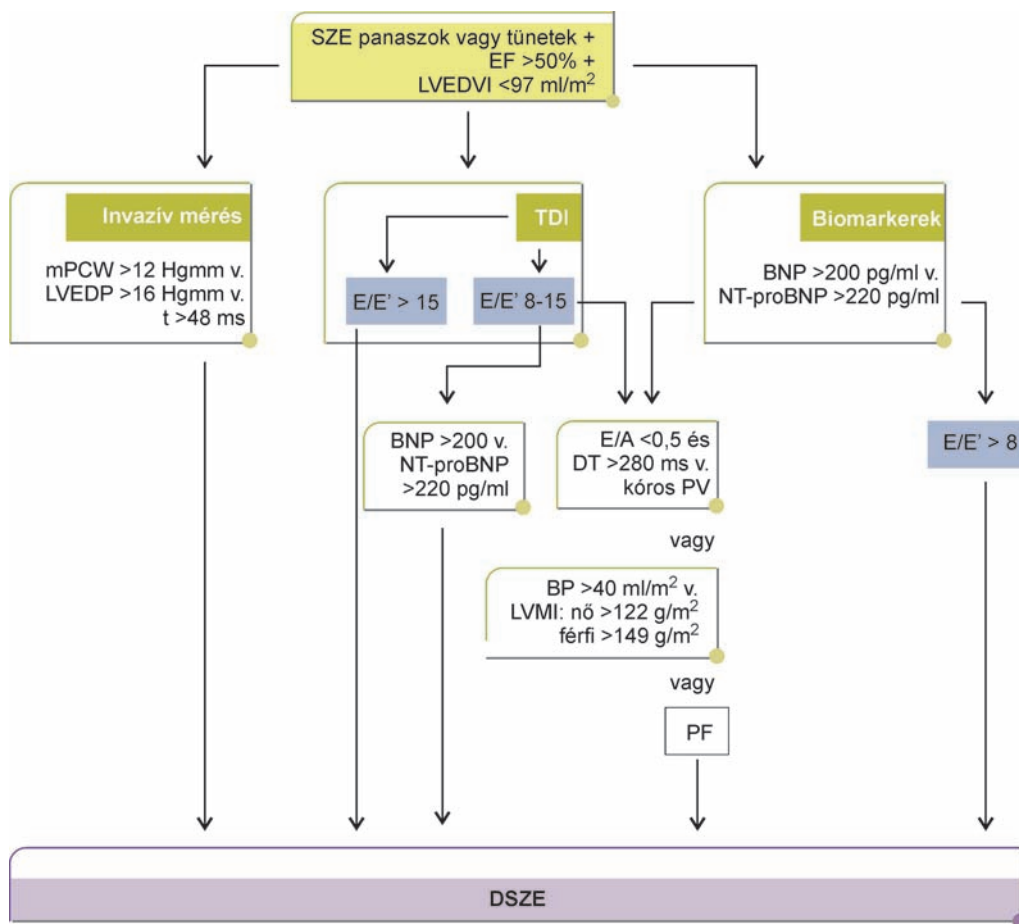
A DSZE diagnózisához a szívelégtelenségre jellemző tünetek és panaszok mellett normális vagy alig károsodott bal kamra systolés funkció (EF >50%) és abnormális diastolés funkció objektív igazolása szükséges (8).

A szívelégtelenség tünetei (a vena jugularis tágulata, pangásos szörtyözörek, perifériás ödéma), a panaszok (dyspnoe, fáradtság, csökkent terhelhetőség) és a radiológiai jelek (vénas cephalisatio, interstitialis ödéma, pleuralis folyadék) egyforma gyakorisággal fordulnak elő

systolés és diastolés szívelégtelenségben. Ezért az anamnézis, a fizikális vizsgálat és a mellkasröntgen nem eléggé specifikus ahhoz, hogy ezek alapján elkülöníthető legyen a SSZE és a DSZE. Együttesen alkalmazva azonban ezek a vizsgálatok elég specifikusak magának a szívelégtelenségnek a kimutatásához.

A balkamrafunkció-károsodás megállapításához leggyakrabban használt és egyúttal legalkalmasabb módszer az echokardiográfia. A jelenlegi ajánlások alapján az echokardiográfiával mért 50% feletti bal kamrai ejekciós frakció és 97 ml/m<sup>2</sup> alatti bal kamrai végdiastolés volumenindex érték szükséges a normális vagy alig károsodott bal kamrai systolés funkció megállapításához. Az echokardiográfia segítségével jól meghatározhatók a vena pulmonalis és a transmitralis áramlási viszonyok, a szívüregi átmérők, a kamrák falvastagsága, a koncentrikus balkamra-hypertrophia és kizárhatók olyan betegségek, mint a valvularis szívhibák, a konstriktív pericarditis, a hypertrophiás vagy infiltratív cardiomyopathiák.

A diastolés diszfunkció invazív hemodinamikai méréssel vagy neminvazív úton echokardiográfiával és biomarker meghatározással vizsgálható. Az invazív hemodinamikai paraméterek alapján a DD bizonyított, ha a pulmonalis kapilláris éknyomás (mPCW) >12 Hgmm,



1. ábra

A diastolés szívelégtelenség diagnosztikus algoritmus (Rövidítéseket lásd a szövegben!)

vagy a bal kamrai végdiastolés nyomás (LVEDP) >16 Hgmm, vagy a bal kamrai relaxációs időállandó ( $\tau$ ) >48 ms. A neminvaszív módszerek közül, ha a szöveti Doppler (TD) technikával mért E/E' arány >15, akkor a DD bizonyított (E' a mitralis anulus koradiastolés sebessége), ha 8-15 között van, akkor további neminvaszív adatok szükségesek a DD bizonyításához (E/A arány, decelerációs idő, tüdővéna görbe S/D sebességaránya).

Fontos hangsúlyozni, hogy a diastolés diszfunkció és a diastolés szívelégtelenség nem azonos fogalmak. Az előbbi a diastole alatt jelentkező abnormális mechanikus funkciót jelenti, míg az utóbbi a diastolés diszfunkció talaján kialakult klinikai tünetegyüttest. A diastolés diszfunkció előfordulhat szívelégtelenség klinikai jeleivel és tüneteivel vagy anélkül. Emiatt a DSZE új kritériumaiban önmagában a DD bizonyítása nem elegendő, a magas töltőnyomást (MTNY) is bizonyítani kell echokardiográfiával vagy/és emelkedett BNP-, illetve NT-proBNP-szintek igazolásával.

*Összefoglalva:* a DSZE új diagnosztikus kritériumrendszerében (8) a megtartott EF (>50%), normális végdiastolés bal kamrai volumen index (<97 ml/m<sup>2</sup>) és TDI-vel és/vagy BNP-vel igazolt MTNY meghatározó jelentőségű. Kiegészítő szempontok: relaxációs zavar (E/A<0,5 és DT>280 ms vagy kóros PV), strukturális eltérések [bal pitvari volumen index >40 ml/m<sup>2</sup>, szívizomtömeg-index (nőkben: >122 g/m<sup>2</sup>, férfiakban: 149 g/m<sup>2</sup>) és pitvarfibrilláció.

A DSZE diagnosztikus algoritmusát a 1. ábra mutatja.

## Differenciáldiagnózis

A differenciáldiagnózis a SZE tüneteiből következik. El kell tudni különíteni a dyspnoe, a lábdagadás, a hepatomegalia és az ascites okát.

A dyspnoe elkülönítése a legnehezebb. Az időskorban a leggyakoribb ok a COPD, mely gyakran jár együtt SZE-vel, de a dyspnoe oka lehet anaemia, sinus tachycardia, billentyűhiba vagy pulmonalis artériás hypertonia (PAH) is. Nem bal kamrai eredetű PAH-ra jellemző a szűk bal pitvar. A hepatomegalia, lábdagadás oka lehet májcirrhosis, kalciumantagonista kezelés vagy vénás betegség.

A DSZE kizárási kritériumait az 1. táblázat foglalja össze.

1. táblázat

A DSZE kizárási kritériumai az echokardiográfias paraméterek és a klinikai kép alapján

BNP >100 pg/ml vagy NT-proBNP >120 pg/ml
EF < 50%
LVEDVI > 76 ml/m <sup>2</sup>
BP ≥ 29 ml/m <sup>2</sup> pitvarfibrilláció nélkül
LVMI <96 g/m <sup>2</sup> (nők), <116 g/m <sup>2</sup> (férfiak)
S/D >1,0
E/E' <8
Alternatív betegség igazolása (tüdő, billentyű, pericardialis)

## Terápia

A DSZE terápiás irányelvei nem olyan kidolgozottak, mint a systolés szívelégtelenség esetében. Ennek legfőbb oka a klinikai evidenciák hiánya. A systolés szívelégtelenséggel ellentétben a diastolés szívelégtelenségben nem végeztek annyi nagy, prospektív, randomizált, placebo-kontrollált, multicentrikus klinikai tanulmányt, amelyek kedvező eredményei a kezelésben jelenleg iránymutatók lehetnének. A DSZE jelenlegi kezelése leginkább patofiziológiai és gyógyszerhatástani megfontolásokon, és néhány, a hagyományos szívelégtelenség gyógyszerekkel végzett klinikai tanulmány eredményein alapszik (23).

Az ACE-gátlók közül az első, nagy, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat a normál systolés funkciójú szívelégtelenségben a PEP-CHF study volt, melyben napi 4 mg perindopril hasonlítottak össze placebóval 70 év feletti szívelégtelen betegekben (EF >40%). A tanulmányban nem volt különbség a mortalitás és a szívelégtelenség hospitalizációja szempontjából a két csoport között (24). Az ARB-k közül a candesartannal végezték a CHARM-PRESERVED vizsgálatot, amelyben 3023 beteg vett részt. A candesartan a kardiovaszkuláris halálózást ugyan nem csökkentette, de a szívelégtelenség miatti hospitalizáció a kezelt csoportban szignifikánsan csökkent (25). Az irbesartannal két tanulmányt is végeztek diastolés szívelégtelenségben: a Hong Kong studyt (26) és az I-PRESERVE trialt (27). A Hong Kong diastolés studyban a diuretikum, a diuretikum + ramipril és a diuretikum + irbesartan kezelést hasonlították össze idős, normális ejekciós frakciójú szívelégtelen betegekben. A hospitalizáció és a terhelési tolerancia hasonlóan változott mindhárom csoportban, de az NT-proBNP-szinteket csak a ramipril és az irbesartan csökkentette. Az I-PRESERVE tanulmány mindaddig a legnagyobb randomizált placebo-kontrollált diastolés szívelégtelenség klinikai vizsgálat volt, amelybe 4128 beteget vontak be. A mortalitást és a kardiovaszkuláris okból történő hospitalizációt az irbesartan nem javította a placebohoz képest (27).

A béta-blokkolókkal végzett postinfarctusos tanulmányokban és a különböző diastolés szívelégtelenség regiszter adatokban eltérő prognosztikai hatást észleltek, a mortalitás 6–43%-os csökkenése mellett (28-30). A SWEDIC trialban a 6 hónapos carvedilol kezelés nem befolyásolta a betegek panaszait, valamint a különböző diastolés echokardiográfias paramétereket, kivéve az E/A hányadost, amely javulást mutatott (31). A SENIORS vizsgálatban a 70 év feletti szívelégtelen betegek esetében a nebivolol kezelés 14%-kal csökkentette a primer végpontként szereplő összhalálózást és kardiovaszkuláris hospitalizációt (32). Az echokardiográfias alvizsgálatban a primer végpont nem különbözött a 35% alatti és feletti ejekciós frakciójú betegek körében. A 35% alatti ejekciós frakciójú csoportban a nebivolol csökkentette a végsystolés bal kamrai volument (ESV) és javította az EF-et, de nem változott az E/A hányados és a decelerációs idő (DT). A 35% feletti ejekciós frakciójú betegekben sem a systolés, sem a diastolés paraméterek nem változtak (33).

A fentiek mellett egyéb, a systolés szívelégtelenségben alkalmazott gyógyszerekkel is végeztek vizsgálatot

DSZE-ben. A spironolactonnal (napi 25 mg) végzett vizsgálatban, főleg idős, elhízott nők vettek részt, és a balkamra-funkció javulását észlelték az aldosteronantagonista kezelés mellett (34). Jelenleg a spironolactonnal két további vizsgálat van folyamatban diastolés szívelégtelenségben (ALDO-DHF, TOP CAT vizsgálatok). A DIG study megtartott balkamra-funkciójú betegcsoportjában a digoxin nem befolyásolta a mortalitást, de csökkentette a szívelégtelenség miatti hospitalizációt a normális sinusritmús betegek körében (35).

Újabbban a statinterápiával kapcsolatban írtak le kedvező mortalitáscsökkentő hatást diastolés szívelégtelenségben (36). A kedvező hatás a lipidcsökkentő kezelés pleiotrop hatásainak köszönhető, köztük a balkamra-hypertrophia regressziót és a myocardialis fibrózist megelőző hatásnak. A másik ígéretes gyógyszer-csoport ezen a téren a PDE-5-gátlók csoportja, amelyekkel jelenleg folynak preklinikai tanulmányok.

A DSZE jelenlegi kezelése magába foglalja a hemodinamikai viszonyok javítását (pl. elő- és utóterhelés csökkentése), valamint azoknak a kísérő betegségeknek/tényezőknek a kezelését, amelyek a diastolés működési zavart elősegítik vagy súlyosbítják (pl. pitvarfibrillációban a frekvencia- vagy ritmuskontroll; a magas vérnyomás, a diabetes, az ischaemia vagy az alvási apnoe kezelése). Jelenleg nem rendelkezünk olyan gyógyszerrel, amely célzottan a relaxációt javítaná vagy a kamrafal merevségét és csökkent tágulékonyágát okozó strukturális károsodásokat megszüntetné. Vizsgálatok hiányában bizonytalan, hogy mennyiben korrigálhatók ezek a strukturális és funkcionális rendellenességek, és hogy a korrekcióval javítható-e a prognózis.

A tüneti kezelés legfontosabb célja diastolés szívelégtelenségben a pulmonalis pangás csökkentése, melyet a bal kamrai volumen csökkentésével tudunk elérni. Erre a diuretikumok és/vagy a nitrátok kis dózisainak óvatos alkalmazása, valamint a só- és folyadékbevitel korlátozása a legmegfelelőbb kezelés. A nagyobb diuretikum és nitrát dózisoktól tartózkodni kell, mivel a jelentősebb preload csökkentés a perctérfogat csökkenéséhez vezethet. A diastolés telődés javításának lényeges eleme a szívfrekvencia csökkentése, mely a diastolés telődési idő megnyúlását, a myocardium oxigénigényének csökkenését és vérellátásának javulását eredményezi. Erre a béta-blokkolók a legalkalmasabbak. Ellentétben a SSZE-vel, DSZE-ben nincs szükség a béta-blokkolók céldózisig történő feltitralására, és nemcsak a SSZE-ben alkalmazott négy béta-blokkoló (metoprolol succinat, bisoprolol, carvedilol, nebivolol) választható, hanem más is, azonban az mindenképpen tartós hatású legyen. Béta-blokkoló-intolerancia esetén DSZE-ben a szívfrekvencia-csökkentő nem-dihydropiridin típusú kalciumantagonista verapamil is adható, ellentétben a SSZE-vel, melyben kontraindikált. A kezelés további fontos szempontja a pitvar-kamrai kontrakció szinkronizálásának és a sinusritmusnak a fenntartása. Pitvarfibrilláció esetén mindenképpen törekedni kell a kardiorverzióra, és amennyiben ez eredménytelen, a kamrafrekvenciát normalizálni kell béta-blokkolókkal, verapamil típusú kalciumantagonistákkal, szükség esetén digitális adással.

A diastolés szívelégtelenség terápiájának lényeges része az alapbetegség kezelése. Ide tartozik az ischaemiás szívbetegség kezelése (nitráttal, béta-blokkolóval, kalciumantagonistával vagy revaszkularizációval) és a magas vérnyomás normalizálása. A balkamra-hypertrophia regressziójára, a kamrafal merevségének csökkentésére és tágulékonyágának javítására elsősorban az ACE-gátlók, az angiotenzin-II-receptor-blokkolók, az aldosteronantagonisták és a kalciumantagonisták hosszú távú adása javasolt. Diastolés szívelégtelenségben a pozitív inotrop szereket és a direkt hatású arteriolatágítókat kerülni kell, mivel ezek – systolés funkciózavar hiányában – a diastolés funkciót tovább ronthatják.

A diastolés szívelégtelenség kezelése mellett fontos hangsúlyozni a prevenció jelentőségét, mindazoknak a betegségeknek a primer prevencióját és optimális kezelését, amelyek diastolés diszfunkcióhoz vezetnek (pl. hypertonia, koszorúér-betegség, diabetes, obesitas).

## Prognózis

A diastolés balkamrafunkció-zavar magas morbiditású kórkép, már a diszfunkció enyhébb foka mellett is okoz panaszokat, korlátozza a fizikai aktivitást és súlyosabb esetben ismételt hospitalizációt igénylő nyugalmi panasz, valamint akután jelentkező balkamra-elégtelenség is fel-lephet.

A DSZE mortalitására vonatkozóan jelentősen különböző adatok állnak rendelkezésre. Az utolsó összefoglaló szerkesztéségi közlemény szerint súlyos, nagy mortalitású állapotról van szó: a betegek 22–29%-a meghal a kórházi kibocsátást követő 1 évben, az 5 éves halálozás pedig 56%. Ez azt jelenti, hogy míg a SSZE mortalitása az elmúlt évek során javult, a DSZE-é nem (37). Ezzel ellentétben a CHARM vizsgálatban 40% alatti EF esetén a 3 éves mortalitás 11,2, míg 40% felett 5,4% volt (25). A nagy különbség oka a fiatalabb életkor és SSZE-ben a gyakori koszorúér-betegség lehetett. Úgy tűnik tehát, hogy megszűnt az EF egyeduralgó prognosztikus szerepe a mortalitást illetően. A restriktív funkciózavar viszont egyértelműen rontja a prognózist (38).

## Összefoglalás

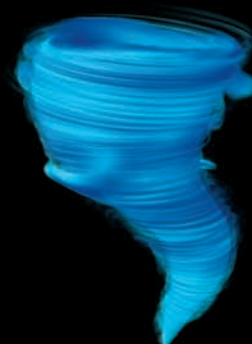
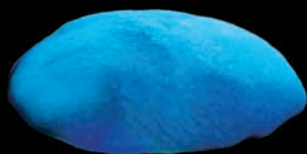
Szemben a systolés szívelégtelenséggel a diastolés szívelégtelenség prognózisa nem javult az elmúlt 3 évtizedben annak ellenére, hogy mindkét betegségben ugyanazokat a gyógyszereket (ACE-gátlók, ARB-k, béta-blokkolók) használjuk. Emiatt is fontos, hogy a diastolés szívelégtelenség kezelésére mielőbb új, speciális terápiás stratégiák szülessenek. A diastolés szívelégtelenség kezelésének jövője olyan új gyógyszerek kifejlesztésén múlik, amelyek befolyásolni képesek a myocardium strukturális elváltozásait, így elsősorban a cardiomyocytá-hypertrophiát.

Ezen túlmenően a diastolés szívelégtelenség prognózisának javítása érdekében fontos a betegség időben történő felismerése és az irányelvekben meghatározott kritériumok szerinti korai terápiája.

## Irodalom

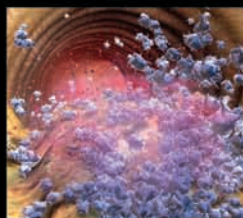
1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008; 29:2388-2442.
2. Hunt SA, Abraham WT, Chiu MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1116-43.
3. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1343-82.
4. Czuriga I, Dékány M, Édes I, Lengyel M, Mohácsi A, Nyolczas N, Préda I. A krónikus szívelégtelenség diagnózisa és kezelése. *Kardiológiai Szakmai Kollégium irányelve. Kardiológiai Útmutató. Klinikai Irányelvek Kézikönyve*. 2010/1. 31-67. Medition Kiadó, Budapest, 2010.
5. Czuriga I. Szívelégtelenség. *Klinikai bizonyítékok. Medicina Kiadó, Budapest* 2006.
6. Cleland JGF, Cohen-Solal A, Aquilar JC, et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of heart failure programme): an international survey. *Lancet* 2002; 360:1631-9.
7. Cleland JGF, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure Survey programme. *Eur Heart J* 2003; 24:442-63.
8. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure? A consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction (HFNEF) by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28:2539-50.
9. Owan TE, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355:251-9.
10. Bhatta RS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2005; 35:260-9.
11. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Part I: Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002; 105:1387-93.
12. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Part II: Causal mechanisms and treatment. *Circulation* 2002; 105:1503-08.
13. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure – abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004; 350:1953-59.
14. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, Brosnihan B, Morgan TM, Stewart KP. Pathophysiological Characterization of Isolated Diastolic Heart Failure in Comparison to Systolic Heart Failure. *JAMA* 2002; 288:2144-50.
15. Brucks S, Little WC, Chao T, Kitzman DW, Wesley-Farrington D, Gandhi S, Shihabi ZK. Contribution of Left Ventricular Diastolic Dysfunction to Heart Failure Regardless of Ejection Fraction. *Am J Cardiol* 2005; 95:603-6.
16. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, Feldman MD, Aurigemma GP, Schaefer GL, Ghali JK, Liebson PR. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? *Circulation* 2001; 104:779-82.
17. van Heerebeek L, Borbély A, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 2006; 113:1966-73.
18. Borbély A, et al. Molecular determinants of heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Pharmacol Rep* 2009; 61:139-45.
19. Borbély A, et al. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation* 2005; 111:774-81.
20. Borbély A, van Heerebeek L, Paulus WJ. Transcriptional and posttranslational modifications of titin: implications for diastole. *Circ Res* 2009; 104:12-4.
21. Borbély A, et al. Hypophosphorylation of the Stiff N2B titin isoform raises cardiomyocyte resting tension in failing human myocardium. *Circ Res* 2009; 104:780-6.
22. Czuriga D, et al. Titin-Actin Interaction at the Z-disc Limits Diastolic Destiffening of Failing Human Cardiomyocytes. *Közlés folyamatban*.
23. Paulus WJ, van Ballegoij JJ. Treatment of heart failure with normal ejection fraction: an inconvenient truth! *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:526-37.
24. Cleland JG, Tendera M, Adams J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27:2338-45.
25. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362:777-81.
26. Yip GWK, et al. The Hong Kong Diastolic Heart Failure Study: a Randomized Control Trial of Diuretics, Irbesartan and Ramipril on Quality of Life, Exercise Capacity, Left Ventricular Global and Regional Function in Heart Failure With a Normal Ejection Fraction. *Heart* 2008; 94:573-80.
27. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359:2456-67.
28. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of Propranolol Versus No Propranolol on Total Mortality Plus Nonfatal Myocardial Infarction in Older Patients With Prior Myocardial Infarction, Congestive Heart Failure, and Left Ventricular Ejection Fraction  $\geq 40\%$  Treated With Diuretics Plus Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Am J Cardiol* 1997; 80:207-9.
29. Dobre D, Van Veldhuisen DJ, DeJongste M, et al. Prescription of beta-blockers in patients with advanced heart failure and preserved ejection fraction. Clinical implications and survival. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:280-86.
30. Massie BM, Nelson JJ, Lukas MA, et al, and the COHERE Participant Physicians. Comparison of Outcomes and Usefulness of Carvedilol Across a Spectrum of Left Ventricular Ejection Fractions in Patients With Heart Failure in Clinical Practice. *Am J Cardiol* 2007; 99:1263-68.
31. Bergström A, Andersson B, Edner M, et al. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). *Eur J Heart Fail* 2004; 6:453-61.
32. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. on behalf of the SENIORS investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26:215-25.
33. Ghio S, Magrini G, Serio A, et al, on behalf of the SENIORS investigators. Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy. *Eur Heart J* 2006; 27:562-68.
34. Mottram PM, Haluska B, Leano R, et al. Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure. *Circulation* 2004; 110:558-65.
35. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF Jr, Gheorghide M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006; 114:397-403.
36. Fukata H, Sane DC, Brucks S, Little WC. Statin Therapy May Be Associated With Lower Mortality in Patients with Diastolic Heart Failure: A Preliminary Report. *Circulation* 2005; 112:357-63.
37. Aurigemma GP. Diastolic heart failure – a common and lethal condition by any name. *N Engl J Med* 2006; 355: 308-10.
38. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett, et al: Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community. *JAMA* 2003; 289:194-202

# A TROMBOCITA MŰKÖDÉS NEHEZEN SZABÁLYOZHATÓ



## A TROMBOCITÁK FOKOZOTT AKTIVÁCIÓJÁNAK ÉS AGGREGÁCIÓJÁNAK LÁNCREAKCIÓJA AZ ÉLETET FENYEGETŐ ÁLLAPOTOT IDÉZ ELŐ AZ AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMÁS BETEGEK ESETÉBEN.

A kardiovaszkuláris betegségek továbbra is az elsődleges halálokok közé tartoznak ma Magyarországon. Hazánkban évente országosan mintegy 16–17 000 heveny szívinfarktusos beteg kórházi ellátásával kell számolni és 300 koszorúér-elzáródás okozta haláleset jut 100 000 lakosra.<sup>6</sup>



Az akut koronária szindróma minden heveny, az életet közvetlenül fenyegető koszorúér betegség összefoglaló gyűjtőneve. Ide tartozik az instabil angina, valamint az EKG segítségével elkülöníthető ST elevációval nem járó (NSTEMI) és ST elevációs miokardiális infarktusz (STEMI).<sup>1,2</sup> A tromboocita aktiváció és aggregáció fontos szerepet játszik a fenti állapotok trombotikus szövődményeinek a kialakulásában, amelyet a spontán plakk ruptúra vagy a perkután koronaria intervenció is előidézhet.

Az akut koronária szindrómás betegek esetében a plakk ruptúrája egy gyors és fokozott tromboocita aktivációs és aggregációs

kaszkádot indít el, amely trombus kialakulásához vezet.<sup>3</sup> A tromboociták működése nehezen kontrollálható krónikus betegségek esetében is, mert a meglévő érbetegség (pl.: atherosclerosis) a tromboocita aggregáció folyamatos stimulusát jelenti.<sup>4</sup> Így az akut koronária szindrómás betegeknek folyamatos tromboocita gátlásra van szükségük a következő kardiovaszkuláris esemény, különösen a stent beültetés utáni stent trombozisz kialakulásának megelőzése érdekében.<sup>5</sup>

**Irodalom:** 1. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. *Circulation*. 2007. Published online before print December 17, 2007. 2. Cannon CP. *Contemporary Diagnosis and Management of Acute Coronary Syndrome*. Newtown, Pa: Handbooks in Health Care Co; 2007:5. 3. Fuster V, Badimon L, Cohen M, et al. *Circulation*. 1988;77:1213-1220. 4. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. *Eur Heart J*. 2007;28:1598-1660. 5. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. *Circulation*. 2007;116:803-877. 6. *Magyar Nemzeti Kardiológiai Fejlesztési Terv I. A heveny koszorúér események (akut koszorúér-szindróma) és szövődményeinek optimális kezelése*. Préda István, Kiss Róbert Gábor, Merkely Béla; ORVOSKÉPZÉS, 2008; LXXXIII. évfolyam, 1:15-20. Kardiológia

A dokumentum lezárásának dátuma: 2009.11.16.

Lilly Hungária Kft.  
1075 Budapest, Madách Imre u. 13–14.  
Tel.: +36-1-328-5100





# MIÉRT VÁR?

 **SIMDAX**<sup>®</sup>  
levosimendan

## Akut szívelégtelenség kezelésére pozitív inotrop kalcium-érzékenyítő<sup>1</sup>

### Rövidített alkalmazási előírás

#### Simdax 2,5 mg/ml koncentrátum infúzióhoz 5 ml

Levosimendan ATC kód: C01XD08. Terápiás javallatok: súlyos krónikus szívelégtelenség akut dekompenzációjának rövidtávú kezelésére javallt olyan esetekben, amikor a hagyományos terápia nem elégséges, továbbá olyan esetekben, amikor az inotrop támogatás szükséges. Adagolás és alkalmazás: A készítmény csak kórházi körülmények között alkalmazható, ahol megfelelő monitorozási háttér és az inotrop szerek alkalmazásával kapcsolatos megfelelő szakmai tapasztalat áll rendelkezésre. Alkalmazás előtt higítani kell, perifériás vagy centrális vénába adható. Az adagolást és a kezelési időtartamát a beteg klinikai állapotától és a kezelésre adott választól függően személyre szabottan kell meghatározni. A kezelést 10 percen át infundált 6-12 µg/ttkg kezdeti dózissal kell elkezdeni, majd ezt követően folyamatos infúzióban 0,1 µg/ttkg/perc az infúzió dózisa. Az infúzió beadásának kezdetén az egyidejűleg intravénás értágítót, inotrop gyógyszert vagy mindkettőt kapó betegeknek az alacsonyabb, 6 mikrogramm/ttkg telítődés ajánlott. Az ebben a tartományban adott nagyobb telítődés erősebb hemodinamikai választ idéz elő, de a mellékhatások incidenciájának átmeneti megemelkedésével járhat. A betegek a kezelésre adott választ 30-60 perc elteltével kell értékelni. Ha a terápiás válasz a szükségesnél erősebb (hypotonia, tachycardia), az infúzió sebessége 0,05 µg/ttkg/perc értékre csökkenthető vagy akár fel is függeszthető. Amennyiben a kezdeti dózist a beteg jól tolerálja és erőteljesebb haemodinamikai hatásra van szükség, akkor az infúzió sebessége 0,2 µg/ttkg/perc értékre növelhető. Az infúzió javasolt időtartama súlyos szívelégtelenségben 24 óra. Az infúzió megszakítását követően tolerancia kialakulása vagy rebound jelenség nem volt megfigyelhető. A 24 órás infúzió alkalmazásának abbahagyását követően a haemodinamikai hatások legalább 24 órán, de akár 9 napon keresztül is fennállnak. A kezelés idején folyamatosan monitorozni kell az EKG-t, a vérnyomást és a szívfrekvenciát, valamint mérni kell a vizelet

menyiségét. A szívelégtelenség tüneteit szintén figyelni kell, és invazív haemodinamikai ellenőrzés javasolt az infúzió alkalmazása alatt. E paraméterek nyomkövetése az infúzió beadását követően legkevesebb 3 napig vagy a beteg klinikai állapotának stabilizálódásáig ajánlott (lásd 4.4 pont). Enyhe és közepesen súlyos vese-, illetve enyhe és közepesen súlyos májkárosodás esetén legalább 5 napos megfigyelési idő ajánlott. Ellenjavallatok: A készítmény hatóanyagára vagy bármely segédanyagára való túlérzékenység. Súlyos hypotonia és tachycardia. A kamrai telődést, kiáramlást vagy mindkettőt érintő jelentős mechanikai obstrukció. Súlyos vese- és májkárosodás a kórtörténetben torsades de pointes.

Mellékhatások: Fejfájás, szédülés, kamrai tachycardia, hypotonia, hypokalaemia, insomnia, pitcarfibrillatio, tachycardia, kamrai extraszistolék, szívelégtelenség, myocardialis ischaemia, extraszistolék, hányinger, hányás, székrekedés, hasmenés, csökkent haemoglobinszint.

Kiadhatóság:  $\Phi$  (I) A forgalomba hozatali engedély jogosultja és száma: Orion Corporation, OGYI-T-8647/01 (Simdax2,5 mg/ml koncentrátum infúzióhoz 5 ml).

Az alkalmazási előírás ellenőrzésének dátuma: 2009. szeptember 23.

Alkalmazás előtt tanulmányozza a teljes alkalmazási előírást!

#### Referencia: 1. alkalmazási előírás

Bruttó fogyasztói ár: 188 318 Ft, Nagykereskedelmi ár: 178 500 Ft

HBCS kategória: \*A05M 269Z súlyszám: 3,2343 Alsó határnap: 15 Felső határnap: 40 Normatív nap: 20 (9/1993. NM rendelet; hatályosság: 2010. 01. 01.)

Árváltozásainkról a [www.oep.hu](http://www.oep.hu) honlapon tájékozódhat!

## Heveny szívelégtelenség

Acute heart failure

Préda István

**ÖSSZEFOGLALÁS** A heveny szívelégtelenség klinikai szindróma, melyet csökkent perctérfogat, szöveti hipoperfúzió és pangás, megnövekedett pulmonalis kapilláris eltömeselő nyomás jellemez. Számos, egymástól különálló állapotot reprezentál, melyek patofiziológiai szempontból a következő csoportokba sorolhatók: krónikus szívelégtelenség heveny dekompenzációja, hypertóniás szívelégtelenség, tödőoedema, cardiogen shock, magas perctérfogat elégtelenség és jobbszívfél-elégtelenség. A dolgozat a heveny szívelégtelenség jellegzetes klinikai szindrómáinak patofiziológiai hátterét, a neminvazív és invazív diagnosztika lehetőségeit, valamint az intenzív terápiás és invazív (katéterterápiás és szívsebészeti) kezelés lehetőségeit ismerteti.

**KULCSSZAVAK** heveny szívelégtelenség, tödőoedema, cardiogen shock, a heveny szívelégtelenség neminvazív és invazív kezelése

**SUMMARY** Acute heart failure is a clinical syndrome characterized by low cardiac output, tissue hypoperfusion and stasis, and elevated pulmonary capillary wedge pressure. It represents distinct and clinically well defined states that can be classified into the following groups: decompensation of the chronic heart failure, hypertensive heart disease, pulmonary oedema, cardiogenic shock, high output cardiac failure and right-sided heart failure. The review dealt with the pathophysiologic background of the specific syndromes in acute heart failure, with the non-invasive and invasive diagnostic methods applied, as well as with the intensive therapeutic and invasive (catheter-derived and surgical) possibilities of their treatment.

**KEY WORDS** acute heart failure, pulmonary oedema, cardiogenic shock, non-invasive and invasive treatment of acute heart failure

HM Állami Egészségügyi  
Központ Kardiológiai  
Osztály és  
Simmelweis Egyetem  
Kardiológiai Tanszék

**LEVELEZÉSI CÍM:**

Dr. Préda István  
H-1134 Budapest,  
Róbert Károly körút 44.  
E-mail:  
predadr@gmail.com

A heveny szívelégtelenség egy klinikai szindróma, melyet csökkent perctérfogat, szöveti hipoperfúzió, megnövekedett pulmonalis kapilláris eltömeselő nyomás (PCWP) és szöveti pangás jellemez. A szindrómát kiváltók *cardialis* vagy *nemcardialis* eredetű, lehet átmeneti (reverzibilis) és létrehozhat irreverzibilis károsodásokat, melyek krónikus szívelégtelenség kialakulásához vezetnek. A funkciózavar lehet *systolés* vagy *diastolés*, illetve létrehozhatja az *extracardialis* okok egész sora (1. táblázat). A heveny szívelégtelenség kóreredete 60–70%-ban az ischaemiás szívbetegség előrehaladott formája, mely elsősorban az idősebb korosztályban gyakori. Egyéb okai: dilatatív cardiomyopathia, arrhythmia, congenitalis vagy szerzett valvularis szívbetegség vagy korábban szerzett myocarditis (1).

A heveny szívelégtelenségben szenvedő betegek kezelése az európai országokban az egészségügyi költségvetés 1–2%-át teszi ki, és ennek háromnegyede kórházi költség. Az előrement szívelégtelenség heveny dekompenzációs állapotai a kardiológia legköltségigényesebb területei.

A heveny szívelégtelenség halálozása magas. Az akut szívizominfarctus heveny szívelégtelenséggel történt szö-

vődése mintegy 30%-os egyéves halálozással jár, kialakult tödőoedema éves halálozása 40% (2).

### Patofiziológiai csoportok

A heveny szívelégtelenség egymástól különálló állapotokat reprezentál, azonban ezek patofiziológiai szempontból az alábbi csoportokba sorolhatók:

- Korábban nem ismert vagy ismert *szívelégtelenség heveny dekompenzációja*, mely a szívelégtelenség jeleivel és tüneteivel jár, de nem meríti ki a cardiogen shock, tödőoedema vagy hypertóniás crisis kritériumait.
- Hypertóniás szívelégtelenség*: a szívelégtelenség tünete és jelei magas vérnyomással és relative megőrzött bal kamra systolés funkcióval. A mellkas-röntgenvizsgálat a heveny tödőoedema jeleit mutatja.
- Tüdőoedema*, amely heveny légzési elégtelenséggel, krepitációval, orthopnoeával és szobalevegőn mért <90% O<sub>2</sub>-szaturációval jár.
- Cardiogen shock*: szívelégtelenség által létrehozott és a preload rendezése után is fennálló szöveti hipo-

1. táblázat

Heveny szívelégtelenség okai és kiváltásában szereplő tényezők	
1.	Korábbi szívelégtelenség cardiomyopathia/ISzB dekompenzációja
2.	Heveny coronaria szindrómák: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Akut szívizom infarctus, vagy instabil angina nagy kiterjedésű szívizom ichaemiával és szívizom diszfunkcióval</li> <li>b) A heveny szívinfarctus mechanikus szövődménye</li> </ul>
3.	Hypertoniás krízis
4.	Hevenyen fellépett szívarrhythmia (kamrai tachycardia, kamrafibrilláció, pitvarfibrilláció/flutter, supraventricularis tachycardiái).
5.	Billentyűregurgitáció (endocarditis, chordaruptura, ismert regurgitáció súlyosbodása)
6.	Súlyos aortastenosis
7.	Heveny myocarditis
8.	Szívtamponád
9.	Aortadissectio
10.	Postpartum cardiomyopathia
11.	Nem kardiovaszkuláris kiváltó tényezők [gyógyszerbevétel (compliance) hiánya, volumenterhelés, infekciók, agysérülés, sebészeti beavatkozás, veseelégtelenség, asthma, gyógyszerabúzus, alkoholos károsodás, phaeochromocytoma]
12.	Magas perctérfogat szindróma: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Septikaemia</li> <li>b) Thyreotoxicosis</li> <li>c) Anaemia</li> </ul>
13.	Arteriovenosus fistula

perfúzió. A hemodinamikai paraméterek egyértelműen nem definiáltak, de jellemzi, hogy a systolés vérnyomás <90 Hgmm vagy a korábbihoz képest 30 Hgmm-rel csökkent, és/vagy a vizeletkiválasztás <0,5 ml/kg/óra, a szívfrekvencia >60/perc. A szervpangás jelei gyakran fennállnak, de hiányozhatnak. Az alacsony perctérfogat szindróma és cardiogen shock klinikuma és tünettana egymásba átmenetet képez.

e) **Magas perctérfogat elégtelenség:** a magas perctérfogaton kívül a tachycardia (arrhythmia, thyreotoxi-

cosis, anaemia, Paget-kór, iatrogén hatás vagy más mechanizmusok), meleg periféria (bőr), tüdőpangás és esetenként (például septicus shockban) alacsony vérnyomás jellemzi.

f) **Jobbszívfél-elégtelenség:** alacsony perctérfogat szindróma, melyet emelkedett vena jugularis nyomás, megnövekedett májtompulat és hypotonia jellemez.

A heveny szívelégtelenség intenzív terápiás jellemzésére alkalmas a kórkép *Killip-féle beosztása*, mely a mellkas fizikális eltérésein alapul és a *Forrester-féle beosztás*, mely elsősorban a hemodinamikai eltéréseket veszi alapul. Mindkét beosztást elsőként a heveny szívizominfarctus eseteire alkalmazták, azaz elsősorban az újonnan kialakult (de novo) szívelégtelenség hemodinamikai eltérésit példázta.

a) **Killip-klasszifikáció** (A heveny szívizom infarctus súlyosságának megítélésére)

I. fokozat: A dekompenzáció klinikai jelei nem észlelhetők.

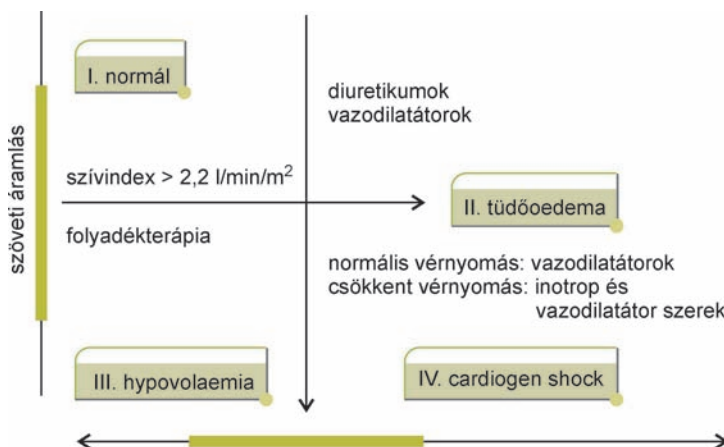
II. fokozat: Szívelégtelenség jelei (S3 galoppitus, pulmonalis nyomás-emeelkedés jelei, az alsó tüdőmezők felett pangásos szörtyzörejek hallhatók.

III. fokozat: Súlyos szívelégtelenség. Tüdőoedema, pangásos szörtyzörejek az egész tüdő felett.

IV. fokozat: Cardiogen shock. Hypotensio, systolés vérnyomás <90 Hgmm, perifériás vasoconstrictio (oliguria, cyanosis, hideg veritékezés) jelei.

b) **Forrester-klasszifikáció.** A klinikai jelek (filiformis pulzus, hideg veritékes bőr, cyanosis, hypotonia, tachycardia, oliguria, tudatzavar), valamint hemodinamikai eltérések [csökkent (<2,2 l/perc/m<sup>2</sup>), valamint megnövekedett (>18 Hgmm) pulmonalis kapilláris wedge nyomás] kritériumok alapján 4 különböző csoportot különít el (1. ábra). Az eredeti leírás szerint a I. csoportban a halálozás 2,2%, a II. csoportban 10,1%, a III. csoportban 22,4%, míg a IV. csoportban 55,5% volt (3,4).

Használatos még a „klinikai súlyossági fokozat” beosztás, mely a periféria (perfúzió) és tüdő felett történő hallgatózáson alapul. Ez alapján:



1. ábra

A szívelégtelenség hemodinamikai, Forrester-féle klasszifikációja. Az I-IV. csoportok a hemodinamikai súlyosságra utalnak

az I. csoport „meleg (periféria) és száraz (tüdő feletti hallgatóság)”,  
 a II. csoport „meleg és nedves”,  
 a III. csoport „hideg és száraz”, míg  
 a IV. csoport „hideg és nedves” jellemzőkkel bír (3).

## A heveny szívelégtelenség klinikai szindrómái

A heveny szívelégtelenség klinikailag besorolható aszerint is, hogy elsődlegesen jobb, vagy bal oldali előre felé elégtelenséget (*forward failure*), vagy dominánsan a jobb, vagy bal szívet érintő hátrafelé elégtelenséget (*backward failure*) okozott.

### Előremenő szívelégtelenség (forward failure)

A jobb vagy bal oldali heveny „forward failure” az enyhe-közepes fokozattól (amikor csak terhelésre fellépő fáradtság az állapot jele) a súlyos tünetekig terjedhet, amikor a szöveti perfúzió már nyugalomban is csökkent. Ezt az állapotot gyöngeség, aluszékonyág, confusio, sápadtság és perifériás cyanosis, hűvös és nyirkos bőr, alacsony artériás nyomás, filiformis pulzus, oliguria, illetve terminálisan cardiogen shockba történő átmenet jellemzi.

A szindrómát többféle kór állapot is létrehozhatja. Ilyen a heveny coronaria szindróma, heveny myocarditis, melyet vírusbetegség tünetei előzhetnek meg. Mások valvularis szívbetegség vagy billentyűbeültetés után kialakuló heveny billentyűdiszfunkció, heveny bakteriális endocarditis vagy akár masszív pulmonalis embolia, vagy pericardialis tamponád áll a háttérben.

A fizikális vizsgálati jelek közül a disztendált nyaki vénák, a paradox pulzus (pericardialis tamponád esetében), a megromlott systolés funkciót jellemző tompa szívhangok, vagy műbillentyűs beteg esetében az elmosódott, tompa billentyűhangok lehetnek jellegzetesek.

Előremenő (forward) szívelégtelenség fennállásakor a perctérfogatot és szöveti oxigenizációt javító szupportív kezelés az elsődleges teendő. Vazodilatátor kezelés és folyadékpótlás alkalmas az optimális preload elérésére, míg más esetekben átmeneti inotropiás kezelés vagy intra-aortikus ballon pulzáció (IABP) is szükséges.

### Balszív- (hátrafelé) elégtelenség (backward failure)

Oká változó fokú bal kamrai diszfunkció. Enyhe-középsúlyos esetekben csupán terheléses dyspnoe, míg súlyos betegekben a tüdőoedema jellemzi, mely típusosan száraz köhécseeléssel kezdődik és a legsúlyosabb esetekben habos, lilásan tingált bő köpetürítéssel jár. Ilyenkor jellegzetes a sápadt, nedves bőr, cyanoticus acrák, normális vagy akár emelkedett systolés vérnyomás. A tüdőmezők felett diffúz, apró hólyagú szörtyözörejek hallhatók, a mellkas röntgen pulmonalis nyomásemelkedés vagy tüdőoedema klasszikus képét mutatja.

A tünetek háttérben leggyakrabban heveny szívizom-infarctus vagy papillaris izom ischaemia; aorta- vagy mitralis billentyű elégtelenség, magas frekvenciájú kamrai vagy supraventricularis arrhythmia, esetleg a bal szívet érintő tumoros folyamat (leggyakrabban myxoma) áll.

A diagnózist a tompa szívhangok, telődési és/vagy pitvari galoppitmus, jellegzetesen elhúzódo és sokszor balra helyezett szívcsúcslökés, billentyűdiszfunkció vagy kamradyskinesis esetén systolés regurgitációs zöreje, a tüdő felett szörtyözörejek vagy éppen az asthma cardialéa karakterisztikus megnyúlt kilégzés és asthmaticus „húzás” támaszthatják alá.

A bal szív „hátrafelé elégtelenség” alapvető gyógyszerei a vazodilatátorok, emellett diuretikum és amennyiben szükséges, morfin adása. Néhány esetben a beteg intubációjára és pozitív nyomású lélegeztetésre vagy folyamatos pozitív nyomású lélegeztetésre (CPAP) is szükség lehet.

### Jobbszívfél-elégtelenség

A szindróma elsősorban tüdőbetegséghez, illetve a jobb szívfél funkciózavarához társul. Ilyen a krónikus, pulmonalis hypertoniával társuló tüdőbetegség heveny exacerbációja, pneumonia vagy masszív pulmonalis embolia; recidív pulmonalis emboliasis; heveny jobb kamrai infarctus; a tricuspidalis billentyű traumás vagy gyulladásos állapota; akut vagy szubakut pericarditis. Ritkábban krónikus balkamra-elégtelenség vezethet jobb szívfél „hátrafelé” elégtelenséghez, máskor régóta ismert congenitalis szívbetegség talaján alakul ki a jobbkamra-elégtelenség.

Nem kardiológiai okok is létrehozhatják; szubakut vagy krónikus nephritis, nephrosis szindróma vagy vazodilatív peptideket szekretáló tumor.

A tünetek típusosan fáradékonyságból, az alsó testfelel kialakuló oedemából, érzékeny és megnagyobbodott (feszülő) májból, pleuralis folyadékgyülem szindróma okozta nehézlégzésből és ritkábban szabad hasúri folyadékgyülemből állnak. Legsúlyosabb eseteiben májelégtelenség és oliguria lép fel, azaz renalis elégtelenség is kialakul. A diagnózist megerősíti az anamnézis, EKG-vizsgálat, a vérgáz-analitikai vizsgálat eredményei, D-dímer-pozitivitás, mellkasröntgen, illetve a típusos Doppler-echokardiográfiás lelet, és amennyiben szükséges, az angiográfia és spirál-CT. A jobb szív „backward failure” okozta folyadékterhelés kezelésében diuretikumok, spironolacton, ritkább esetekben rövid időtartamú, alacsony dózisu dopamin kezelés eredményes. Pulmonalis infekció, illetve bakteriális endocarditis eseteiben céltart antibiotikus kezelés, pulmonalis hypertonia eseteiben Ca-csatorna-blokkolók, NO-donor vegyületek vagy prosztaglandinok alkalmazhatók. Megfelelő indikációk alapján antikoaguláns kezelés, thrombolyticus kezelés vagy heveny pulmonalis embolia eseteiben thrombectomia elvégzése is szóba jön (1-3).

## A heveny szívelégtelenségre jellegzetes „circulus vitiosus”

A heveny szívelégtelenség meghatározó tényezője, hogy a szívizomzat nem képes a perifériás keringés számára minimálisan szükséges perctérfogat biztosítására. Amennyiben ez a „circulus vitiosus” egyszer aktiválódott és megfelelő gyógyszeres és/vagy eszközös kezelés a „hanyatló spirált” nem szakítja meg, a folyamat krónikus szívelégtelenséghez vagy az akut szakban halálhoz vezet.

Nyilvánvaló, hogy csak a patofiziológiai szempontból reverzibilis szívizom-diszfunkció alkalmas arra, hogy a megfelelő kezelés hatására a normális vagy közel élettani metabolikus állapot térjen vissza. Ilyen, gyakran előforduló reverzibilis állapot a szívizom-ischaemia, stunning és hibernáció.

A *szívizom-stunning* (mely elsősorban az intracelluláris Ca-metabolizmus zavara) elhúzódó ischaemia talaján alakul ki, és az állapot a szívizom-perfúzió rendeződése után még rövidebb ideig (néhány óra, nap) fennállhat. A súlyossága és fennállásának időtartama függ az azt kialakító ischaemiás károsodás súlyosságától és időtartamától.

A *szívizom-hibernáció* beszűkült coronariaátáramlás okozta szívizom-ischaemia, melyben a szívizom kontraktilis funkciója tartósan károsodik, azonban a szívizomsejtek élettani integritása még megtartott. A szívizom-átáramlás és oxigénellátás javításával a szívizom kontraktilis funkciója helyreállítható.

A szívizom-hibernáció és -stunning jelensége egyidejűleg is fennállhat. Egymástól azonban alapvetően különböznek, hiszen a *stunned*, azaz „kábulat szívizom” inotropiás tartaléka megtartott, inotropiás szer adására kontraktilitást mutat; míg a hibernált szívizom csak a coronaria-áramlás és oxigenizáció visszatéréseivel kerülhet élettani, összehúzódó képes, azaz kontraktilis állapotba. Közös sajátosságuk, hogy mindkét állapot reverzibilitása függ a szívizom-ischaemia időtartamától (jöllehet a hibernáció hónapokig, esetleg évekig is fennállhat), ezért az ischaemiás terület coronariaátáramlásának mielőbbi visszaállítása sürgető (4-6).

## A heveny szívelégtelenség diagnózisa

A heveny szívelégtelenség kóriméje tehát alapvetően a klinikai tüneteken és fizikális státuson nyugszik. Ezt támogatja az EKG-vizsgálat, mellkasröntgen, a biomarkerek és szükség szerint a Doppler echocardiographiás lelet. Obstruktív pulmonalis betegség (COPD) vagy nagymértékű elhízás a transthoracalis ehokardiográfiás vizsgálat technikai értékelésének gátja; ilyen esetekben transoesophagealis ehokardiográfiás vizsgálat (TEE) vagy coronaria-angiográfiás (invazív), vagy többszeletes coronaria-CT (neminvazív koronarográfia) a választandó diagnosztikus módszer. Amennyiben a heveny szívelégtelenség egyéb oka kizárható, coronaria szívbetegség a legvalószínűbb kóreredit, ezért ha a neminvazív tesztvizsgálatok közül bármelyik ischaemiás eredetre utal, invazív vagy neminvazív (coronaria-CT) vizsgálat elvégzése indokolt.

## A heveny szívelégtelenség kezelése

### Tüdőoedema

A heveny pulmonalis oedema kezelése a hemodinamikai katasztrófa azonnali rendezését igényli. Az etiológiai diagnózis felállítását követi a betegség kórereditét és

2. táblázat

A heveny szívelégtelenség sürgősségi kezelése	
Azonnali kezelés	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Oxigén és morfin</li> <li>▶ Normális és magas vérnyomás esetén: iv. nitroprussid vagy nitroglycerin a normális, vagy „alacsony normális” vérnyomás elérésére szóba jön vénás enalaprilát adása</li> <li>▶ A vérnyomás csökkentésére béta-blokkoló, vagy diltiazem</li> <li>▶ Ha a vérnyomás alacsony, vagy hypotonia áll fenn: Dopamin Dobutamin – csak akkor ha balkamra-diszfunkció áll fenn Intraaortikus ballonpumpa (szóba jön)</li> <li>▶ Intravénás kacs diuretikum adása</li> <li>▶ Gyors pitvarfibrilláció esetén: iv. digoxin, béta-blokkoló, vagy (ha balkamra-funkciózavar nem áll fenn) diltiazem. Elektromos kardioverzió gyakran indokolt.</li> <li>▶ Ha mellkasi fájdalom és szívizom ischaemia áll fenn: PCI és heveny coronaria syndromának megfelelő gyógyszeres kezelés</li> </ul>
A tünetek stabilizációját követően	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Iv. nitroglycerin vagy nitroprussid folytatása, orális vagy topikus nitrátra történő váltás</li> <li>▶ Béta-blokkoló, ha a balkamra-funkció kielégítő, ha a ritmus szapora, vagy a heveny MI igazolt</li> <li>▶ Ha a tensio magas, antihipertenzív kezelés</li> <li>▶ Alacsony EF (&lt; 35-40) ACE gátló iv. diuretikum folytatása vagy per os diuretikumra történő váltás</li> </ul>
Speciális állapotokban irányított (guided) kezelés	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Heveny ischaemia               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Iv. nitroglycerin</li> <li>▶ Iv. vagy orális béta-blokkoló</li> <li>▶ Aspirin</li> <li>▶ Heparin (nem frakcionált vagy LMWH)</li> <li>▶ IIb/IIIa thrombocytareceptor-gátló</li> </ul> </li> <li>▶ Heveny szívizom infarctus               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ PCI (vagy ritkán thrombolyticum)</li> <li>▶ Iv. nitroglycerin</li> <li>▶ Iv. vagy orális béta-blokkoló</li> <li>▶ Aspirin</li> <li>▶ Heparin</li> <li>▶ ACE-gátló</li> </ul> </li> </ul>
Volumen- vagy folyadék-túlterhelés	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Iv. diuretikum</li> <li>▶ Dialízis</li> <li>▶ Ultrafiltráció</li> </ul>
Valvularis szívbetegség	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Aorta és mitralis stenosisban, ha szükséges frekvenciacsökkentés</li> <li>▶ Aortaregurgitációban               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Diuretikum</li> <li>▶ Vérnyomáskontroll</li> <li>▶ Ha a balkamra-funkció megromlott: ACE gátló és digoxin</li> </ul> </li> <li>▶ Mitralis regurgitációban</li> <li>▶ Iv. nitroprussid vagy nitroglycerin ACE-gátló</li> <li>▶ A szívizom-ischaemia csökkentése</li> </ul>

hemodinamikai/metabolikus korrekcióját is magába foglaló definitív ellátás (2. táblázat).

Mint a 2. táblázatból is kiténik a balkamra-funkció meghatározása és a szívbillentyűk funkcionális állapotának tisztázása (echokardiográfia, CT) minél hamarabb elvégzendő. Hypertensio vagy normális vérnyomás esetében is intravénás nitroprussid vagy nitroglycerin adandó. Ez az esetek jelentős részében hatásos, és a tüdőoedema klinikai tünetei látványosan csökkennek, majd megszűnnek. Oxigén, morfin és diuretikum a kezelés állandó és alapvető elemei, néha azonban orális vagy iv. béta-receptor-blokkoló kezelés is szükséges. A béta-receptor-blokkoló kezelés nyilvánvalóan veszélyt is rejt, ha az alap vagy társbetegség obstruktív légúti betegség (COPD), vagy a bal kamra systolés funkció már jelentős mértékben megromlott. Ugyanakkor a hypertoniás és tachycardiás betegek számára a béta-receptor-blokkoló kezelés előnyt nyújt, mivel gyorsan csökkenti a szívizom oxigénigényét (6).

A kezelés elsődleges célja a beteg nehézlégzéses panaszainak mielőbbi csökkentése. Ezt a tüdőpangás mérséklésével és a hypoxaemia korrekciójával érhetjük el. Az ellátás első lépése az ágynyugalom biztosítása, a beteg ülő helyzetbe helyezése. Oxigénkezelést kezdünk (legtöbbször 100%-os oxigén, orrszondán, maszkon keresztül pozitív nyomással). Az intravénás katéter behelyezését követően megkezdjük a gyógyszeres kezelést, mely elsődlegesen a pulmonalis pangás megszüntetésére irányul. Ez kétféle módon érhető el: egyrészt a jobb kamrai telődés csökkentésével és a vénás érvolumen növelésével, másrészt a diuresis fokozásával. Az előbbi hatást a preload csökkentő nitrátok, míg az utóbbit a gyors hatású intravénás diuretikumok biztosítják. A preload csökkentésére a gyors segítséget ma is a nitroglycerin jelenti. Sublingualisan már az akut tüdőoedema első észlelésekor alkalmazható (0,4–0,6 mg dózisban, 5-10 percnként ismételve). Ha az artériás systolés vérnyomás >95–100 Hgmm, nitroglycerin infúzió adása javasolt (kezdő dózis 0,3–0,5 g/kg/perc). Akut tüdőoedemában a nitroglycerin mellett a másik bázis gyógyszer az intravénás furosemid, melyet a lehető legkorábban kell adni. Kezdő dózisa 20–80 mg, mely a kellő

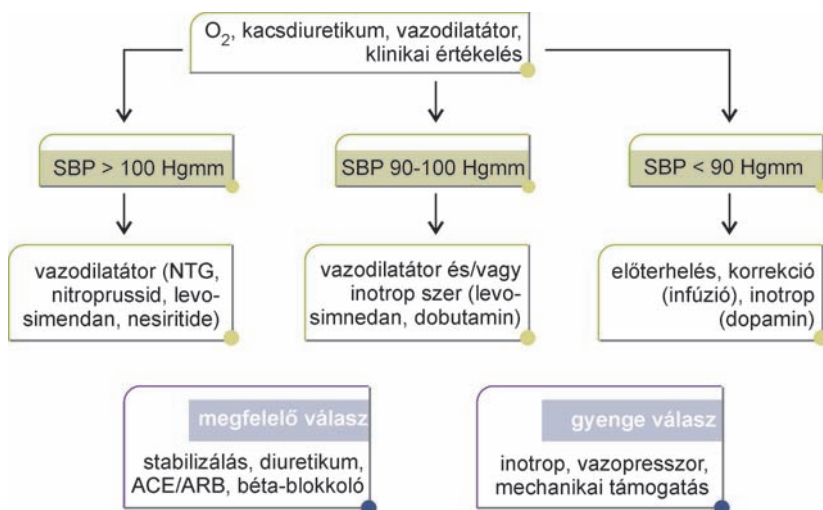
diuresis eléréséhez 200–400 mg-ig emelhető. A furosemid a diuretikus hatása mellett korai preload csökkentő hatással is bír, és ez hozzájárul a pulmonalis pangás mérsékléséhez.

Mivel heveny szívelégtelenségben a legfontosabb sejt-szinten létrejövő károsodás a szívizom Ca-anyagcsere és a relaxáció károsodása, a Ca-érzékenyítés útján ható levosimendan már a legújabb európai ajánlás (2008) is javasolja a heveny szívelégtelenség kezelésére (2. ábra).

A levosimendan kezelésre elsősorban a 100 Hgmm feletti vagy 90–100 Hgmm közötti systolés vérnyomású betegeknek ajánlják, akik inotrop támogatásra szorulnak. Ilyen esetekben az alkalmazott levosimendan dózis 0,1 µg/kg/perc, ami 0,2 µg/kg/perc dózissá növelhető vagy 0,05 µg/kg/perc-re csökkenthető. A keringés támogatására a korábbi bolus dózis helyett ballonpumpa alkalmazását javasolják (7-9).

Az akut cardiogen tüdőoedema kezelésében rutin gyógyszernek számít a morfin-szulfát, mely hozzájárul a tünetek csökkentéséhez. Morfin intravénás adása (3–5 mg) egyrészt vénatágító hatásánál fogva tovább csökkenti a preladot, másrészt kedvező anxiolitikus hatást biztosít. Fontos azonban, hogy krónikus légzési elégtelenségben vagy respiratorikus és metabolikus acidosis esetén a morfin adása fokozott óvatosságot igényel.

Ha a preloadcsökkentés és az intenzív vízhajtás mellett az afterload redukálása is szükséges (pl. akut billentyű-elégtelenség vagy hypertoniás krízis esetén), vagy ha az intravénás nitroglycerin kezeléssel nem sikerült kellő klinikai javulást elérni, intravénás nitroprussid-nátrium adása jön szóba (a kezdő dózis 0,1 g/kg/perc), melyet gondos vérnyomás-monitorozás mellett tovább emelhetünk a megfelelő klinikai és hemodinamikai státusz eléréséig. A korábban normotenzív betegekben a vérnyomás nitroprussid-nátrium kezelés mellett legfeljebb 85–90 Hgmm-ig csökkenthető, amennyiben ettől súlyosabb hypotonia és perifériás keringési elégtelenség lép fel, a kezelést dobutaminnal (kezdő adag 2–5 g/kg/perc, maximális adag 15 g/kg/perc) és/vagy dopaminnal (dózis >5 g/kg/perc) szükséges kiegészíteni. Ha a hypoxaemia az alkalmazott kezelés mellett nem rendeződik vagy respirációs acidosis



2. ábra

A szívelégtelenség gyógyszeres kezelése a beteg systolés vérnyomásának ismeretében (ESC irányelv, 2008)

alakul ki, intubálás és respirátor kezelés megkezdése javasolt. Súlyos, kezelésre refrakter tüdőoedema esetén, ha az alapbetegség korrekciója lehetséges, a definitív beavatkozásig intraaortikus ballonpumpa (IABP) alkalmazása indokolt.

A vérnyomáscsökkentés fontos, megfelelő körültekintéssel elvégzendő feladat. Az iv. kezeléshez orális antihipertenzív szerek alkalmazása, elsősorban angiotenzin-konvertáz enzim (ACE) inhibitor alkalmazása jön szóba. Amennyiben a balkamra-funkció megtartott (alapvetően diastolés szívelégtelenség), Ca-antagonista amlodipin vagy felodipin is alkalmazható.

Heveny szívizominfarctus és tüdőoedema eseteiben fontos, hogy non-transmurális vagy ST-elevációs (STEMI) szívizominfarctusról van szó. STEMI eseteiben az elzárt coronaria mielőbbi megnyitása (elsősorban katéterterápiás PCI, ami kombinálható GP IIb/IIIa gátló készítménnyel vagy kis dózisu trombolitikummal. Amennyiben ez a lehetőség 120 percen belül technikailag nem érhető el (Magyarországon ez maximálisan 2-5%), intravénás thrombolysis a választandó megoldás, annak tudatában, hogy ilyen esetekben a PCI 24-48 órán belül egy más centrumban elvégzendő. A hemodinamikai státus a gyógyszeres kezelés ellenére történő romlása IABP alkalmazását indokolja. Volumenterhelés, mint a heveny szívelégtelenség kiváltásának egyik legfontosabb faktora, agresszív diuretikus kezelést igényel; előrement veseelégtelenségben szenvedő betegek dialízisben vagy ultrafiltrációban kell, hogy részesüljenek.

Az átmeneti tüdőoedema esteiben keressük az anatómia szubsztrátumot (szubtotális coronariaocclusio) és gyors neminvaszív (coronaria-CT) vagy invazív (koronarográfia) elvégzése, ha a beteg általános állapota megengedi sürgősséggel indokolt. A nagyfelbontású dual source CT-berendezések ma már a sürgősségi betegellátó osztályokon, mint a kardiológiai betegellátást megszabó irány (sürgősségi triage) egyik alapvető eleme is használható, mivel neminvaszív, sugárterhelése relatív alacsony (1,5–7 mSV) és bizonyosan (97–100% valószínűséggel) kizárják a heveny szívelégtelenség coronaria eredetét.

Amennyiben a beteg klinikuma a szívizom-ischaemia fennállására utal a koronarográfia (neminvaszív, CT vagy invazív koronarográfia) az ilyen betegek első tesztségá-lata. Mindezek ismeretében ha szignifikáns coronaria-stenosis áll a heveny balszív-elégtelenség hátterében coronaria-revascularisatio (PCI, stentbeültetés vagy CABG) mindenképpen indokolt.

## A cardiogen shock kezelése

A cardiogen shock kezelésének döntő eleme, hogy az első észlelés során a beteg állapotának gyors klinikai megítélésével és a diagnosztikus vizsgálatok (lásd előbb) megkezdésével halaszthatatlanul el kell kezdeni a klinikai és hemodinamikai státus stabilizálását. Minél tovább késlekedünk a kezelés elkezdésével, annál kevesebb az esélyünk a beteg megmentésére. A cardiogen shockban szenvedő beteg ellátása során az első teendő az ágynyugalom biztosítása, a fájdalomcsillapítás (ha szükséges) és az oxigénkezelés megkezdése.

Ha a betegnek nincs tüdőoedemája, a lábak felpolcolása javítja az életfontos szervek perfúzióját. Az intravénás és artériás kanül behelyezése mellett – ha a beteg gyors volumenbevételre nem javul – a hemodinamikai paraméterek monitorozására arteria pulmonalis ballonkatéter (Swan-Ganz) is szükséges. Folyamatosan mérni kell a vizelet mennyiségét és az artériás vérgáz- és pH-értékeket. Ha a cardiogen shock ritmuszavar fennállásával hozható összefüggésbe, sürgős kardioverziót vagy pacemakerterápiát végzünk.

Ha a cardiogen shockos betegnél nyilvánvaló hypervolaemiára utaló jeleket nem észlelünk, akkor a kezelést gyors intravénás volumenbevittel kell kezdeni (500 ml fiziológias sóoldat bólusban, majd ezt követően 50 ml/óra infúzióban). Ha hypervolaemia áll fenn vagy az adekvát intravénás folyadékterápia hatására a beteg állapota nem javul, vazopresszor, ill. inotrop terápiát alkalmazunk. Súlyos hypotensio esetén (systolés vérnyomás  $\leq 70$  Hgmm) közepes dózisu (4–5 g/kg/perc) dopamin adása javasolt, melyet szükség szerint 15 g/kg/perc dózsig emelhetünk. Ha az emelt dózisu dopaminkezelés mellett sem sikerül a vérnyomást stabilizálni, akkor az intraaortikus ballonpumpa kezelés mérlegelendő, ill. ennek hiányában emelkedő dózisu noradrenalin infúzió javasolt (az elérendő systolés vérnyomás célérték legalább 80 Hgmm). Ha a megfelelő folyadékterápiát követően a beteg kevésbé hypotoniás, akkor kis dózisu dobutamin (2–3 g/kg/perc) vagy dopamin (2–5 g/kg/perc) adása javasolt. Intraaortikus ballonpumpa (IABP) alkalmazása cardiogen shockban akkor jön szóba, ha a shock megfelelő kezelésre terápia-refraktor olyan betegknél, akiknél a shockot kiváltó betegség potenciálisan reverzibilis és definitív terápia lehetséges. Akut ischaemiás szívizom-károsodáshoz – infarctushoz társuló cardiogen shockban sürgős coronariarevaszkularizáció javasolt, – ha ez hozzáférhető (10, 11). Trombolitikus kezelést (melynek az eredményei a revaszkularizációtól rosszabbak) csak akkor alkalmazunk, ha koronarográfias és revaszkularizációs lehetőség nem áll rendelkezésre.

## Krónikus szívelégtelenség heveny dekompenzációjának kezelése

A krónikus szívelégtelenség heveny súlyosbodása esetén a terápia célja – hasonlóan az előzőkhöz – a beteg tüneteinek csökkentése, a klinikai és hemodinamikai státus stabilizálása és ezzel egyidejűleg az akut dekompenzációt kiváltó tényezők felderítése, kezelése. Egyidejűleg tisztázni kell (ha ez korábban nem történt meg), hogy fennáll-e szívelégtelenség hátterében korrigálható alapbetegség, és amennyiben igen, ennek megoldását sürgősen el kell végezni.

A gyógyszeres kezelés az aktuális klinikai és hemodinamikai státustól függ. Az ilyen betegknél rendszerint hypervolaemia, emelkedett kamrai töltőnyomások és csökkent perctérfogat észlelhető. Ha a beteg vérnyomása elfogadható, akkor a kezelést célszerű nitroprussidnátriummal kezdeni, ami növeli a verővolument és csökkenti az ilyenkor gyakran fennálló billentyűelégtelenség (mitralis és/vagy aortainsufficiencia) mértékét. Ha a nitro-

prussid kezelésre a perctérfogat nem emelkedik a kívánatos mértékben, akkor a kezelést dobutamin vagy, ha a beteg systolés vérnyomása nagyobb mint 100 Hgmm, levosimendan adásával egészíthetjük ki (lásd 2. ábra), és az így biztosított pozitív inotrop és értágító hatás már megfelelő perctérfogat-emelkedést eredményezhet. Ha a nitroprussid kezelésre a perctérfogat emelkedik, de a bal kamrai töltőnyomás magas, akkor nitroglycerin hozzáadásával további preload csökkenést lehet elérni. A kezelést a volumenstátustól függően megfelelő dózissal intravénás furosemiddel egészítjük ki. Oliguria esetén kedvező lehet a kis dózissal dopamin alkalmazása (lásd előbb).

A súlyosan dekompenzált beteg gyógyszeres kezelését individuálisan a hemodinamikai paraméterek folyamatos monitorozásával szükséges végezni. Ha a beteg klinikailag és hemodinamikailag stabilizálható és a szívelégtelenség háttérben korrigálható alapbetegség áll fenn, akkor ennek a megoldását (revaszkularizáció, billentyűműtét) el kell végezni. Ha definitív kezelésre nincs lehetőség, akkor ki kell alakítani a beteg hosszú távú optimális gyógyszeres kezelését (ACE-gátló, béta-blokkoló, diuretikum, digitális).

## Különböző etiológiájú heveny szívelégtelenség-formák kezelése (speciális megfontolások)

### Akut szívizominfarctus

Az akut myocardialis infarctusok kb. 10%-a jár cardiogen shockkal. A patológiai vizsgálatok szerint a cardiogen shock állapotok döntő része (80%-a) háromér-betegséggel járó nagy kiterjedésű (a balkamra izomtömegének legalább 40%-át érintő) nekrosis következménye. A maradék 20%-ban a cardiogen shock háttérben az infarctus mechanikus komplikációi (inhúruptura, septumruptura, szabadfali ruptura) vagy arrhythmia állnak. Az akut myocardialis infarctust elszenvedett cardiogen shockos beteg EKG-ja legtöbbször kiterjedt anterior nekrosis képét mutatja, a korai echokardiográfiai vizsgálat elülső fali hypokinesist jelez és a beteg hemodinamikai paraméterei a shockra jellemző értékeket mutatják. Típusos esetben az akut szakot követő 1-2 napon belül alakul ki a cardiogen shock. A mortalitása a trombolitikus kezelés mellett is 70% felett volt és ezt a magas a halálozási rátát csak a korai sürgős coronaria revaszkularizációval (PCI, CABG) lehetett 50%- körüli értékre csökkenteni. A korai sürgős PCI főleg az olyan betegeknél kedvező, akik 65 év alattiak, korábbi myocardialis infarctusuk nem volt, coronaria betegségük nem kiterjedt és kábult (stunned) myocardiumuk van. A beavatkozás annál sikeresebb, minél korábban végzik el. Ha a PCI eredménytelen vagy a betegnek főtörzs stenosisa, vagy súlyos háromér-betegsége van, a sürgősségi coronariabypass műtét is javíthatja a túlélést, ha azt 4 órán belül elvégzik. A myocardialis infarctushoz társuló cardiogen shock általános ellátása és a hemodinamikai paraméterek szerinti gyógyszeres kezelése nem tér el az előzőekben leírtaktól.

### Jobb kamrai infarctus

A jobb kamrai infarctus legtöbbször posteroinferior akut myocardialis infarctushoz társul. A jellegzetes klinikai kép, valamint az EKG és echokardiográfiai vizsgálat alapján a diagnózis egyértelmű. A jobb kamrai infarctusok kb. 5–10%-a szövődik cardiogen shockkal, ilyenkor koronarográfiával legtöbbször a jobb koszorúér proximalis elzáródását lehet igazolni. Mivel a jobb kamrai infarctus preload-dependens állapot és az optimális jobbkamrafunkcióhoz magas töltőnyomás szükséges, a kezelés döntő eleme a folyadékpótlás. A folyadékkezelés a klinikai állapot folyamatos ellenőrzése mellett kell, hogy történjen (szisztémás vérnyomás, perifériás perfúzió, percdiuresis, kamrai galopphangok, tüdőauszkultáció), azonban az optimális folyadékterápia meghatározásához legtöbbször arteria pulmonalis ballonkatéter behelyezése is szükséges. Fontos hangsúlyozni, hogy jobb kamrai infarctusban tartózkodni kell a preloadcsökkentő nitrátok és diuretikumok alkalmazásától. Amennyiben az adekvát folyadékkezelés nem vezet eredményre és a perctérfogat számottevően nem emelkedik, hemodinamikai monitorozás mellett inotrop kezelést (elsősorban dobutamin) alkalmazunk (a dopamin emelheti a pulmonalis vaszkuláris rezisztenciát és a jobb kamrai afterloadot). Ha a jobb kamrai infarctushoz számottevő balkamra-diszfunkció is társul, akkor a kezelést artériás vazodilatátorral (nitroprussid-nátrium) kell kiegészíteni. Súlyos balkamra-diszfunkció esetén intraaortikus ballonpumpa alkalmazása is szükséges. A jobb kamrai infarctus prognózisa – ha jelentős bal kamrai diszfunkció nem áll fenn – általában jó, az állapot 48-72 órán belül stabilizálódhat. Cardiogen shock társulása esetén azonban legtöbbször a trombolitikus kezelés, a primer PCI vagy súlyos háromér-betegek esetében a coronaria-bypass műtét hozhat végleges javulást (12).

### Heveny mitralis insufficiencia

Az akut mitralis regurgitáció létrejöhet a billentyűapparátus primer elváltozása (pl. endocarditis okozta billentyűszakadás, spontán inhúruptura, ischaemia okozta papillaris izomruptura) vagy a mitralis annulus jelentős dilatációja következtében (akut balkamra-tágulat). A myocardialis infarctus kb. 1%-a szövődik papillaris izomrupturával. A tünetek tipikusan az infarctus 2-5. napján kezdődnek, de kialakulhatnak már az első 24 órán belül. Kis kiterjedésű infarctushoz is társulhatnak; a betegek felénél csak egyér-betegség mutatható ki (rendszerint a jobb-coronaria-occlusio). Az inhúruptura diagnózisa a súlyos klinikai kép, a hangos regurgitációs zöreje, a tüdőpangás klinikai és radiológiai jelei, valamint az echokardiográfiaival észlelt jelentős mitralis regurgitáció alapján egyértelműen felállítható (13, 14). Tekintettel a sebészi korrekció nélküli magas mortalitásra (> 90%), az inhúruptura egyedüli kezelése a gyors billentyűműtét (mitralis billentyű plasztika vagy műbillentyű-beültetés). A szívkatéteres vizsgálat alatt, illetve a szívűtétig a regurgitációs volumen csökkentésére a megfelelő perctérfogat és coronaria-perfúzió biztosítására intraaortikus ballonpumpa alkalma-



zása és folyamatos nitroprussid infúzió adása (0,3–10 g/kg/perc) szükséges. Kiegészítő kezelésként dobutamin (5–20 g/kg/perc) kedvező lehet. Az akut mitralis regurgitáció műtéti mortalitása magas (>20%).

### **Az interventricularis septum rupturája**

Heveny kamrai septum ruptura (VSD) a myocardialis infarctus kb. 0,5–2,0%-ában fordul elő (általában az infarctus 3–5. napján, azonban az első 24 óra és a 2. hét között bármikor létrejöhet). A jelentős bal-jobb shunt jobb kamrai volumenterheléshez, kisvérköri percvolumen-növekedéshez vezet, ez bal pitvari és bal kamrai volumenterhelést okoz, ennek következtében további perctérfogatcsökkenés jön létre. A súlyos klinikai állapot, a fizikális vizsgálat és a Doppler-echokardiográfias lelet a diagnózist megerősíti. A kór állapot műtét nélkül csaknem mindig fatális kimenetelű. A katéterezés ideje alatt és a gyors műtéti beavatkozásig intraaortikus ballonpumpa és értágító kezelés, valamint a hemodinamikai státustól függően inotrop támogatás szükséges. Akut bal-jobb shunt állapot [sokszor akut VSD-ként (kamrai septum defektusként) írják le] nitroprussid kezelése során előfordulhat, hogy a pulmonalis vaszkuláris rezisztencia nagyobb mértékben csökken, mint a szisztémás ellenállás és ennek következtében a bal-jobb shuntvolumen fokozódhat. Ilyen esetekben a nitroprussid helyett kedvezőbb hydralazin adása. A műtét során a VSD zárása mellett rendszerint coronariabypass graft felhelyezésére, aneurysmarezekcióra és mitralis billentyű beültetésre (posterior septum rupturája esetén) is szükség van (15).

### **Bal kamrai szabad fali ruptura**

Az akut szívinfarctusok kb. 3%-ában fordul elő. Leggyakrabban az első héten belül (kb. 1/3-a az első 24 órán belül) halálhoz vezet, és a kórházi infarctus mortalitás kb. 10–20%-áért felelős. Időskorú hypertoniás betegekben, illetve olyan első infarctusban szenvedőknél, akiknél korábban igazolt koszorúér-betegség nem volt (kollaterálisok hiánya), gyakrabban fordul elő. A szabad fali ruptura sokszor előzetes tünetek nélkül, a szívizom ép és elhalt myocardium határzónájában alakul ki. Első tünet lehet a szívtamponád és/vagy az elektromechanikai disszociáció, azaz a hirtelen szívhálál (16). Ha lehetőségünk van gyors szívsebészeit intervenciójára, a thoracotomia és a pericardiocentesis követő sebészi kezelés (leggyakrabban pillanatragasztóval rögzített teflonfolt felhelyezése) lehet a legvalószínűbb esély a beteg megmentésére. A halálozási ráta azonban sebészi kezeléssel is magas. Az infarctus korai szakában alkalmazott béta-blokkoló és/vagy trombolitikum a szabad fali ruptura előfordulását igazoltan csökkent (ugyanakkor a késő trombolízis a rizikót növeli).

Újabbban gyakran látjuk, hogy az infarctuson átesett vagy elambulált infarctusos beteg heveny szívelégtelenséggel, nehezen kompenzálható állapotban kerül felvételre és az echokardiográfias vizsgálat, CT és koronarográfia a pericardiumhoz letapadt (szervült) bal kamra szabad fali

rupturát igazol. Ideális esetben a heveny szívizom-infarctus lazaizálását követően, hat hét múlva vagy sürgető hemodinamikai helyzetben azonnal műtéti megoldás a választandó kezelés.

### **Kritikus aortastenosis és heveny aortainsufficiencia**

Kritikus aortastenosis esetén a sürgős billentyűműtéti a vérnyomás fenntartására intravénás vazopresszor terápiát és intraaortikus ballonpumpát alkalmazunk. Billentyűműtét lehetőségének hiányában sürgős perkután ballon valvuloplastika is végezhető, azonban legtöbbször a végleges megoldást ilyenkor is egy későbbi műtét jelenti. Akut aortainsufficiencia leggyakrabban infektív endocarditis, aortadisszekció vagy trauma esetén fordul elő. A sürgős műtéti megoldás a regurgitációs volumen és az afterload csökkentésére, valamint a percvolumen fenntartására nitroprussid kezelést kell alkalmazni (0,3–10 g/kg/perc). Intraaortikus ballonpumpa akut aortaregurgitációban kontraindikált.

### **Pericardialis tamponád**

A pericardialis tamponád leggyakrabban akut pericarditis következtében jön létre (főbb etiológiai tényezők: neoplasma, vírusinfekció, posztoperatív, mellkasi trauma, uraemia). A pericardialis folyadékgyülem következtében megnövekedett intrapericardialis nyomás első sorban a jobb kamrát komprimálja, emiatt csökken a diastolés töltővolumen és a stroke-volumen. Pericardialis tamponádban a perctérfogat az ezt kompenzáló tachycardia miatt hosszabb ideig normális maradhat. A klinikai tünetek jellegzetesek: emelkedett jugularis vénás nyomás, tachycardia, halk szívhangok, tachypnoe, pulzus paradoxus, nyugtalanság, zavartság. A vérnyomás és a peridiuresis hosszabb ideig normális lehet. Ha hypotensio alakul ki (systolés nyomás <100 Hgmm), akkor ez a cardialis revezerv kimerülését jelenti és sürgős beavatkozást tesz szükségessé. A diagnózist az echokardiográfias vizsgálat megerősíti; észleljük a jelentős mennyiségű pericardialis folyadékot, mely a diastolében komprimálja a vena cava inferiort, a jobb pitvart és a jobb kamrát. Ha hemodinamikai vizsgálatra van lehetőségünk, akkor a nyomások kiegyenlítését találjuk (jobb pitvari középnyomás, jobb kamrai végdiastolés nyomás, PCW, bal kamrai végdiastolés nyomás). EKG-val gyakran low voltage vagy alternáló QRS komplexusok észlelhetők (16). A pericardialis tamponád kezelése a sürgős pericardiocentesis vagy fenesztrációs műtét, melynek elvégzéséig a beteg vérnyomásának fenntartására gyors intravénás folyadékterápia, inotrop és vazopresszor kezelés szükséges.

Heveny szíve légtelenséget okozó potenciálisan reverzibilis eltérésekhez tartoznak még az akut mübillentyű diszfunkció, a tüdőembolia és a ritmuszavarok. Ezek kezelésének kérdései meghaladják a jelen dolgozat terjedelmét.

## Hemodinamikai monitorozás heveny szívelégtelenségben

A hemodinamikai paraméterek az aktuális hemodinamikai helyzetnek megfelelő optimális kezelés biztosításának alapfeltételei. Az intraartériás kanül és az arteria pulmonalis ballonkatéter behelyezése lehetővé teszi a direkt artériás vérnyomás-monitorozást és a legfontosabb hemodinamikai paraméterek (perctérfogat-index, PCW, jobb pitvari és arteria pulmonalis nyomás, szisztémás vaszkuláris rezisztencia) mérését, valamint az artériás vér-gáz és pH-értékek és a kevert vénás oxigénszaturáció folyamatos meghatározását a megfelelő terápia megválasztásához. A kezdeti terápiára jól reagáló akut cardiogen tüdőödem és cardiogen shock kivételével a legtöbb heveny szívelégtelenség formában, valamint azokban az esetekben, amikor a heveny szívelégtelenség eredete bizonytalan (diagnosztikus eszközként) arteria pulmonalis ballonkatéter behelyezése és hemodinamikai monitorozás szükséges.

## A keringés mechanikus támogatása heveny szívelégtelenségben

Súlyos heveny szívelégtelenségben a gyógyszeres kezelés mellett a keringést támogató mechanikus eszközök alkalmazására is szükség lehet, ha a keringési elégtelenséget sebészileg korrigálható károsodás okozza, és a beavatkozás várhatóan rövid időn belül megtörténik. Ma a keringéstámogató eszközök számos formáját alkalmazzák súlyos szívelégtelenségben, melyek vagy a szívhez csatlakozva vagy a szívbe helyezve segítik a kamrák működését. A leggyakrabban alkalmazott eszköz az intraaortikus ballonpumpa (IABP), mely néhány napos (ritkán hetes) idő-

tartamra biztosíthatja a keringéstámogatást. Ez az eszköz azáltal csökkenti a szív terhelését, hogy systolében a ballon leenged és csökkenti a bal kamrai utóterhelést (afterloadot), diastolében pedig felfújódik, növeli a diastolés nyomást és javítja a coronariakeringést. Mindezek következtében nő a perctérfogat, csökken a myocardium oxigénigénye és a szívizom-ischaemia mértéke. Az IABP alkalmazása javasolt minden olyan cardiogen shockban, tüdőödemében vagy más heveny szívelégtelenségben, amelyben a megfelelő folyadékbevitel és gyógyszeres kezelés mellett a beteg klinikai és hemodinamikai állapota nem javul, a szívelégtelenség potenciálisan reverzibilis és a definitív terápia (revaszkularizáció, szívműtét, transzplantáció) szóba jön. Különösen akut *myocardialis* infarctusban fellépő cardiogen shock, refrakter ischaemia vagy az infarctus mechanikus komplikációinak (inhúrruptura, septumruptura, szabad fali ruptura) jelentkezése esetén hatásos, és segít átvészelni a műtéthez vezető időszakot. A ballonpumpa használata kontindikált akut vagy jelentős aortainsufficienciában, mert ilyenkor a regurgitáció mértéke növekszik éppúgy, mint thoracalis vagy deszcendáló aortaaneurysmában, aortadissectióban és súlyos perifériás érbetegségben. További ellenjavallatot képez, ha a betegnek irreverzibilis alapbetegése van vagy súlyos thrombocytopenia miatt vérzékeny.

További lehetőséget jelentenek a keringés mechanikus támogatására az ún. kamratámogató készülékek (VAD – ventricular assist devices), amelyek már egy évnél tovább is képesek a kamra működését segíteni. Ezek az eszközök a vért a pitvarból vagy kamrából elvonva egyenesen a pulmonalis vagy szisztémás keringésbe juttatják attól függetlenül, hogy a jobb vagy a bal kamra működését támogatják. Jelenleg intenzív fejlesztés folyik a minél kisebb és teljesen implantálható mechanikus keringést támogató eszközök (műszív) kialakítására (17, 18).

### Irodalom

1. ESC guideline for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. 2008 *Eur Heart J* 29: 2388-2442.
2. Préda I, Czuriga I, Édes I, Rudas L: Heveny Szívelégtelenség. A Kardiológiai Szakmai Kollégium Irányelve. Kardiológiai Útmutató, Medition Kiadó 2010.
3. Braunwald Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7th Edition, DP Zipes, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, Elsevier, Saunders, 2005.
4. Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ: Correlative classification of clinical and haemo-dynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1977; 39:137-145.
5. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102:203-10.
6. McMurray J, Petrie M, Swedberg K et al: Heart Failure, in: Cardiovascular Medicine Camm AJ, Lüscher TF, Serruys P (eds) Oxford University Press 2009, pp:835-892.
7. Mebaaza A et al: Levosimendan vs. Dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:304-11.
8. Cleland JG et al: Levosimendan: first in a new class of inodilator for acute and chronic severe heart failure- Expeert Rev Cardiovas ther 2004; 2:9-19.
9. Édes I: Új terápiás fegyver az akut szívelégtelenség kezelésében. XV. Debreceni Kardiológiai Napok 2010; 138-141.
10. Hochmann JS, Sleeper LA, Webb JG et al: Early revascularisation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:625-634.
11. Lemos P, Cummins P, Lee CH et al: Usefulness of percutaneous left ventricular assistance to support high-risk percutaneous interventions. *Am J Cardiol* 2003; 91:479-485.
12. Jacobs AK, Leopold JA, Bates E et al: Cardiogenic shock caused by right ventricular infarction. A report from the SHOCK Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003, 41:1273-79.
13. Birnbaum Y, Chamoun AJ, Conti VR et al: Mitral regurgitation following acute myocardial infarction. *Coron Ard Disease* 2002; 13:337-41.
14. Dias B, Graba J, Siu S et al: Papillary muscle rupture complicating an acute myocardial infarction. *Can J Cardiol* 2001; 17:722-26.

15. Birnbaum Y, Fischbein MC, Blanche C et al: Ventricular septal free wall rupture after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002, 347:1426-31.
16. Reynen K, Strasser RH: Image sin clinical medicine. Impeending rupture of myocardial wall. *N Engl J Med* 2003, 348:e3.
17. Priori SC, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death, *European Society of Cardiology. Europace* 2002; 4:3-18.
18. Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Böttiger BW, Smith G. *European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support. Resuscitation* 2005; 67 (Suppl.1):39-86.

BIOMEDICA HUNGÁRIA KFT.

H-1122 Budapest Krisztina krt.15

Tel/Fax: +36 1 3563 042

- The pioneer in pediatric ventricular assistance
- For all age groups from newborns to teenagers
- Most implanted system worldwide

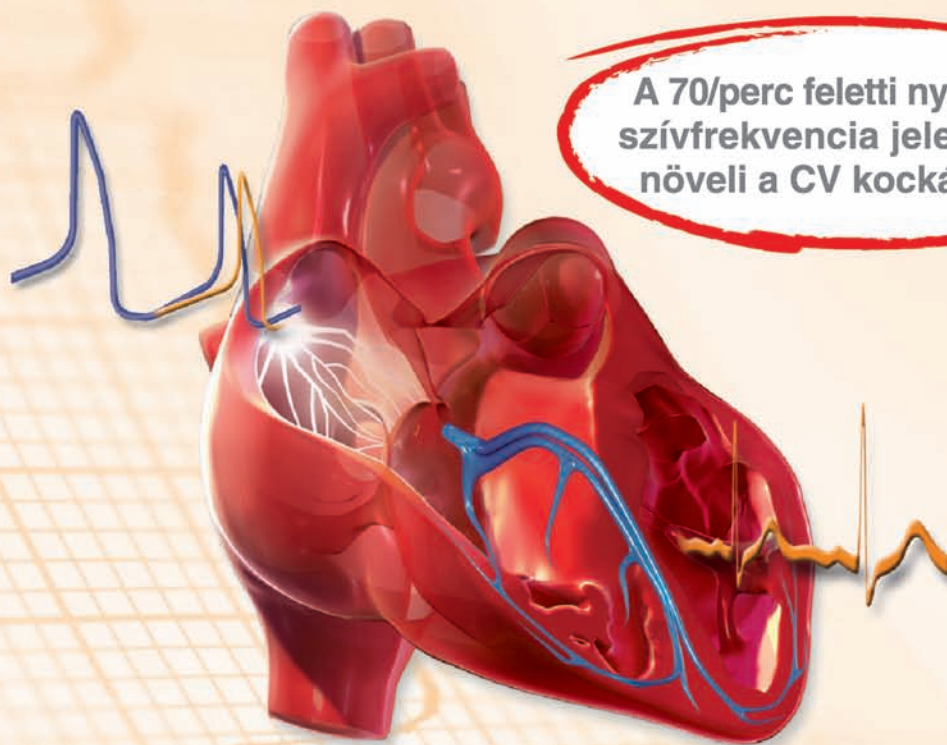


EXCOR® Pediatric





# Adjon több időt a szívének!



A 70/perc feletti nyugalmi  
szívfrekvencia jelentősen  
növeli a CV kockázatot<sup>1</sup>

## Procoralan® 7,5mg

ivabradine

Az első szelektív és specifikus I<sub>f</sub>-gátló

- ▶ Kizárólag a szívfrekvenciát csökkenti<sup>2</sup>
- ▶ Hatékonyan előzi meg a szívizom ischaemia kialakulását<sup>2</sup>
- ▶ Nincs negatív inotróp hatása és megőrzi a koronáriák dilatációs képességét<sup>2</sup>

**Procoralan 5 mg filmtabletta 56X** (EU/1/05/316/003) **Procoralan 7,5 mg filmtabletta 56X** (EU/1/05/316/010) **ATC-kód:** C01EB17. Krónikus, stabil angina pectoris tüneti kezelése koszorúér-betegségben szenvedő betegeknél, normális szinuszritmus fennállása esetén. Az ivabradin javallt: olyan betegek számára, akiknél a béta-blokkolók alkalmazása ellenjavallt vagy nem tolerálják azt; vagy béta-blokkolókkal kombinációban olyan betegeknél, akik optimális béta-blokkoló adaggal nem tünetmentesíthetők, és akiknek a szívfrekvenciája > 60/perc. **Ellenjavallatok:** az ivabradinnal vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. 60/perc alatti nyugalmi szívfrekvencia a kezelés előtt. Kardiogén sokk. Akut myocardialis infarctus. Súlyos hipotenzio (<90/50 Hgmm). Súlyos májelégtelenség. Súlyos májelégtelenség. Sick sinus szindróma. Sinoatrialis blokk. NYHA III-IV stádiumú szívelégtelenség. Pacemaker-függőség. Instabil angina pectoris. Harmadfokú AV-blokk. **Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók:** *ellenjavallt:* A citokróm P450 3A4-rendszer erős gátlószereivel való kombináció, mint az azol típusú gombaellenes szerek, makrolid antibiotikumok, HIV-proteáz-inhibitorok és nefazodon. **Terhesség és szoptatás:** Nincs elegendő adat az ivabradin terhesség alatti alkalmazására vonatkozóan. Az állatkísérleti adatok szerint az ivabradin kiválasztódik az anyatejbe, ezért alkalmazása szoptatás idején ellenjavallt. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** *Nagyon gyakori* (≥ 1/10): Fényfényérzékenységi jelenségek (fotoféniák). *Gyakori* (≥ 1/100; <1/10): Homályos látás. Bradycardia. Elsőfokú AV-blokk. Kamrai extrasystolék. Fejfájás. Szédülés. **Túladagolás:** A túladagolás súlyos és tartós bradycardia kialakulásához vezethet. **Felhasználhatósági időtartam:** 3 év. A gyógyszerkészítmény különleges tárolást nem igényel. **Kiadhatóság:** II. csoport. (J). **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Les Laboratoires Servier. Procoralan 5 mg filmtabletta, Procoralan 7,5 mg filmtabletta: közfinanszírozás alapjával elfogadott ár: 13 918 Ft. Az Eü 70% (21) alapján rendeléskor a támogatás összege: 9 743 Ft, a térítési díj: 4 175 Ft. A 0% normatív támogatási jogcímen rendelés esetén a térítési díj: 13 918 Ft. Az esetleges árváltozásokról tájékoztató a [www.oep.hu](http://www.oep.hu)-n. Rövid alkalmazási előírás. Az alkalmazási előírás azonosítója SmPC-PIL II-010 es IB014; 2010.01.21. A készítmény alkalmazása előtt kérjük, tanulmányozza a teljes alkalmazási előírást!

Az anyag lezárásának időpontja: 2010. február 15. Ez az információk anyag orvosok részére készült. 1. Fox K et al. *Lancet* 2008;372:817-21 2. Tardif JC *Drugs of Today* 2008, 44(3): 171-181



# MADIT-CRT



**Clinical evidence  
that early CRT intervention  
slows heart failure.**

## MADIT-CRT

(Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy)

MADIT-CRT provides clinical evidence that early intervention with CRT-D therapy reduces the relative risk of all-cause mortality or first heart failure event by 34% when compared to ICD therapy, significantly slowing the progression of the disease ( $p = 0.001$ ).



**Boston  
Scientific**

*Delivering what's next.™*

## A szívelégtelenség nem gyógyszeres kezelésének lehetőségei – beültethető eszközök

Non-pharmacological treatment options of heart failure – implantable devices

**ÖSSZEFOGLALÁS** A szívelégtelenség gyógyszeres kezelésében elért eredmények ellenére e betegek mortalitása továbbra is magas. Implantálható eszközökkel a szívelégtelenség egyes szövődményei megelőzhetők, egyes esetekben maga a patomechanizmus is befolyásolható. A malignus tachyarrhythmia által okozott hirtelen szívhalál megelőzésében az implantálható kardioverter-defibrillátor kiemelkedő hatékonyságú. A reszinkronizációs kezelés az intraventricularis vezetési zavar korrekciójával a hemodinamikai funkciót befolyásolja kedvezően. Az implantálható készülékek hatása az optimális gyógyszeres kezeléshez képest additív. Egyes esetekben, mint a krónikus jobb kamrai stimuláció hagyományos pacemaker-kezelés során, az eszközös kezelés káros hatásai is felismerésre kerültek.

Az újabb klinikai vizsgálatok eredményei az eszközös szívelégtelenség-terápia indikációinak bővüléséhez vezetnek, az implantációk számának további növekedése várható.

**KULCSSZAVAK** szívelégtelenség, szívritmus-szabályozó készülék, reszinkronizációs kezelés, implantálható kardioverter-defibrillátor

**SUMMARY** The mortality of patients with congestive heart failure is high despite advances in medical therapy. Implantable devices can prevent some of the complications of heart failure, in selected cases even the pathomechanism can be altered. Implantable cardioverter-defibrillators are remarkably efficient in the prevention of sudden cardiac death caused by malignant tachyarrhythmias. Cardiac resynchronization therapy beneficially affects the hemodynamics by correcting the intraventricular conduction disorder. The effects of the implantable devices are additive to the optimal medical therapy. In some cases, such as chronic right ventricular stimulation during conventional pacemaker therapy, the harmful effects have been recognized.

The results of the new clinical studies lead to the expansion of indications of device-based heart failure therapy, a rise in the number of implantations can be expected.

**KEY WORDS** heart failure, pacemaker, resynchronization therapy, implantable cardioverter-defibrillator

Merkely Béla  
Róka Attila

Semmelweis Egyetem  
Kardiológiai Központ

### LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Merkely Béla  
Semmelweis Egyetem  
Kardiológiai Központ,  
1022 Budapest  
Városmajor utca 68.

E-mail:

merkely.bela@kardio.sote.hu

### Rövidítések

AAI	pitvari demand pacemaker
AMI	akut myocardialis infarctus
ARVD/C	arrhythmogen jobb kamrai dysplasia/cardiomyopathia
ATP	anti-tachycardia stimuláció
AV	atrioventricularis, pitvar-kamrai
ACE	angiotenzin-konvertáz enzim
CRT	reszinkronizációs kezelés
CRT-D	reszinkronizációs kezelés biventricularis defibrillátorral
CRT-P	reszinkronizációs kezelés biventricularis pacemakerrel
DCM	dilatatív cardiomyopathia
DDD	pitvar-kamrai kétüregű pacemaker
DDDR	pitvar-kamrai frekvenciaválaszos kétüregű pacemaker
DFT	defibrillációs küszöb
EF	ejekciós frakció
HSZH	hirtelen szívhalál
ICD	implantálható kardioverter-defibrillátor
LQTS	hosszú QT szindróma
LVAD	left ventricular assist device, bal kamrai keringéstámogató eszköz
LVOTT	bal kamra kiáramlási pálya tachycardia

NSVT	nem tartós kamrai tachycardia
NYHA	szívelégtelenség New York Heart Association funkcionális stádiuma
PM	pacemaker, szívritmus-szabályozó készülék
RVOTT	jobb kamra kiáramlási pálya tachycardia
VF	kamrafibrilláció
VT	kamrai tachycardia
VVI	kamrai demand pacemaker
WPW	Wolf-Parkinson-White szindróma

### Bevezetés

A szívelégtelenség kialakulása során a pumpafunkció csökkenése mellett a szív elektromos funkciója is zavart szenvedhet az ingerképző és ingerületvezető rendszer érintettsége révén. A következmények a kóros hemodinamikai paramétereket tovább súlyosbíthatják. Szívelégtelenségben mind a brady-, mind a tachyarrhythmiai inci-

denciája magasabb (blokkok, pitvarfibrilláció, kamrai ritmuszavarok), melyek egyrészt csökkenthetik a perctérfigot, növelhetik a szívizomzat energiaigényét, továbbá jelentősen fokozhatják a szívritmuszavarok miatt bekövetkező hirtelen szívhalál (HSZH) kockázatát.

A szívelégtelenség gyógyszeres kezelése csökkentheti a hirtelen halál kockázatát (béta-blokkolók, ACE-gátlók stb.), azonban jelentős rizikó marad fenn optimális kezelés mellett is. Beültethető eszközök (ICD, implantálható kardioverter-defibrillátor) a gyógyszeres kezeléshez képest további védelmet biztosítanak. Bradyarrhythmia vagy vezetési zavarok esetén hatékony gyógyszeres kezelés egyelőre nem áll rendelkezésre, itt elsődleges szerepe van a pacemaker- és reszinkronizációs kezelésnek.

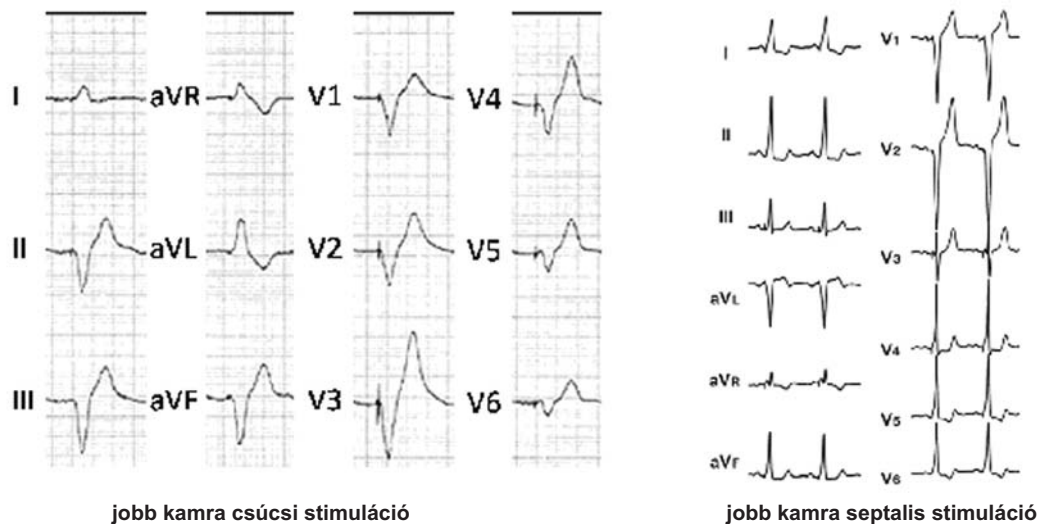
Kevésbé tisztázott, hogy egyes betegeknek az elektromos rendellenességek milyen mértékben járulnak hozzá a szívelégtelenség tünetegyüttesének kialakulásához, illetve mekkora szerepet játszanak a prognózis meghatározásában. Egyes esetekben az intraventricularis vezetési zavar megszüntetése akár a strukturális változások csaknem teljes remodelációjához vezethet (szuper-responderes reszinkronizációs kezelés során). Más esetekben (implantálható kardioverter-defibrillátor kezelés súlyos társbetegséggel szövődött szívelégtelenségben) az implantált eszköz csak kevésbé képes módosítani a kórlefutást.

### Pacemaker

A tünetes bradyarrhythmia leghatékonyabb kezelési módja pacemaker beültetése, melynek leggyakoribb indikációi a sinuscsomó-betegség vagy AV-blokk. A készülék hagyományosan a jobb kamrában elhelyezett elektródával végzi a stimulációt (VVI). A pitvar-kamrai szinkronitás

megtartása sinuscsomó betegségben pitvari pacemakerrel (AAI), AV-blokkos betegnél pitvar-kamrai készülékkel oldható meg (DDD pacemaker). Kamrai stimuláció esetén hátrány, hogy az aktiváció nem homogén, a QRS időtartama megnő, mely csökkent balkamra-funkció, szívelégtelenség esetén a hemodinamikai paraméterek további romlásához vezethet, valamint fokozhatja a pitvarfibrilláció rizikóját (1). Az elektromos eltérések mérsékelhetőek a jobb kamrai elektróda septalis, para-His vagy kiáramlási pályában történő elhelyezése segítségével, ahol a kamrák aktivációjában az ingerületvezető rendszer nagyobb szerepet kap (2) (1. ábra). Septalis kamrai stimulációval 4 éves utánkötés alatt elkerülhető volt az ejekciós frakció csökkenése egy prospektív vizsgálatban, míg ez szignifikáns volt csúcsi jobb kamrai elektróda esetén (3). Az ICD-s betegek egy része bradycardia miatt egyidejű pacemaker-kezelést igényel, ez a funkció a mai ICD-k integráns része. A DAVID vizsgálatban kétüregű ICD-k hatékonyságát vizsgálták VVI 40/perc és DDDR 70/perc módban. Az elsődleges végpont gyakorisága (mortalitás vagy szívelégtelenség miatti hospitalizáció) a VVI csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt. A kamrai stimuláció aránya a két csoportban nagymértékben különbözött: VVI mód esetén 1%, DDDR mód esetén 60%. A kamrai stimuláció mértéke prediktív volt a mortalitásra: 40% kamrai stimuláció felett a DDDR csoportban magasabb volt a mortalitás (4).

Kétüregű pacemaker vagy ICD esetében a programozás során érdemes a kamrai stimuláció minimalizálására törekedni, amennyiben az alapbetegség ezt lehetővé teszi (pl. sick sinus szindróma vagy intermittáló AV blokk). Az MVP vizsgálat igazolta egy adaptív algoritmus (managed ventricular pacing) hatékonyságát a DDDR stimulációval szemben (az algoritmus a stimulációs üzemmódot változtatja – AAIR, DDDR, DDIR – az aktuális pitvar-kamrai át-



1. ábra

A jobb kamra septalis/para-His stimulációja során a depolarizációs és repolarizációs eltérések (QRS időtartam, ST-T abnormalitások) kevésbé jelentkeznek a normál EKG-hoz képest, mint jobb kamrai csúcsi ingerlésnél, mivel a kamrák aktivációja döntően a His–Purkinje-rendszer segítségével történik.

vezetés alapján): a kamrai stimuláció mértéke 4,1% vs. 73,8% volt (5). Az INTRINSIC RV vizsgálat hasonló algoritmus (kereső AV hiszterézis) hatékonyságát vizsgálta kétüregű ICD-nél együregű készülékhez képest: nem volt szignifikáns különbség a mortalitásban VVI stimuláció, illetve a spontán AV-vezetés megtartását szolgáló algoritmus alkalmazása esetén DDDR módban (6). Csökkentettkamra-funkció és permanens kamrai stimuláció igénye esetén (pl. krónikus harmadfokú AV-blokk) biventricularis pacemaker beültetése előnyösebb a DDD-készüléknel (lásd reszinkronizációs fejezet).

Szívelégtelenség kezelésére hagyományos pacemaker önmagában ritkán alkalmazható. Ilyen lehet pl. súlyos bradycardiával járó izolált sinuscsomó-betegség. Valamennyi pacemakeres betegnél törekedni kell a szükségtelen jobb kamrai stimuláció elkerülésére, melyre a legtöbb korszerű készülék alkalmas speciális algoritmusok segítségével. A jobb kamrai elektróda csúcsi elhelyezése a könnyen elérhető stabil elektródapozíció, illetve alacsony energiával megvalósítható krónikus stimuláció miatt vált szinte egyeduralgódóvá. Ma a korszerű elektródák kiváló tulajdonságai (flexibilitás, aktív fixáció, porózus/fraktális stimulációs felszín) szinte bármelyik pozícióban biztonságos hosszú távú működést biztosítanak.

Szívelégtelenségben a pitvari ritmuszavarok incidenciája magasabb, melyek a pacemaker működését befolyásolhatják, az interakciók kivédésére a készülék beállítása és utánkövetése során gondot kell fordítani. Az eredetileg pacemakerekhez kifejlesztett diagnosztikus és terápiás funkciók (statisztika, frekvenciaválasz, távmonitorozás) a reszinkronizációs eszközökben, valamint az implantálható defibrillátorokban is rendelkezésre állnak. Az antitachycardia stimuláció elsőként a supraventricularis tachyarrhythmia kezelésére alkalmas antitachycardia pacemakerekben jelent meg, ma valamennyi ICD készülék alkalmazza a kamrai tachycardiák fájdalommentes megszüntetésére (7). Nem ennyire egyértelmű a tachycardia preventív „overdrive” stimuláció hatékonysága, melyet főleg a paroxysmalis pitvarfibrilláció megelőzésére alkalmaznak. Számos klinikai vizsgálat (ADOPT, ATTEST, SAFARI) ellentmondásos eredményt mutatott (8).

## Reszinkronizációs kezelés

Szívelégtelenségben a csökkent pumpafunkciót a társuló intraventricularis vezetési zavar tovább rontja. Ez a betegek mintegy 15%-ánál igazolható, súlyos szívelégtelenség esetén ez az arány meghaladja a 30%-ot. Kamrai elektromechanikus disszinkronia esetén az EKG-n típusos esetben széles QRS látható (>120 ms), leggyakoribb a bal Tawara-szár-blokk morfológia. Az időben elhúzódozó kamrai elektromos aktiváció a falmozgások disszinkroniáját okozza: csökken a kontraktilitás, a diastolés telődési idő, súlyosbodik a mitralis regurgitáció. A VEST vizsgálat igazolta, hogy a QRS időtartamának növekedésével arányosan növekszik a szívelégtelen betegek mortalitása (9).

A reszinkronizációs kezelést megvalósító atriobiventricularis pacemaker a szív három üregében képes stimulálni: jobb pitvar, jobb és bal kamra. A rendszer segítségével

optimális pitvar-kamrai, illetve kamrák közötti késleltetés állítható be, csökken a kamrai depolarizáció és repolarizáció időtartama, valamint a mechanikus funkció is javul. A pozitív inotrop kezeléssel szemben a biventricularis stimuláció egyedülálló jellegzetessége, hogy az inotropia növekedése során nem nő a myocardium oxigénigénye.

## Reszinkronizációs klinikai vizsgálatok

A klinikai vizsgálatok beválasztási kritériumai döntően NYHA III–IV. stádiumú szívelégtelenség, legfeljebb 35%-os ejekciós frakció, illetve széles QRS (általában >120 ms) voltak. Az eredmények alapján a CRT javítja az életminőséget, terhelhetőséget, a balkamra-funkciót; csökkenti a hospitalizációt és a mortalitást a vizsgált populációban a gyógyszeres kezelésen felül. A biventricularis stimulációra jól reagáló (responder) betegeknél a szívelégtelenség gyors javulása figyelhető meg, 50%-uk a beültetést követő első hónapban legalább egy funkcionális stádiumot javul. A reszinkronizációs kezelés hatása a vizsgálatokban alkalmazott optimális gyógyszeres kezelés mellett is additív volt. CRT-P kezelés 2371 beteg metaanalízise alapján szignifikánsan, 29%-kal csökkenti az ösztörtalitást. A progresszív szívelégtelenségből adódó halálozás szignifikánsan, 38%-kal, míg a hirtelen szívhalál incidenciája nem szignifikánsan, 8%-kal csökkent. A szívelégtelenség miatti hospitalizáció 35%-kal mérséklődik NYHA III–IV. stádiumban CRT hatására (10). A CARE-HF vizsgálat során a reszinkronizációs kezelés hatásossága több éven át fennmaradt (11).

Szívelégtelenségben a krónikus pitvarfibrilláció prevalenciája magas, azonban e betegcsoport a korai reszinkronizációs vizsgálatokban alulreprezentált volt. A PAVE-vizsgálat eredményei alapján a CRT krónikus pitvarfibrilláció és 35%-nál kisebb ejekciós frakció esetén, az AV-csomó ablációját követően is hatásos (12).

A CRT alkalmazását kevésbé súlyos szívelégtelenségben a progresszió megelőzésére több, közelmúltban befejezett tanulmány is vizsgálta. A REVERSE vizsgálat NYHA I-II funkcionális stádiumban elemezte a CRT hatékonyságát: 2 éves utánkövetés során: a bal kamra funkció a CRT-ben részesülő betegek 19%-nál romlott, szemben a kontrollcsoport 34%-ával. (13). A defibrillátorral kombinált reszinkronizációs kezelés az intraventricularis vezetési zavart is korrigálni képes, így egyes betegcsoportban hatékonyabb lehet a hagyományos ICD-nél. A MADIT-CRT vizsgálat a CRT-D-kezelés hatékonyságát hasonlította össze az ICD-vel magas rizikójú (ejekciós frakció  $\leq 30\%$ ) betegeknél NYHA I–II. funkcionális stádiumban, 130 ms-os, vagy azt meghaladó QRS-időtartam mellett. Átlagosan 2,4 év utánkövetés alatt a CRT a szívelégtelenség-események rizikóját 41%-kal csökkentette, mely főként a legalább 150 ms-os QRS időtartammal rendelkező betegeknél jelentkezett. Az ösztörtalitás mindkét csoportban évi 3% volt (14).

Egyes vélemények szerint a CRT megvalósítható kizárólag bal kamrai stimulációval is. A PATH CHF II vizsgálat során kizárólag bal kamrai ingerlés is képes volt a súlyos szívelégtelen betegek terhelhetőségét javítani (15). A



BELIEVE-vizsgálat a biventricularis és a bal kamrai ingerlés hatékonyságát hasonlította össze 74 betegnél 12 hónap alatt. A responderek száma hasonló volt: bal kamrai stimuláció 75%, biventricularis 70%, de szignifikáns növekedés az ejekciós frakcióban csak a bal kamrai csoportban fordult elő (16).

A jobb kamrai stimuláció által okozott disszinkronia megelőzésére szívelégtelen betegeknél megfontolható elsődlegesen CRT készülék beültetése hagyományos pacemaker helyett, ha várhatóan tartós kamrai stimuláció szükséges. A HOBIPACE crossover vizsgálat a biventricularis és a jobb kamrai stimuláció hatékonyságát hasonlította össze 30, nem pacemaker-dependens betegnél (hagyományos bradycardia-indikáció, bal kamrai végdiastolés átmérő  $\geq 60$  mm, ejekciós frakció  $\leq 40\%$ ). Három hónap alatt szignifikáns különbség mutatkozott a bal kamrai térfogatokban, az ejekciós frakcióban, az életminőségben és a terhelhetőségben a biventrikuláris stimuláció javára (17).

### Reszinkronizációs kezelés indikációi

Legutóbb az American College of Cardiology, az American Heart Association és a Heart Rhythm Society adott ki a reszinkronizációs kezelés indikációira vonatkozó közös ajánlást 2008-ban (18) (1. táblázat). A szívelégtelen betegek mintegy 10%-a felel meg a CRT jelenlegi indikációinak. A hagyományos CRT indikációk használata esetén 30% körüli a non-responder betegek aránya. Az ajánlások nem határozzák meg pontosan, mikor indikált reszinkronizációs pacemaker vagy defibrillátor, így egyes országokban jelentősek az eltérések mind az implantációk számában, mind a készülékek típusában (19).

### A reszinkronizációs kezelés aktuális kérdései

A készülék transzvenás beültetése során a legnehezebb feladat a bal kamra stimulációját végző elektróda elhelyezése és rögzítése a sinus coronarius megfelelő oldal-

vénájában. A vénás anatómia rendellenességei a transzvenás beültetést megghiúsíthatják, ekkor az elektróda sebési úton történő, epikardiális elhelyezése választható. E téren jelentős fejlődés volt tapasztalható, a korábbi thoracotomiás eljárás helyett újabban thoracoscopos műtét végezhető, vagy az elektróda a pitvari septumon keresztül a bal kamra endocardialis felszínéhez rögzíthető. A bal kamra endocardialis stimulációja transzapikálisan is elvégezhető, ekkor a mitralis billentyűvel kapcsolatos szövődmények kevésbé gyakoriak (20). A bal kamrai elektróda transzvenás elhelyezése esetén sokszor gondot okoz az elektródapozíció instabilitása. Számos speciális elektródavég került kialakításra (helikális, spirális stb.), melyek az aktív véget rugalmasan rögzítik. Intervencionális kardiológiai módszerekkel, pl. stent beültetésével megbízható rögzítés érhető el (21). Az elektróda elmozdulása esetén korábban az eltávolítás és a reimplantáció volt az egyetlen lehetőség, azonban minimál invazív módszer már itt is hatékonyan alkalmazható, az elektróda repozicionálása katéterrel megkísérelhető (22). Legújabbán aktív fixációs elektródával igen kedvezőek a tapasztalatok, az elmozdulás aránya 1% alatti (23). Egyelőre kevés adat van kizárólag jobb kamrában végzett reszinkronizációs kezeléssel. Az implantációs technika egyszerűbb, mivel nincs szükség bal kamrai elektróda implantációjára (24).

Az elektródák hemodinamikailag optimális elhelyezésére elvben számos módszer használható az implantáció során (echokardiográfia, elektromos késés meghatározása, invazív hemodinamiai mérések), nagyobb vizsgálatban egyelőre azonban még nem sikerült kimutatni egyik módszer hosszabb távú hatékonyságát sem (25). A bal kamrai elektróda posterior vagy posterolaterális pozícióban történő implantációja előnyösebb az anterior vagy apikális pozíciónál (26). A jobb kamrai és a jobb pitvari elektróda optimális pozíciójáról CRT során még kevesebb adat van. A pitvar-kamrai késleltetés egyedi optimalizálása, vagy kamrák egymáshoz képest eltérő időben történő stimulációja hemodinamikailag hatásosabb lehet, mint a rutinszerűen alkalmazott szimultán stimuláció és alapértelmezett AV késleltetés (27). Egyelőre kevés adat van a CRT egyé-

1. táblázat

Reszinkronizációs kezelés (CRT-P, CRT-D) indikációi az ACC/AHA/HRS 2008-as ajánlása alapján (18)

INDIKÁCIÓ	ESZKÖZ	AJÁNLÁS	EVIDENCIA
NYHA III-IV osztályú szívelégtelenség optimális gyógyszeres kezelés ellenére, EF $\leq$ 35 %, sinus ritmus, QRS $\geq$ 120 ms	CRT-P vagy CRT-D	I	A
NYHA III-IV osztályú szívelégtelenség optimális gyógyszeres kezelés ellenére, EF $\leq$ 35 %, pitvarfibrilláció, QRS $\geq$ 120 ms	CRT-P vagy CRT-D	IIa	B
Permanens pacemaker implantáció indikációja szívelégtelen betegnél, NYHA III-IV funkcionális stádium optimális gyógyszeres kezelés ellenére, bal kamra tágulat (új PM beültetése vagy upgrade)	CRT-P	IIa	C
Pacemaker vagy ICD implantáció indikációja szívelégtelen betegnél, NYHA I-II funkcionális stádium optimális gyógyszeres kezelés ellenére kamrai stimuláció szükségessége	CRT-P vagy CRT-D	IIb	C
Tünetmentes beteg, csökkent bal kamrai ejekciós frakció, egyéb pacemaker-indikáció hiánya	CRT-P és CRT-D	III	B
Az életminőséget és élettartamot számottevően befolyásoló nem-kardiogén kórfolyamat, CRT I, IIa vagy IIb indikáció mellett	CRT-P és CRT-D	III	C

ni optimalizációjának hosszú távú hatékonyságára, ennek ellenére az elektrofiziológiai centrumok többségében rutinszerűen alkalmazzák, leggyakrabban echokardiográfia által vezérelve (28).

Továbbra sem sikerült a már jelenleg is használt kritériumokon felül (QRS időtartam, ejekciós frakció, NYHA funkcionális stádium) további paramétereket találni, melyet nagyobb klinikai vizsgálatban alkalmasak lettek volna a magas, 30% körüli non-responder arány csökkentésére. A mechanikus disszinkronia mérésének számos módszerével zajlanak klinikai vizsgálatok: echokardiográfia, MRI, ergometria stb. Az egyik leggyakrabban alkalmazott eljárás, a szöveti doppler echokardiográfia eddig nem váltotta be a reményeket, a PROSPECT vizsgálat során nem volt alkalmas a non-responderok előrejelzésére (29). A terápiás válasz előrejelzését nehezíti, hogy a hemodinamikai állapot javulásához effektív mechanikai reszinkronizációt kell biztosítani, azonban a biventricularis ingerlés elektromos reszinkronizációt végez, melynek mechanikai hatását egyéb tényezők befolyásolhatják (pl. hegszövet jelenléte). A QRS időtartama és a disszinkronia egyéb módszerekkel végzett mérése között a korreláció nem egyértelmű. Keskeny QRS mellett is létezik mechanikus disszinkronia, kisebb vizsgálatok a CRT hatékonyságát igazolták megfelelően válogatott betegeknek (30). A beültetést követően a szívfrekvencia-variabilitás változása előrejelezheti a terápiás választ: 509 betegnél végzett klinikai vizsgálatban a non-responderok azonosíthatóak voltak (31). A non-responderok kiszűrésén felül aktuális kérdés a CRT hatékonyságának vizsgálata újabb, potenciálisan responder csoportokban, pl. intraventricularis zavar kevésbé súlyos szívelégtelenségben. Sikeres reszinkronizációs kezelést végeztek már szívtranszplantációt követően kialakult szívelégtelenség és intraventricularis vezetési zavar miatt is (32).

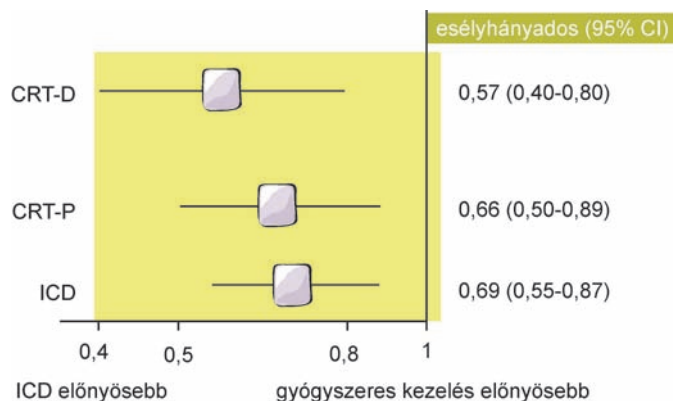
Továbbra sem eldöntött kérdés, hogy a reszinkronizációs kezelés során szükséges-e valamennyi betegnél defibrillátorral kombinált eszközt implantálni (CRT-D). A biventricularis stimuláció önmagában antiarrhythmias hatással bírhat: ennek hátterében egyrészt direkt elektrofiziológiai hatás állhat, másrészt a hemodinamikai állapot javulása indirekt módon csökkenti a malignus kamrai tachyarrhythmia incidenciáját. Ritka esetben a biventricularis ingerlés kamrai tachyarrhythmiait provokálhat (33).

A COMPANION vizsgálatban a CRT-D és CRT-P között nem volt szignifikáns különbség a primer végpontban (összmortalitás és hospitalizáció), ellenben a mortalitást csak a CRT-D volt képes szignifikánsan csökkenteni, a CRT-P nem (34). A két kezelési módot közvetlenül összehasonlító vizsgálat azonban még nem készült. Egy 169 beteg adatait feldolgozó retrospektív vizsgálatban dokumentált nem tartós kamrai tachycardia, digitális kezelés vagy 20% alatti ejekciós frakció voltak az adekvát ICD sokk független prediktorai (35). A nagyobb reszinkronizációs vizsgálatok adatait feldolgozó metaanalízis alapján egyelőre nincs bizonyíték, hogy a reszinkronizációs kezelés kombinációja defibrillátorral jelentősebb hatást gyakorolna az összmortalitásra a CRT által nyújtott előnyökön felül (36) (2. ábra).

### Implantálható kardioverter-defibrillátor

Az automata implantálható kardioverter-defibrillátort (ICD) 1980 óta alkalmazzák a malignus kamrai ritmuszavarok terápiájában. A szekunder prevenció indikációk mellett (elszenvedett életveszélyes kamrai tachyarrhythmia) a klinikai vizsgálatok eredményei alapján a ICD alkalmazása ma már számos primer prevenció indikációt is tartalmaz, ahol a ritmuszavar által okozott HSZH rizikója magas, de a betegnek korábban ilyen eseménye még nem volt. A legfontosabb rizikófaktor a szívelégtelenség, ahol a gyógyszeres kezelés ugyan csökkenti a kamrai ritmuszavarok kockázatát, azonban a mortalitás legfőbb oka e betegcsoportban továbbra is a hirtelen szívhál. Korábbi HSZH esetén az esetek többségében 2 éven belül 30–50% eséllyel jelentkezik ismét a ritmuszavar, az ICD e betegeknek a hirtelen szívhál gyakoriságát évi 10–30%-ról 1%-ra képes csökkenteni. A fejlett országokban a primer prevenció beültetése száma már jelentősen meghaladja a szekunder prevenciót, és az arány további növekedése várható.

Az ICD az esetek nagy részében csak a ritmuszavarok által okozott mortalitást képes befolyásolni, így egyéb súlyos társbetegségekben, pl. krónikus vesebetegségben hatékonysága csökken (37). Reszinkronizációs funkcióval rendelkező ICD (CRT-D) megfelelő indikáció esetén a patomechanizmusra is előnyös hatást gyakorol.



2. ábra

12 klinikai vizsgálat metaanalízise alapján balkamra-diszfunkcióval rendelkező betegeknek az ICD, a CRT-P és a CRT-D szignifikánsan, 31–43%-kal csökkentette az összmortalitást, a konfidencia intervallumok között jelentős az átfedés.

## ICD klinikai vizsgálatok

A nagyobb szekunder prevenció vizsgálatok (AVID, CIDS, CASH) metaanalízise alapján az ICD terápia minden más kezelési formánál hatékonyabb, előnyei leginkább jelentősen csökkent balkamra-funkció mutatkozni meg, már rövid utánkövetésnél is (38).

A primer prevenció vizsgálatok eredményei alapján (MADIT, MUSTT, MADIT II, SCD-HeFT) ICD indikált csökkent bal kamra funkcióval bíró tünetes szívelégtelen betegeknek. Az SCD-HeFT vizsgálat az ICD és az amiodaron hatékonyságát vizsgálta a hirtelen szívhalál megelőzésében NYHA II-III, EF  $\leq$ 35% betegcsoportban (ischaemiás és primer DCM-es betegek vegyesen), 2521 betegnél. Az ICD szignifikáns, 23%-os relatív csökkenést okozott a halálozásban. 5 év alatt a mortalitás abszolút csökkenése 7,2% volt. Az amiodaron nem volt hatásosabb a placebo-nál (39). Az ICD mechanikus keringéstámogató eszközökkel együtt alkalmazva is hatékony: LVAD-os betegeknek az összmortalitást 58%-kal csökkenti (40).

## Az ICD terápia indikációi

A klinikai vizsgálatok eredményei alapján a nemzetközi kardiológiai társaságok elkészítették és folyamatosan frissítik az ICD kezelésre vonatkozó ajánlásokat. 2008-ban az American College of Cardiology (ACC), az American Heart Association (AHA) és a Heart Rhythm Society (HRS) adott ki ajánlást a pacemaker és ICD kezelésre (2. táblázat) (18).

## Az ICD terápia aktuális kérdései

Az ICD költségvetésként alkalmazását nehezíti, hogy a magas rizikójú csoporton belül is igen inhomogén a ritmuszavarok gyakorisága, a betegek nem elhanyagolható része egyetlen indokolt terápiában sem fog részesülni. A jelenlegi indikációkkal ischaemiás etiológia esetén 18, non-ischaemiás esetben 25 ICD beültetése szükséges 1 élet megmentséhez. A MACAS vizsgálat 343 non-ischaemiás cardiomyopathiás betegnél mindössze az ejekciós

2. táblázat

Implantálható kardioverter-defibrillátor beültetésének indikáció az ACC/AHA/HRS 2008-as ajánlása alapján (18)

AJÁNLÁS ERŐSSÉGE	PREVENCIÓ TÍPUSA	INDIKÁCIÓ
I	Primer	<ol style="list-style-type: none"> <li>Ischaemiás szívbetegség, amennyiben               <ul style="list-style-type: none"> <li>AMI legalább 40 nappal korábban, EF &lt;35%, NYHA II-III (A evidencia)</li> <li>AMI legalább 40 nappal korábban, EF &lt;30%, NYHA I (A evidencia)</li> <li>korábbi AMI, NSVT, EF &lt;40%, EFV során indukálható VT vagy VF (B evidencia)</li> </ul> </li> <li>Non-ischaemiás cardiomyopathia               <ul style="list-style-type: none"> <li>EF &lt;35%, NYHA II-III (B evidencia)</li> </ul> </li> </ol>
	Szekunder	<ol style="list-style-type: none"> <li>Nem tranzien-reverzibilis ok által kiváltott VT/VF, mely hirtelen szívhalálhoz vezetett (A evidencia)</li> <li>Spontán tartós VT és strukturális szívebetegség (B evidencia)</li> <li>Ismeretlen eredetű syncope és elektrofiziológiai vizsgálat során kiváltható klinikailag releváns VT/VF (B evidencia)</li> </ol>
IIa	Primer	<ol style="list-style-type: none"> <li>Ismeretlen eredetű syncope, szignifikánsan csökkent EF, non-ischaemiás DCM (C evidencia)</li> <li>HCM a hirtelen szívhalál legalább 1 rizikófaktorával (C evidencia)</li> <li>ARVD/C a hirtelen szívhalál legalább 1 rizikófaktorával (C evidencia)</li> <li>Szívtranszplantációra váró ambuláns betegek (C evidencia)</li> <li>Szarcoidosis a szív érintettsége esetén, óriássejtes myocarditis, Chagas-kór (C evidencia)</li> </ol>
	Szekunder	<ol style="list-style-type: none"> <li>Tartós kamrai tachycardia, normál vagy kis mértékben csökkent EF (C evidencia)</li> <li>Syncope vagy VT jelentkezése LQTS-ben béta-blokkoló kezelés mellett (B evidencia)</li> <li>Brugada szindróma syncopével vagy kamrai tachycardiával (C evidencia)</li> <li>Syncope vagy VT jelentkezése catecholaminerg polymorf VT-s betegnél béta-blokkoló kezelés mellett (C evidencia)</li> </ol>
IIb	Primer	<ol style="list-style-type: none"> <li>Non-ischaemiás cardiomyopathia, EF <math>\geq</math>35%, NYHA I (C evidencia)</li> <li>LQTS a hirtelen szívhalál legalább 1 rizikófaktorával (B evidencia)</li> <li>Családi halmozódást mutató cardiomyopathia és hirtelen szívhalál (C evidencia)</li> <li>Bal kamrai non-compaction cardiomyopathia (C evidencia)</li> </ol>
	Szekunder	<ol style="list-style-type: none"> <li>Syncope súlyos szívelégtelenséggel társulva ha a részletes kivizsgálás sem találta meg az okot (C evidencia)</li> </ol>
III	Ellenjavallatok	<ol style="list-style-type: none"> <li>Várható túlélés elfogadható életminőséggel 1 évnél kevesebb (C evidencia)</li> <li>Incessant VT/VF (C evidencia)</li> <li>Szignifikáns, az utánkövetést lehetetlenné tevő pszichiátriai alapbetegség (C evidencia)</li> <li>Szívtranszplantációra vagy CRT-D-re nem alkalmas NYHA IV stádiumú refrakter szívelégtelenség (C evidencia)</li> <li>Ismeretlen eredetű syncope strukturális szívbetegség és indukálható kamrai tachycardia hiányában (C evidencia)</li> <li>Ablációval hatékonyan kezelhető VT/VF: pitvari tachyarrhythmiával társult WPW szindróma, RVOTT, LVOTT, idiopathiás VT, strukturális szívbetegség nélkül jelentkező VT (C evidencia)</li> <li>Reverzibilis ok miatt jelentkező arrhythmia: elektrolit-zavarok, gyógyszerek, trauma (B evidencia)</li> </ol>

frakcióval talált szignifikáns összefüggést a major tachyarrhythmia-kkal az utánkövetés átlagosan 52 hónapja alatt (relatív rizikó 230% minden egyes 10% EF csökkenésnél) (41). Számos tanulmány eredményei ellentmondások a szív-elektrofiziológiai vizsgálat, mikrovolt T-hullám alternans, kóros utópoteenciál, egyéb EKG módszerek, valamint képalkotó vizsgálatok alkalmazására vonatkozóan (42) Újabbban genetikai analízis is segíthet az arrhythmia-rizikó meghatározásában (43).

Súlyos társbetegségek esetén a non-arrhythmia mortalitás aránya megnő (progresszív szívelégtelenség, non-cardiovascularis okok), így az ICD beültetésétől várható haszon csökken. Dialíziskezelésben részesülő betegeknél a mortalitás az ICD beültetését követően is igen magas marad, 2,7-szerese a nemdialízises ICD populációnak (44).

Az időskor önmagában nem ellenjavallat, az ICD 75 év feletti betegeknél is költséghatékonyan alkalmazható (45). Az egyéni arrhythmia-rizikó és az ICD által nem befolyásolt rizikófaktorok elemzésével meghatározható egy betegcsoport, ahol a beültetéstől a legnagyobb haszon várható (3. ábra) (46). E módszerek klinikai alkalmazásához még további vizsgálatokat szükségesek.

Gyakori ritmuszavar esetén az adekvát ICD-sokk is igen megerterhelő a betegre, a mortalitás megnő a csak antitachycardia stimulációval kezelt betegekhez képest (47). Habár az antiarrhythmias gyógyszerek hatékonysága a hirtelen szívhalál megelőzésében nem kielégítő, ICD-s betegnél alkalmazhatóak a ritmuszavarok incidenciájának csökkentésére, mely révén a beteg életminősége javul, az ICD-telep élettartama megnő, azonban a zavaró interakciók lehetőségére figyelni kell (3. táblázat). Supraventricularis tachyarrhythmia-k kezelésében az antiarrhythmias gyógyszerek hatékonyak, így az inadekvát sokkok gyakoriságát csökkenthetik (48). Az OPTIC vizsgálatban amiodaron és béta-blokkoló kombinációja a bármely ok miatt leadott sokkok számát a sotalolhoz és az önmagában alkal-

3. táblázat

Antiarrhythmias gyógyszeres kezelés ICD-vel rendelkező betegeknél: indikációk, interakciók (48)

ANTIARRHYTHMIÁS GYÓGYSZEREK INDIKÁCIÓI ICD-S BETEGNÉL

- ▶ Kamrai ritmuszavarok gyakoriságának csökkentése
- ▶ Kamrai tachycardia lassítása, ATP hatékonyságának növelése
- ▶ Supraventricularis ritmuszavarok gyakoriságának csökkentése
- ▶ Kamrafrekvencia csökkentése supraventricularis tachycardia alatt
- ▶ Sinus frekvencia csökkentése

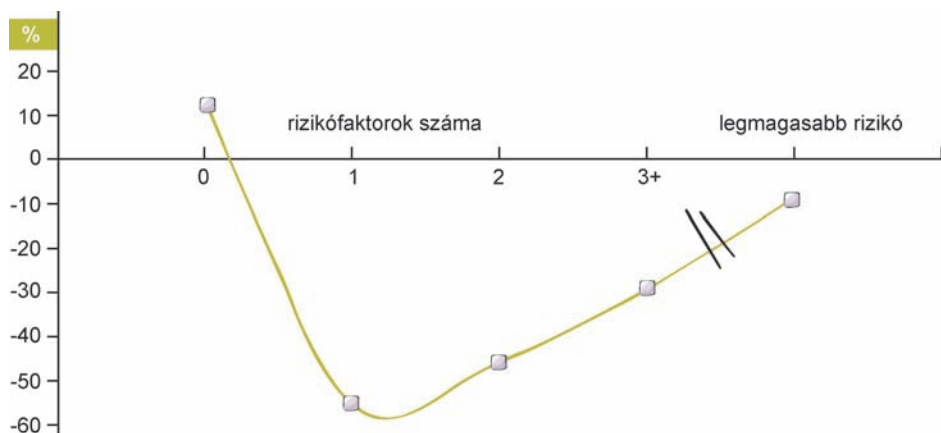
DEFIBRILLÁCIÓS KÜSZÖB CSÖKKENTÉSE

- ▶ ICD és antiarrhythmias gyógyszerek interakciói
- ▶ Na-csatorna blokkolók – DFT növelése
- ▶ Stimulációs küszöb növelése – inefektív pacemaker funkció
- ▶ Kamrai tachycardia lassítása a detekciós küszöb alá – alulérzékelés
- ▶ QTc idő megnyúlása – proarrhythmia, téves terápia kettős érzékelés miatt

ANTIARRHYTHMIÁS GYÓGYSZEREK HATÁSA A DEFIBRILLÁCIÓS KÜSZÖBRE

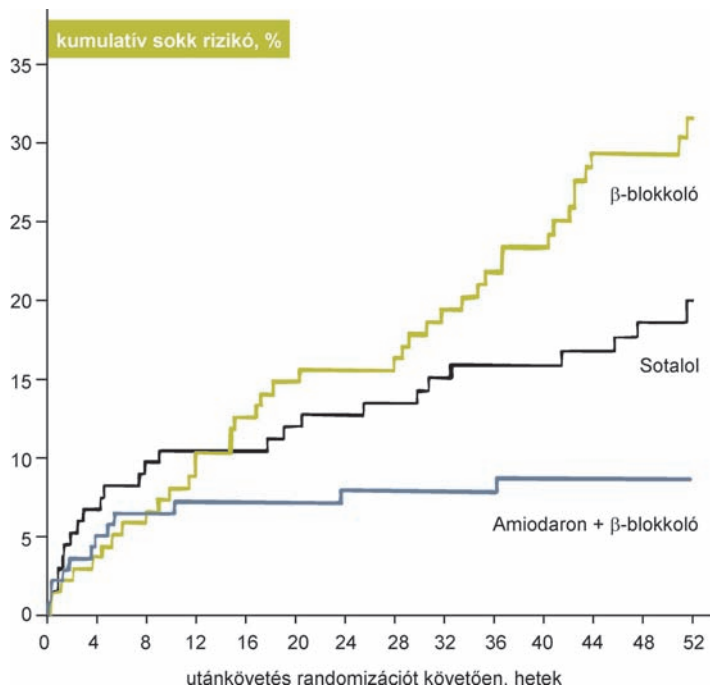
NÖVELI	VÁLTOZÓ	CSÖKKENTI
Lidocain	Procainamid	Sotalol
Mexiletin	Propafenon	Dofetilid
Flecainid	Dofetilid	
Kinidin		
Disopyramid		
Moricizin		
Propranolol		
Verapamil		
Amiodaron		

mazott béta-blokkolóhoz képest jelentősen csökkentette (4. ábra) (49). Egy 1189 beteg adatait összegző metaanalízis alapján amiodaron és béta-blokkoló együttes alkalmazása a sokk leadás incidenciáját 73%-kal csökkentette.



3. ábra

A MADIT II vizsgálatban (primer prevenció ischaemiás etiológia esetén) az ICD hatását az össz-mortalitásra a számos tényező befolyásolta: NYHA I funkcionális stádium, pitvarfibrilláció, 120 ms-ot meghaladó QRS időtartam, 70 év feletti életkor, 26 mg/dl feletti BUN. Ezek közül 1 vagy 2 jelenléte esetén volt képes az ICD a mortalitást a legnagyobb mértékben csökkenteni (46).



4. ábra

Az OPTIC vizsgálatban a béta-blokkolók kombinálása amiodaronnal a bármely okból leadott ICD sokkok számát hatékonyan csökkentette (49).

Sotalol esetén 45%-kal csökken a rizikó placebóval szemben, ellenben béta-blokkolóval szemben nem volt szignifikáns a különbség (39%). Azimilid és dofetilid nem volt hatékonyabb a placebónál (50). Az omega-3 zsírsavak nem váltották be a reményeket (51). Refrakter esetekben a kamrai tachycardia ablációja is megkísérélhető (52).

### Antiarrhythmias eszközös betegek utánkövetése

A mai pacemakerek, ICD-k biztonságos működésükkel, hosszú élettartamukkal a betegnek nagyfokú szabadságot biztosítanak. Rendszeres ellenőrzésre azonban szükség van, hogy a beteg által esetleg nem is észlelt működési zavarokat időben észre lehessen venni, továbbá a telep kimerülése előtt a készüléket ki lehessen cserélni. A beültetést követően az első kontroll 1–3 hónap múlva, majd általában 6 havonta szükséges. Az utánkövetés a legtöbb korszerű készüléknél a beteg otthonában elvégezhető (távmonitorozás telefonos vagy internetes adatátvitellel). Léteznek már teljesen automatizált rendszerek is, melyek a betegtől csak minimális kooperációt igényelnek, arrhythmia vagy üzemzavar észlelése esetén üzenetet képesek küldeni a kezelőorvosnak.

A mellkasi folyadékstátussal szorosan összefüggő thoracalis impedancia monitorozása ma már a számos reszinkronizációs készülékben elérhető funkció, melyet akár nyomásméréssel is lehet kombinálni (53). Gyakori vagy incessant kamrai extrasystolia a reszinkronizációs kezelés hatékonyságát csökkenti, a kamrasystolia ablációja a terápiára adott választ fokozhatja (54).

Súlyos szívelégtelen betegeknek a fizikai tréning előnyös hatása ismert. CRT-ben részesülő betegeknek az implantációt követő rehabilitáció hatása additív (55).

ICD-s betegeknek a társbetegség kezelése a kamrai tachyarrhythmia incidenciáját csökkentheti. A TOVA vizsgálatban az ICD sokkok gyakorisága szignifikánsan nőtt NYHA III szívelégtelenségben a kevésbé tünetes szívelégtelen betegekhez képest (relatív rizikó 240%), az ejekciós frakciótól függetlenül. Depresszió esetén az első sokk leadásáig eltelt idő rövidebb (56).

### Költséghatékonyság

A klinikai vizsgálatok eredményei alapján kidolgozott indikációk az esetek döntő hányadában költséghatékony kezelést biztosítanak. A COMPANION vizsgálatban a CRT-D átlagosan fél évvel hosszabbította meg a betegek élettartamát, egy megmentett életév 37 000 dollárba került. A CARE HF vizsgálat eredményei még magasabb költséghatékonyságot igazoltak: egy megmentett minőségi életév ára 19 319 dollár volt (57). A nagy ICD vizsgálatok metaanalízise alapján alapján egy megmentett minőségi életév ára 34 000–70 200 dollár (58). A készülékek árának csökkenése, az implantációs technika egyszerűsítése a költséghatékonyságot fokozatosan növeli, ami igen lényeges, mivel az populáció öregedése miatt a beültetések száma emelkedik. Reszinkronizációs kezelésnél a non-responder betegek arányának csökkentése (responder betegek hatékonyabb azonosítása, egyéni optimalizáció), ICD-nél a beültetéstől várható haszon (mortalitás befolyásolható és nem befolyásolható rizikófaktorai) gondos mérlegelése a költséghatékonyságot tovább növelheti.

## Összefoglalás

A szívelégtelenség eszközös terápiájával szerzett mintegy két évtizedes tapasztalatok igen biztatóak. Az ICD és a reszinkronizációs kezelés megfelelő indikáció

esetén kiemelkedő hatékonyságú. Az implantációk számának további növekedése várható egyrészt a primer prevenció ICD indikációk egyre szélesebb körben történő alkalmazása, másrészt az újabb klinikai vizsgálatok eredményei alapján a CRT indikációk várható bővülése miatt.

## Irodalom

1. Manolis AS. The deleterious consequences of right ventricular apical pacing: time to seek alternate site pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29:298-315.
2. Victor F, Mabo P, Mansour H, Pavin D, Kabalu G, De Place C, et al. A randomized comparison of permanent septal versus apical right ventricular pacing: short-term results. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17:238-242.
3. Takemoto Y, Hasebe H, Osaka T, Yokoyama E, Kushiya Y, Suzuki T, et al. Right ventricular septal pacing preserves long-term left ventricular function via minimizing pacing-induced left ventricular dyssynchrony in patients with normal baseline QRS duration. *Circ J* 2009; 73:1829-1835.
4. The DAVID Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator. *J Am Med Assoc* 2002; 288:1-19.
5. Sweeney MO, Ellenbogen KA, Casavant D, Betzold R, Sheldon T, Tang F, et al. Multicenter, prospective, randomized safety and efficacy study of a new atrial-based managed ventricular pacing mode (MVP) in dual chamber ICDs. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16:811-817.
6. Olshansky B, Day JD, Moore S, Gering L, Rosenbaum M, McGuire M, et al. Is dual-chamber programming inferior to single-chamber programming in an implantable cardioverter-defibrillator? Results of the INTRINSIC RV (Inhibition of Unnecessary RV Pacing With AVSH in ICDs) study. *Circulation* 2007; 115:9-16.
7. Wathen M. Implantable cardioverter defibrillator shock reduction using new antitachycardia pacing therapies. *Am Heart J* 2007; 153:44-52.
8. Das MK, Dandamudi G, Steiner HA. Modern pacemakers: hope or hype? *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32:1207-1221.
9. Feldman AM, Bristow MR, Parmley WW, Carson PE, Pepine CJ, Gilbert EM, et al. Effects of vesnarinone on morbidity and mortality in patients with heart failure. *Vesnarinone Study Group. N Engl J Med* 1993; 329:149-155.
10. Rivero-Ayerza M, Theuns DAMJ, Garcia-Garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordaens LJ. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2006; 27:2682-2688.
11. Cleland JGF, Daubert J, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the Cardiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006; 27:1928-1932.
12. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16:1160-1165.
13. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1837-1846.
14. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361:1329-1338.
15. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, et al. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:2109-2116.
16. Gasparini M, Bocchiardo M, Lunati M, Ravazzi PA, Santini M, Zardini M, et al. Signorelli S, Passardi M, Klersy C; BELIEVE Investigators. Comparison of 1-year effects of left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure who have ventricular arrhythmias and left bundle-branch block: the Bi vs Left Ventricular Pacing: an International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias (BELIEVE) multicenter prospective randomized pilot study. *Am Heart J* 2006; 152:155.e1-7.
17. Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Böhm M, Fröhlig G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1927-1937.
18. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NAM, Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:e1-e62.
19. Merkely B, Roka A, Kutya V, Boersma L, Leenhardt A, Lubinski A, et al. Tracing the European course of cardiac resynchronization therapy from 2006 to 2008. *Europace*. 2010; megjelenés alatt.
20. Kassai I, Foldesi C, Szekealy A, Szili-Torok T. Alternative method for cardiac resynchronization: transapical lead implantation. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:650-652.
21. Szilágyi S, Merkely B, Roka A, Zima E, Fulop G, Kutya V, et al. Stabilization of the coronary sinus electrode position with coronary stent implantation to prevent and treat dislocation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18:303-307.
22. Szilágyi S, Merkely B, Zima E, Kutya V, Szucs G, Fülöp G, et al. Minimal invasive coronary sinus lead reposition technique for the treatment of phrenic nerve stimulation. *Europace* 2008; 10:1157-1160.
23. Crossley GH, Exner D, Mead RH, Sorrentin RA, Hokanson R, Li S, et al. Chronic performance of an active fixation coronary sinus lead. *Heart Rhythm* 2010; 7:472-478.
24. Chudzik M, Piestrzeniewicz K, Klimczak A, Gawłowska J, Oszczygiel A, Wrancik JK, et al. Bifocal pacing in the right ventricle: an alternative to resynchronization when left ventricular access is not possible in end-stage heart failure patients. *Cardiol J* 2010; 17:35-41.
25. Khan FZ, Virdee MS, Fynn SP, Dutka DP. Left ventricular lead placement in cardiac resynchronization therapy: where and how?. *Europace* 2009; 11:554-561.
26. Kleemann T, Becker T, Strauss M, Dyck N, Schneider S, Weisse U, et al. Impact of left ventricular lead position on the incidence of ventricular arrhythmia and clinical outcome in patients with cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol* 2010; megjelenés alatt.
27. Boriani G, Biffi M, Müller CP, Seidl KH, Grove R, Vogt J, et al. A prospective randomized evaluation of VV delay optimization in CRT-D recipients: echocardiographic observations from the RHYTHM II ICD study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32 Suppl 1:S120-125.

28. Kamdar R, Frain E, Warburton F, Richmond L, Mullan V, Berriman T, et al. A prospective comparison of echocardiography and device algorithms for atrioventricular and interventricular interval optimization in cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2010; 12:84-91.
29. Auger D, Ducharme A, Harel F, Thibault B, O'Meara E. Patient assessment for cardiac resynchronization therapy: Past, present and future of imaging techniques. *Can J Cardiol*. 2010; 26:27-34.
30. Jeevanantham V, Zareba W, Navaneethan S, Fitzgerald D, Yu C, Achilli A, et al. Metaanalysis on effects of cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with narrow QRS complex. *Cardiol J* 2008; 15:230-236.
31. Landolina M, Gasparini M, Lunati M, Santini M, Rordorf R, Vincenti A, et al. Heart rate variability monitored by the implanted device predicts response to CRT and long-term clinical outcome in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008; 10:1073-1079.
32. Apor A, Kuttyifa V, Merkely B, Szilágyi S, Andrásy P, Hüttl T, et al. Successful cardiac resynchronization therapy after heart transplantation. *Europace* 2008; 10: 1024-1025.
33. Basu Ray I, Fendelander L, Singh JP. Cardiac resynchronization therapy and its potential proarrhythmic effect. *Clin Cardiol* 2007; 30: 498-502.
34. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350:2140-2150.
35. Soliman OI, Theuns DA, van Dalen BM, Vletter WB, Nemes A, Jordaens LJ, et al. Prediction of appropriate defibrillator therapy in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2010; 105:105-111.
36. Lam SK, Owen A. Combined resynchronisation and implantable defibrillator therapy in left ventricular dysfunction: Bayesian network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2007; 335:925.
37. Hreybe H, Razak E, Saba S: Effect of end-stage renal failure and hemodialysis on mortality rates in implantable cardioverter-defibrillator recipients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 1091-1095.
38. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. *Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. Eur Heart J* 2000; 21: 2071-2078.
39. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:225-237.
40. Cantillon DJ, Tarakji KG, Kumbhani DJ, Smedira NG, Starling RC, Wilkoff BL. Improved survival among ventricular assist device recipients with a concomitant implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm* 2010; 7:466-471.
41. Grimm W, Christ M, Bach J, Muller H, Maisch B: Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation* 2003; 108:2883-2891.
42. Vest RN 3rd, Gold MR. Risk stratification of ventricular arrhythmias in patients with systolic heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2010; megjelenés alatt.
43. Chemello D, Rohde LE, Santos KG, Silvello D, Goldraich L, Pimentel M, et al. Genetic polymorphisms of the adrenergic system and implantable cardioverter-defibrillator therapies in patients with heart failure. *Europace*. 2010; megjelenés alatt
44. Sakhuja R, Keebler M, Lai TS, McLaughlin-Gavin C, Thakur R, Bhatt DL. Meta-analysis of mortality in dialysis patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Am J Cardiol* 2009; 103:735-741.
45. Chan PS, Nallamothu BK, Spertus JA, Masoudi FA, Bartone C, Kereiakes DJ, et al. Impact of age and medical comorbidity on the effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2:1-24.
46. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, Moss AJ, Wang H, He H, et al. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:288-296.
47. Sweeney MO, Sherfese L, DeGroot PJ, Wathen MS, Wilkoff BL. Differences in effects of electrical therapy type for ventricular arrhythmias on mortality in implantable cardioverter-defibrillator patients. *Heart Rhythm* 2010; 7:353-360.
48. Singh S, Murawski MM. Implantable cardioverter defibrillator therapy and the need for concomitant antiarrhythmic drugs. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2007; 12:175-180.
49. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA* 2006; 295:165-171.
50. Ferreira-Gonzalez I, Dos-Subira L, Guyatt GH: Adjunctive antiarrhythmic drug therapy in patients with implantable cardioverter defibrillators: a systematic review. *Eur Heart J* 2007; 28:469-477.
51. Brouwer IA, Raitt MH, Dullemeijer C, Kraemer DF, Zock PL, Morris C, et al. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia in three studies in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Eur Heart J* 2009; 30:820-826.
52. Patel C, Yan GX, Kocovic D, Kowey PR. Should catheter ablation be the preferred therapy for reducing ICD shocks? Ventricular tachycardia ablation versus drugs for preventing ICD shocks: role of adjuvant antiarrhythmic drug therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 705-711.
53. Vanderheyden M, Houben R, Verstreken S, Stahlberg M, Reiters P, Kessels R, et al. Continuous Monitoring of Intra-thoracic Impedance and Right Ventricular Pressures in Patients with Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2010; megjelenés alatt.
54. Herczku C, Kun C, Edes I, Csanadi Z. Radiofrequency catheter ablation of premature ventricular complexes improved left ventricular function in a non-responder to cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2007; 9:285-288.
55. Patwala AY, Woods PR, Sharp L, Goldspink DF, Tan LB, Wright DJ. Maximizing patient benefit from cardiac resynchronization therapy with the addition of structured exercise training: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:2332-2339.
56. Whang W, Albert CM, Sears SF Jr, Lampert R, Conti JB, Wang PJ, et al. Depression as a predictor for appropriate shocks among patients with implantable cardioverter-defibrillators: results from the Triggers of Ventricular Arrhythmias (TOVA) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1090-1095.
57. Nichol G, Kaul P, Huszti E, Bridges JFP. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with symptomatic heart failure. *Ann. Intern. Med* 2004; 141:343-351.
58. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med*; 2005; 353:1471-1480.

**Xeter**<sup>®</sup>  
rosuvastatin

hatékonyság

A MEGSZELÍDÍTETT ERŐ



erő

védelem



RICHTER GEDEON

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Operatív Marketing Osztály: 431 5987 [www.richter.hu](http://www.richter.hu)  
Gyógyszerbiztonsági Osztály: 505 7032 [drugsafety@richter.hu](mailto:drugsafety@richter.hu)

**Rövidített alkalmazási előírás**

**XETER® 10 mg filmdoboz, XETER® 20 mg filmdoboz, XETER® 40 mg filmdoboz**

rosuvastatin **J:** kevert dyslipidaemia (IIb típus); homozigóta familiáris hypercholesterinaemia **ELL:** Gyógyszerérzékenység, aktív májbetegség, súlyos vesekárosodás, myopathia, terhesség, szoptatás **A:** ajánlott kezdő adag 5 mg és 10 mg, maximális dózis 40 mg naponta **MH:** szédülés, fejfájás, székrekedés, myalgia, asthenia **GYK:** ciklosporin, gemfibrozil, proteáz gátlók, antacidumok, orális fogamzásgátlók **REND:** csak vényre adható ki **OGYI eng szám:** 21173/04, 21173/06, 21173/08

**Árak: támogatás** 10 mg 3942 Ft/doboz, 20 mg 5890 Ft/doboz, 40 mg 7502 Ft/doboz; **tértési díj** 10 mg 986 Ft/doboz, 20 mg 1472 Ft/doboz, 40 mg 1875 Ft/doboz; Eü 90%, 1/d alapján **emelt támogatás** 10 mg 4435 Ft/doboz, 20 mg 6626 Ft/doboz, 40 mg 8439 Ft/doboz; **tértési díj** 10 mg 493 Ft/doboz, 20 mg 736 Ft/doboz, 40 mg 938 Ft/doboz. Az esetleges változások a [www.oep.hu](http://www.oep.hu) honlapon tekinthetők meg. További információért kérjük olvassa el a teljes alkalmazási előírást!

**Lezárva: 2010.02.25.**



**COVEREX-AS 10 mg**

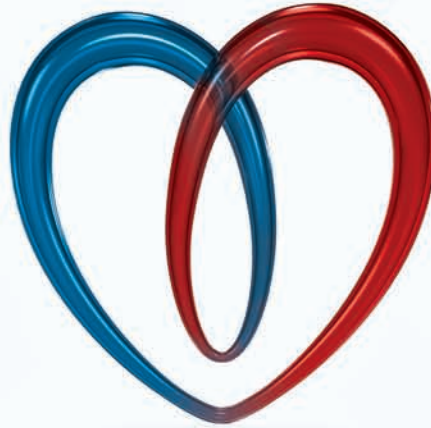
**COVEREX-AS Komb Forte**

**COVERCARD®**  
perindopril + amlodipin

**EGIS**

**EGITROMB®**  
clopidogrel

**Adexor® MR**



**TENAXUM®**  
ritenidín

**apadex®**  
iszapamid 1,0 mg tabletta

**Decholest®**  
alotvaeratin

**TALLITON®**  
szívgyógyászat

**KARDIOLÓGIA**

**NITROMINT® NT<sup>5</sup>/<sub>10</sub>**  
nitroglicerin transzdermális tapasz

**VasiLip®**  
simvastatin

**Hartil® HCT**

**Cardilopin®**  
amlodipin

**SZÍVÜGYEK BEN ITTHON VAGYUNK**

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!  
Termékeink árával és rendelkezésével kapcsolatos információkért forduljon orvoslátogató kollégáinkhoz,  
illetve ezekről tájékozódhat az Országos Egészségbiztosítási Pénztár honlapján: [www.oep.hu](http://www.oep.hu)

HU09/10 kardio 4

További információ: Egis Nyrt. marketingfőosztály 1134 Budapest, Lehel u. 15.  
tel.: 469-22-22, fax: 469-24-59, e-mail: [marketing@egis.hu](mailto:marketing@egis.hu) honlap: [www.egis.hu](http://www.egis.hu)  
Lezárás dátuma: 2010. 04. 21.

 Simmelweis Kiadó

BUSINESS 2009™  
**Superbrands**



## Szívtranszplantáció, keringéstámogató eszközök: Beteg kiválasztás, operatív tevékenység és utánkövetés

Heart transplantation, ventricle assist devices: patient selection, surgical activity, follow-up

Karlócai Kristóf<sup>1</sup>  
Gálfy Ildikó<sup>2</sup>  
Szabolcs Zoltán<sup>3</sup>

**ÖSSZEFOGLALÁS** A szívátültetés napjainkra a terminális szívbetegségek elfogadottan leghatékonyabb kezelési módszerévé vált, mely „cost-benefit” szempontból is a legelőnyösebb kezelési stratégia. Szerzők részletesen ismertetik a szívátültetés indikációit és a várólistára kerülési kritériumait. Hangsúlyozzák, hogy a szívátültetés sikerességének és hosszú távú eredményességének feltételei között a donor menedzsmentnek, a donor szerv kivételének és transzportjának, a donor szerv allokációjának ugyanolyan fontos szerepe van, mint magának a szerv sebészi beültetésének és az azt követő immunszuppressziós kezelésnek. Ismertetésre kerülnek a szívátültetést követően alkalmazott immunszuppressziós irányelvek, valamint a korai és késői eredmények. Külön foglalkoznak a mechanikus keringéstámogató eszközöknek (VAD) a transzplantációs programban betöltött szerepével.

**KULCSSZAVAK** immunszuppresszió, keringéstámogató eszköz, szívátültetés, szívelégtelenség, várólista

**SUMMARY** Heart transplantation (htx) has become the most effective treatment of end stage heart conditions and is regarded as the most advantageous therapeutic modality regarding cost benefit. Authors provide a detailed review of indications for htx, and also preconditions eligible to enroll patients onto the waiting list. Emphasis is made on donor management, organ procurement, transport and allocation as equally important factors of htx success and long term results, along with surgery and following immunosuppressive treatment. Guidelines of postoperative immunosuppression, early and late results are discussed. Special attention is paid to the role of ventricular assist devices (VAD) in htx program.

**KEY WORDS** immunosuppression, ventricle assist device, cardiac transplantation, heart failure, waiting list

Semmelweis Egyetem  
<sup>1</sup>Pulmonológiai Klinika,  
<sup>2</sup>Aneszteziológiai és  
Intenzív Terápiás Klinika  
<sup>3</sup>Szívsebészeti Klinika

### LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Szabolcs Zoltán  
Semmelweis Egyetem  
Szívsebészeti Klinika  
1122 Budapest,  
Városmajor utca 68.  
E-mail:  
szabolz51@t-online.hu

## Bevezetés

A szívtranszplantáció (HTX) kezdetben orvostechnikai bravúrként és nem gyógyító eljárásaként vonult be a medicina történetébe (1967. december 3.). *Barnard* professzort attól függetlenül ünnepelte hangosan az egész világ, hogy az első recipiens csak pár napot élt, sőt a további betegek is meghaltak. Hosszú időre volt szükség, amíg kialakult a HTX helye a gyógyításban, amíg az eljárás a betegek széles körben is hozzáférhetővé vált.

A szervátültetések körében is különös figyelmet fordít a tömegkommunikáció a szívcsereire, ezzel mindig fel lehet kelteni az olvasók figyelmét. A szívcsereit szívesen hasonlítják a motorcserehez. A szakemberek azonban látják a különbséget: míg egy új motor megfiatalítja az autót és újabb sok ezer km-re nyújt gondtalan utazást, addig az új szívvel – azzal együtt, hogy jelentős életminőségi változást hoz a beteg életében – újabb gondok is kezdődnek. A rejekció, a fertőzések, a vasculopathia, a daganatos szövődmények miatt szoros orvosi együttműködés és élet-hosszig tartó gyógyszeres kezelés elengedhetetlen. Ezért is a transzplantációra nem mindenki alkalmas, a betegek

igen részletes kivizsgálása és az alkalmas betegek kiválasztása a sikeres program előfeltétele.

Az eljárás költséges, egy beteg műtétjére és perioperatív kezelésére gyakran 20 millió forintot is kell költeni. Ugyanakkor csak a szívelégtelenség csekély hányada kerülhet szívtranszplantációra, arányuk jóval egy százalék alatti, kb. 0,05–0,06%-nak felel meg. Mégis a transzplantációs programmal nemcsak azok nyernek, akik közvetlenül érintettek. Ha jól szervezett és eredményes, sok száz vagy ezer súlyos szívelégtelenségben szenvedő beteg is egészen más gondozásban részesül, átesik a transzplantációs kivizsgáláson, sokkal aktívabb terápiát kap és állapotrosszabbodás esetén van hová fordulni. A mechanikus keringéstámogató eszközök és a HTX kölcsönösen feltételezik egymást, a műszívprogram is csak a transzplantációs programmal szoros együttműködésben valósulhat meg.

Azzal együtt, hogy az eljárás költséges, a legfőbb feltevés, a jó szerv nem vásárolható meg, annak nincs kereskedelmi ára. Azt mindenki csak egy másik embertől „kaphatja”, ezért bármilyen betegsége és biztosítása is van valakinek, szerv sosem „jár”, azt nem „követelheti” meg. Mindez különlegesen magas szintű etikai munkát igényel

és csak nagy elkötelezettséggel lehet valaki részese a transzplantációs munkának.

A szívtranszplantáció elfogadott kezelési eljárás végállapotú szívelégtelenségben. Bár kontrollált klinikai vizsgálat még sohasem került elvégzésre, általános az egyetértés abban, hogy a transzplantáció – megfelelő szelekciós feltételek esetén – szignifikáns mértékben javítja a túlélést, a terhelhetőséget, az életminőséget és a munkába való visszatérés esélyeit a konvencionális kezeléshez képest. *Ajánlási osztály: I, evidencia szintje: C*

## A HTX szerepe a szívelégtelenség kezelésében

Szívtranszplantációra akkor gondolunk, ha súlyos strukturális szívbetegséget igazoltunk és meggyőződünk a betegség rossz prognózisáról. Mindkét feltétel egyaránt fontos, nem elegendő csak pl. az igen alacsony bal kamra ejekciós frakcióval járó dilatatív cardiomyopathia (DCM) felismerése. Gyakran a beteg gyógyszeres és nem-farmakológiai kezeléssel jó funkcionális állapotba hozható. Ilyenkor szoros követés elegendő, mert lehet, hogy hosszú évekre stabil keringési állapotot tudunk elérni.

A transzplantáció irányú kivizsgálást érdemes azoknak fenntartani, ahol megalapozottan szóba jön ez a beavatkozás. Kár az összes szívelégtelenségben szenvedő beteget költséges és helyenként invazív vizsgálatoknak alávetni, ha eleve tudhatjuk, hogy ez a műtét nem lesz indokolt. Ezért a kivizsgálásnak is feltételei vannak (34):

1. Szignifikáns, funkcionális korlátozottság maximális terápia mellett. NYHA III-IV.
2. Hagyományos sebészi és bal kamra volumenredukciós műtéttel nem kezelhető szívbetegség.
3. Refrakter, életet veszélyeztető angina maximális kezelés és/vagy maximális sebészi próbálkozás mellett.
4. 56 évnél kisebb életkor (56 és 65 év között egyéni elbírálás szükséges).
5. Együtműködő, orvosi kezelést elfogadó beteg, aki a komplex gyógyszeres előírásokat családi segítséggel végre tudja hajtani.
6. Segítő családi hálózat a beteg lakásában vagy a közelben sz.sz. rendelkezésre áll.

Ha ezek a feltételek teljesülnek, a transzplantációt megelőző kivizsgálást célszerű fekvőbeteg-intézetben, transzplantációs központban elvégezni, mert ez kevésbé megterhelő a többnyire súlyos állapotú betegek számára, kívánatos, hogy a beteget a transzplantációs munkacsoport tagjai egyszerre és teljességében láthassák, ajánlatos, hogy az indikációkról és kontraindikációkról azok a szakemberek döntsenek, akik ezzel a kérdéssel rendszeresen és behatóan foglalkoznak és ilyen tapasztalatokkal rendelkeznek. Ezekén túl az esetleges kontraindikációt jelentő állapotok változása az alkalmazott gyógyszeres kezelés mellett (veseelégtelenség, pulmonalis hypertonia, fekélybetegség) az intézetben könnyebben nyomon követhető. A HTX sikere szempontjából a betegnek és családtagjainak részletes felvilágosítása szükséges.

A kivizsgálás menetét, a listára kerülést és a donor szerv allokációt is befolyásolja a beteg sürgősségi állapota. Annak érdekében, hogy a sürgősség ne a kezelő orvos szubjektív döntése legyen, a UNOS (United Network for Organ Sharing) felállította a várakozó recipiensek orvosi sürgősség szerinti csoportjait és meghatározta a csoportok kritériumait. Az 1-es csoportba a folyamatosan valamilyen meghatározott beavatkozásra szoruló, a 2-es csoportba a szívelégtelenségben szenvedő, de ambuláns betegek tartoznak. Prioritást élvez az 1/A csoport, másodlagos prioritása van az 1/B csoportnak és ezek után részesedhet a donor szervben a 2-es csoport (részleteket lásd később a listára helyezésnél). A UNOS 2-es csoportba való felvétel kiterjedt klinikai vizsgálatokat, a keringési elégtelenség kezelésében nagy jártasságot, transzplantációs tapasztalatot igényel.

## Szívtranszplantáció indikációi

A szívtranszplantáció legfőbb indikációja az ischaemiás szívbetegség, a nem ischaemiás eredetű cardiomyopathia, a billentyűbetegségek és ritkán a congenitalis szívbetegség miatti szívelégtelenség rossz prognózissal.

Ritkán a háttérben egyéb betegség, pl. intractabilis arrhythmia, incurabilis szívtumor is állhat.

Ha a szívelégtelenség akut, pl. akut szívinfarctusban, cardiogen shockban, befolyásolhatatlan anginák és életveszélyes ritmuszavarok mellett, az akut szakban indokolt lehet a szívtranszplantáció. Az akut szak elmúltával az indikáció megszűnik, illetve a krónikus kezelés beállítása utáni újabb kivizsgálással újra indikálható.

A prognózis meghatározás feltétele az optimális terápia. Optimális terápia a szívelégtelenség gyógyszereinek széles körű és dózisz beállítását jelenti, valamint a nem farmakológiai kezelési lehetőségek (ICD, kamrai reszinkronizáció) indikálását és alkalmazását a megfelelő módszertani ajánlások szerint. Csak a megfelelően beállított betegek funkcionális vizsgálata nyújt valós prognosztikai képet.

Funkcionális vizsgálatok: NYHA stádium meghatározás, 6 perces járás teszt, ergospirometria. Rossz prognózisa utal a NYHA IV állapot, a 300 m alatti járástávolság, a 12 ml/kg/min alatti maximális oxigénfogyasztás ( $VO_{2max}$ ). Béta-blokkoló intolerancia esetén  $VO_{2max} < 14$  ml/kg/min jelenti a várólistára helyezés indikációját (C). A HFSS pontrendszer szerint nagy kockázatú a 7,2-nél alacsonyabb pontszámú beteg,  $VO_{2max} > 12$  ml/kg/min és  $< 14$  ml/kg/min között a várólistára helyezéshez fontos additív értéket jelent (C).

Jobbszívfél-katéterezés minden várólistára helyezés előtt szükséges (C), 50 Hgmm feletti pulmonalis artériás systolés nyomás és 15 Hgmm feletti transpulmonalis gradiens vagy 3 WU feletti pulmonalis vaszkuláris rezisztencia esetén vazodilatációs teszttel kiegészítve (C).

**A szívtranszplantációs várólistára való felkerülés kritériuma:** a szívtranszplantáció indikációja fennáll, és nincs a transzplantációt kontraindikáló állapot, valamint a transzplantációt a beteg elfogadja.

**A szívtranszplantációs várólistáról való levétel kritériuma:** a szívtranszplantáció indikációja már nem áll fenn, vagy a szívtranszplantációt kontraindikáló állapot alakult ki.

**A szívtranszplantáció recipiensfüggő kontraindikációi** az alkalmatlanság lefolyása szerint lehetnek véglegesek vagy átmenetiek, a súlyosságuk szerint abszolút vagy relatív. Relatív kontraindikációk halmozott előfordulása alkalmatlanságot jelez.

#### **A végleges abszolút kontraindikációk**

1. Súlyos irreverzibilis extracardialis szervkárosodás esetén szívtranszplantáció önmagában.
2. Vaszkuláris stroke súlyos maradványtünetekkel (C).
3. Fixált kisvérköri hypertonia (vazodilatáció után is  $PVR > 5$  WU).
4. Súlyos fokú krónikus, gyógyszerrel és sebészileg nem korrigálható légzési elégtelenség, súlyos fokú obstruktív ventilációs zavar ( $FEV1/FVC < 40\%$ ), súlyos intrapulmonalis AV-shunt ( $FiO_2 = 100\%$ , 30 perc után  $pO_2 < 200$  Hgmm).
5. Súlyos diabeteses szervkárosodás (C)
6. Súlyos fokú perifériás érbetegség (C)
7. HIV antitest pozitívitas
8. Tartós pszichés instabilitás:
  - a) aktív pszichosis, amelyben pszichiátriai szakvélemény alapján megfelelő kooperáció kezelés mellett sem érhető el,
  - b) kooperáció hiányával járó karakteropátia, pszichiátriai szakvélemény alapján.
9. Súlyos cardialis cachexia.
10. Rehabilitációt akadályozó neuromuscularis állapot.
11. Életkor  $> 56$  év (e fölött beteg állapota alapján egyedi kivétel lehetséges).
12. Súlyos osteoporosis.
13. Műtéttechnikai ok: korábbi szívűtét következményei, sternum osteomyelitis.
14. Valamelyik átmeneti kontraindikáció tartóssá válása.
15. Immunszuppresszív szerek szedésének képtelensége bármilyen ok miatt (C).

#### **Az átmeneti kontraindikációk:**

1. Súlyos átmeneti extracardialis szervkárosodás.
2. Jelentős obesitas,  $BMI > 30$  (C).
3. Rossz compliance.
4. Olyan szociális állapot, amiben megfelelő gondozás nem biztosítható.
5. Malignus betegség 3 éven belül (kivéve planocellularis és basalsejtes bőrrák).
6. Aktív gastrointestinalis fekély.
7. Nagy kiterjedésű, jelentős légzési zavart okozó tüdőinfarctus, pneumonia, infiltráció, akut tüdőembolia.
8. Szeptikus állapot, akut infekció, infekzív góc.
9. Drog- vagy alkoholfüggőség (C).
10. A biztonságos immunszuppresszióhoz szükséges higiénés körülmények hiánya.

#### **Relatív kontraindikációk**

1. Fixált kisvérköri hypertonia (vazodilatáció után is  $PVR > 3,5$  WU).
2. Insulinkezelést igénylő diabetes mellitus (C).
3. Három évnél régebbi malignus betegség.
4. Enyhe obesitas ( $BMI 27-30$ ).
5. Közepes fokú osteoporosis.
6. Központi idegrendszeri betegség (parkinsonizmus), demencia, mentális retardáció (C).
7. Infiltratív cardiomyopathiák.
8. Irreverzibilis, súlyos vesefunkció károsodás ( $eGFR < 40$  ml/min) esetén szívtranszplantáció önmagában (C).
9. Dohányzás a transzplantációt megelőző 6 hónapban (C).

#### **A klinikai kép prognosztikai szerepe**

Fontos a szívelégtelenség okának tisztázása a reverzibilis kamradiszfunkciót okozó kórképek kiderítésére, a prognózis meghatározására és azon rendszerbetegségek kimutatására, amelyek esetén a szívatültetéstől rossz hosszú távú eredmény várható. A betegek döntő többségének alacsony az ejekciós frakciója és tág a bal kamrája, melynek hátterében legtöbbször koszorúér-betegség vagy egyéb, nem ischaemiás eredetű DCM áll. Ritkán egyéb ok, pl. incurabilis szívtumor vagy congenitalis eltérés miatt jó balkamra-funkciójú beteg is kerülhet transzplantációra.

*Ischaemiás szívbetegek.* A betegek fele ebbe a csoportba tartozik. Általában az ischaemiás szívbetegek talaján kialakult szívelégtelenségben nagyobb a mortalitás, mint coronariabetegség nélkül. Azonos klinikai és hemodinamikai paraméterek mellett az ischaemiás szívbetegeket hamarabb kell HTX várólistára tenni, mint a többi pangásos szívelégtelenségben szenvedő beteget, feltéve, hogy a revaszkularizáció nem elvégezhető (1). A coronariaműtét a jelentősen csökkent balkamra-funkció mellett nem kis kockázatú beavatkozás, de épp ezek a betegek nyernek a legtöbbet a műtét elvégzésével a konzervatív, gyógyszeres kezeléssel szemben.

Nem ischaemiás eredetű cardiomyopathiában (idiopathiás, familiáris dilatatív cardiomyopathia, vírus-, baktérium- vagy parazita fertőzés okozta carditis-myocarditis, alkoholos eredetű, peripartum, autoimmun kórkép vagy thyreotoxicosis talaján kialakult szívelégtelenség, illetve Lyme-carditis, haemochromatosis, hypertensiv/phaeochromatosis) szenvedő betegek alkotják a szívtranszplantációra kerülők másik nagy csoportját (40–45%). Ide tartozik még az amyloidosis, amiben, bár rendszerbetegség, időnként – csontvelő tarszplantációval kombinálva – sikeres transzplantációt közölnek.

*Billentyűbetegek.* Ez a szívtranszplantációs csoport 4%-át képezi. Hosszan tartó betegség súlyos irreverzibilis tüdőkárosodásokat okoz. Általában a billentyűbetegség talaján kialakult diffúz balkamra-elégtelenségben és következményes fixált pulmonalis hypertóniában szenvedő betegek számára az izolált szívatültetés nem hoz javulást. Ezen betegek esetében a szív-tüdőtranszplantáció mérleghető.

*Congenitalis szívbetegség.* Komplex laesiók, melyek sebészileg nem korrigálhatók, nagyon ritkák (1–2%). Ezek közé tartozik az atrioventricularis canal defectus hypoplasiás bal kamrával, a hypoplasiás bal szívfél szindróma, a multiplex obstruktív rhabdomyomák és fibromák, a szubaortikus obstrukcióval járó univentricularis szív, az Ebstein-anomália súlyos formái és a congenitalis, valamint a gyermekkorban szerzett cardiomyopathiák. Ha a hosszan fennálló bal-jobb shunt következtében Eisenmenger-szindróma alakult ki, a kombinált szív-tüdőátültetés hozhat csak javulást.

A prognózist a betegség időtartama is befolyásolja. Amennyiben a betegség rövidebb ideje tart, nagyobb esély van a spontán gyógyulásra. Egyik vizsgálatban a 7 hónapon belül kezdődött szívelégtelenség 50%-a, míg a 7 hónapról régebben diagnosztizált betegek 0%-a javult a 7 hónapos megfigyelési idő során (2). Egy másik vizsgálatban 55 olyan betegből, akik kevesebb, mint 1 éve voltak tünetesek, 16 beteg javult (29%), összehasonlítva a több mint egy éve tünetes betegekkel, ahol csak 17 javult 114-ből (15%) (3). Ugyanakkor újonnan kezdődő cardiomyopathiában a beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani és agresszív gyógyszeres kezelésben kell részesíteni, ugyanis a mortalitás a súlyos szívelégtelenséggel való első beutalást követő hónapokban a legmagasabb. Ha egyéb körülmény nem szól ellene és állapotuk romlik, akkor listára kell tenni őket.

A kilitásokat a recipiens életkora is befolyásolja: ideális, ha 56 év alatt van, az ennél idősebb kor relatív kontraindikációt képez, amikor egyedi elbírálás alapján lehet döntést hozni.

**A szívtranszplantációra váró betegek sürgősség szerinti besorolása a UNOS algoritmus szerint**

Az Egyesült Államokban a donorszervek elosztását a United Network for Organ Sharing végzi, mely a beteget a szívtranszplantáció sürgőssége alapján kategóriákba sorolja:

*UNOS 1/A*

- I. A beteg a transzplantációt végző klinikán fekszik és
- II. Legalább egy az alábbiak közül:
  - ▶ mechanikus keringéstámogatás (legalább 1)
  - ▶ bal és/vagy jobb kamrai eszköz ≥30 nap
  - ▶ teljes műszív
  - ▶ intraaortikus ballonpumpa
  - ▶ extracorporalis membrán oxigenator
  - ▶ mechanikus keringéstámogatás 30 nap szövőd-ménnyel
  - ▶ gépi lélegeztetés
  - ▶ nagy dózisú intravénás inotrop kezelés (dobutamin ≥7,5 g/kg/min vagy milrinon >0,5 g/kg/min) több-féle inotrop kezelés, folyamatos hemodinamikai monitorozás (csak 7 napig)
  - ▶ várható élettartam kevesebb, mint 7 nap (csak 7 napig érvényes)

III. A Transzplantációs Várólista Bizottság jóváhagyta a listára helyezését

*UNOS 1/B*

- I. Legalább egyik a kettő közül:
  - ▶ bal vagy jobb szívfelet támogató mechanikus eszköz több mint 30 napig szövődmény nélkül
  - ▶ folyamatos intravénás inotrop infúzió és
- II. A Transzplantációs Várólista Bizottság jóváhagyta a listára helyezését

*UNOS 2*

Minden egyéb, aktív listán lévő beteg.

Az UNOS 1 csoportban terheléses tesztek nem végzünk, de laborvizsgálatokra, szerológiai vizsgálatokra és hemodinamikai vizsgálatra ugyanúgy szükség van.

A UNOS beosztás szerint a legsürgősebb csoportba tartozó betegnek a transzplantációt végző klinikán kell tartózkodni, kitöltött transzplantációs adatlappal a helyi bizottság útmutatása szerint. Nem minden mechanikus keringéstámogatási eszköz számít egyformának. Fontos a mechanikus eszközökkel kapcsolatos időköznyer figyelembe vétele. Ennek az az oka, hogy a műszív beültetése után az első három hétben a mortalitás hetente 5–10%. Ezért az eszköz beültetése után túl korai transzplantáció esetén a legnagyobb a mortalitás. Ezen túl fontos kiemelni, hogy az 1/B státusba az a beteg is beletartozik, aki otthoni dobutamin kezelésben részesül, dózistól függetlenül.

Ma már a fejlett központokban a betegek 75%-a a UNOS 1-ből kerül szívtranszplantációra és csak 25% a UNOS 2-ből (4).

**Neminvaszív kockázatbecslés**

Multivariációs kockázatbecsléssel a szívtranszplantációs kivizsgálásra beutalt betegek várható életkilátásai jól prognosztizálhatók. Hét paraméter alkalmazásával létrehozott index, az ún. heart failure survival score segítségével (HFSS) jól elkülöníthetők az alacsony (>8,1), a közepes (7,2–8,1) és a nagy kockázatú (<7,2) betegcsoportok egy éves túlélésük alapján (5).

Kockázatbecslés szívelégtelenségben	HFSS
Alacsony	> 8,1
Közepes	7,2–8,1
Magas	<7,2

Ezért ezt a neminvaszív vizsgálatokon alapuló indexet egyre szélesebb körben használják a szívtranszplantáció indikálása során is (6). Az alábbi hét paraméterből a következő képlet segítségével számítható ki a *HFSS index*:

1. van-e coronariabetegség,
2. van-e intraventricularis vezetési zavar,
3. EF,
4. nyugalmi szívfrekvencia,
5. Se-Na,
6. átlagos vérnyomás,

7.  $VO_{2max}$ .

$$HFSS = ABS(1 \times 0,6931 + 2 \times 0,6083 - 3 \times 0,0464 + 4 \times 0,0216 - 5 \times 0,047 - 6 \times 0,0255 - 7 \times 0,0546)$$

## A recipiens kivizsgálás vizsgálatának összefoglalása

### I. Klinikai, laboratóriumi vizsgálatok

- ▶ Testsúly, testmagasság
- ▶ Vércsoport, antitest szűrés
- ▶ Kémiai vizsgálatok (szérumelektrolitek, glükóz, májenzimek, bilirubin, T3, T4, BUN, szérumkreatinin, kreatininclearance, total protein, szérumalbumin, lipidprofil)
- ▶ Kvalitatív és kvantitatív vérkép és thrombocytaszám-meghatározás
- ▶ PRA meghatározás. Ha a PRA aránya (panel reactiv antibody) >10%, lehetőleg HLA tipizálás és cross-match, lymphocytotoxicitási teszt elvégzése ajánlott akkor is, ha ez késlelteti a beteg kiválasztását. Magas PRA mellett ugyanis korai hiperakut rejekció lehetséges.
- ▶ Vizeletvizsgálat (vizelet baktérium, gomba és virológia, üledék, általános vizsgálat)
- ▶ Protrombinidő, parciális tromboplastinidő
- ▶ Prostataspecifikus antigén
- ▶ Széklet Weber-teszt

### II. Egyéb eszközös vizsgálatok

- ▶ EKG
- ▶ Echokardiográfia, rossz echókép esetén izotóp EF
- ▶ Koronarográfia (ha szükséges)
- ▶ Jobbszívfél-katéterezés – hemodinamika
- ▶ Mellkasröntgen (kétirányú)
- ▶ Ergospirometria
- ▶ Spirometria
- ▶ Carotis-Doppler
- ▶ Ormelléküreg-felvétel
- ▶ Hasi ultrahangvizsgálat
- ▶ Perfúziós tüdőscintigráfia (tüdőembolia esetén)

### III. Konzíliumok

- ▶ Szociális háttér
- ▶ Fogászat
- ▶ Infektológia sz.sz.
- ▶ Pszichiátria
- ▶ Neurológia sz.sz.
- ▶ Nefrológia sz.sz.
- ▶ Gasztroenterológia sz.sz.
- ▶ Fül-orr-gégészeti sz.sz.
- ▶ Nőgyógyászat sz.sz.
- ▶ Urológia sz.sz.

### III. Infektológiai vizsgálatok

A transzplantációval kapcsolatos fertőzések elleni védelem a műtét előtti infektológiai status felmérésével kezdődik. Az immunszuppressziós kezelés lappangó gyulladások fellángolását okozhatja, vagy ellenanyag hiánya esetén egyes kórokozók súlyos klinikai tüneteket hozhatnak létre. A kötelező rutin szerológiai vizsgálatok eltéréseinek értékeléséhez kardiológus, TX-ben jártas infektológus szoros együttműködésére van szükség.

- ▶ Transzplantációt befolyásoló vizsgálatok
  - ▶ Hepatitis B felületi antigén
  - ▶ Hepatitis C antigen, ha pozitív, PCR
  - ▶ HIV szűrés
  - ▶ RPR vagy VDRL
  - ▶ PPD (Mantoux) bőrpróba
- ▶ Transzplantáció utáni kezelést befolyásoló vizsgálatok szűrése
  - ▶ Toxoplasma titer (IgG)
  - ▶ CMV IgG titer – átvészeltséget mutat
  - ▶ Rubeolatiter
  - ▶ Herpes simplex (HSV) IgG titer – átvészeltséget mutat
  - ▶ Varicella zooster (VZV) titer (ha negatív, vakcina adása szóba jön)
  - ▶ Epstein–Bar-virus (EBV) IgG titer – átvészeltséget mutat

## A szívátültetés sebészi vonatkozásai

A szívátültetés akkor sikeres, ha a cardialis „end stage” állapotban lévő és a HTX várólistára felkerült beteg a transzplantáció által tartósan jó életminőséget nyer. A donor szerv sebészi beültetése ennek a sikernek csak az egyik, bár mesze nem elhanyagolható stációja. A műtét rövid és hosszú távú eredményessége a *transzplantációs folyamat* egymásra épülő és egymással illeszkedő, azonos fontossággal bíró feladatköreinek az eredője (7).

### 1. Donormenedzsment

A célszerűség és a donációs lehetőségek maximalizálása megkövetelné, hogy spanyol mintára, minden nagyobb kórház transzplantációs koordinátort alkalmazzon. Az ő feladata lenne, kórházon belül felkutatni mindazokat a betegeket, akik valószínűsíthetően agyhalál közeli állapotba kerültek, és akik potenciális donorként jöhetnek majd szóba. A potenciális donor, az agyhalál deklarálása után válik donorrá. Az agyhalál akkor mondható ki, ha mély – petyhüdt – eszméletlenség és 12 órás észlelés mellett a következő agytörzsi reflexek egyik oldalon sem váltathatók ki: pupillareflex, corneareflex, trigeminofacialis fájdalomi reakció, vestibuloocularis reflex, köhögési reflex. A donorokat intenzív osztályon kell elhelyezni, ahol az intenzívterápia ápolási és kezelési lehetőségeinek maximális felhasználásával,

- ▶ biztosítani képesek a donor optimális szöveti és szerv perfúzióját, a lehető legszerényebb inotrop támogatás mellett,
- ▶ rendezni képesek a donor folyadék és elektrolit háztartását,
- ▶ biztosítani képesek a normál testhőmérsékletet és eredményesen tudják megelőzni a másodlagos infekciók kialakulását.

A korszerű és hatékony donor menedzsment jelentős személyi (intenzív orvos és nővér) felkészültséget, intézeti elkötelezettséget és költségáfordítást igényel!

## 2. Donor szerv allokációja (recipiens kiválasztás)

A HTX hosszú távú eredményei további javulásának egyik kulcskérdése a donor szív allokációjának tökéletesítése. A kínáltközvetítő szív számára a legmegfelelőbb recipiens kiválasztása csak elegendő nagyságú recipiens „pool” esetén lehetséges.

A donor szerv allokációja tehát, hogy melyik várólistás beteg kapja meg a szóban forgó szervet az alábbi szempontok figyelembevételével történik:

- ▶ ABO vércsoport egyezőség,
- ▶ testsúly (donor-recipiens között ne legyen 15–20%-ot meghaladó testsúly eltérés),
- ▶ UNOS sürgősségi besorolás,
- ▶ várólistás idő hossza,
- ▶ recipiens pulmonalis vaszkuláris rezisztenciája (PVR < 4 Wood),
- ▶ donor szív várható hideg ischaemiás ideje (<4 óra),
- ▶ nemek szerepe (nőből-férfibe történő beültetés magasabb kockázat),
- ▶ magas recipiens PRA aktivitás ( $\geq 10\%$ ).

Amennyiben egy adott donációs lehetőség esetén a vércsoport és testsúly ( $\pm 20\%$  eltérés) vonatkozásában több recipiens is szóba jöhet, úgy a cardialis állapot súlyossága dönt a kedvezményezett javára. Megközelítően azonos cardialis állapotú recipiensek esetén pedig a várólistán eltöltött idő hossza az irányadó. Ezen főszempontok mellett azonban vannak további kritériumok, melyek alapvetően befolyásolhatják a recipiens kiválasztását.

A recipiens magas pulmonalis vaszkuláris rezisztenciája (PVR  $\geq 4$  Wood), vagy a donor szerv feltételezhetően hosszabb hideg ischaemiás ideje ( $\geq 4$  óra) egyaránt korai graft elégtelenség okozója lehet. Az előbbi esetben a jobb szívfél, az utóbbiban a bal kamra diszfunkciója jellemzi a graft elégtelenséget. Magas recipiens PVR esetén a korai graft elégtelenséget csak egy, a recipiensnél fiatalabb, de nagyobb súlyú donorból származó „erős” szív beültetésével tudjuk kivédeni, relative rövid hideg ischaemiás idő mellett. Elhúzódó hideg ischaemiás idő lehetősége esetén (hosszú transzportidő), pedig célszerű kisebb testsúlyú recipienst választani, alacsony PVR-rel. Nőből származó donor szervet lehetőleg nőbe ültessünk, vagy csak kisebb testsúlyú férfibe, főleg abban az esetben, ha a férfi recipiens PVR-je magas. A potenciális recipiens maga-

sabb, 10%-ot meghaladó PRA (panel-reactive antibody) aktivitása és a rejekciós epizódok előfordulási gyakorisága, súlyossága között ok-okozati összefüggés van. A United Network of Organ Sharing (UNOS) ajánlása szerint ilyen esetekben a transzplantációt megelőzően cross-match vizsgálat szükséges a recipiens széruma és a donor lymphocytái között. Pozitív eredmény esetén a donor szerv beültetése a szóban forgó recipiensnek nem ajánlott. A PRA szint csökkentésére plazmaferézis javasolt, mely eltávolíthatja a recipiens vérében lévő antitesteket (8, 9).

Szem előtt kell tartanunk, hogy hibás allokáció esetén nem egy, hanem két embert veszíthetünk el! Éppen ezért a HTX várólistán lévő alacsony betegszám allokációs nehézséget okozhat, amennyiben a várólistán nem találunk az adott donor szív befogadására és hosszú távú működtetésére alkalmas „ideális” recipienst. Ilyen helyzetekben kényszer megoldások születhetnek, vagy éppen visszamondhatjuk a donációs lehetőséget, hivatkozva az alkalmas recipiens hiányára. Az elmúlt két évben (2008-2009) 28 donor szív nem került beültetésre, mert nem volt alkalmas recipiens a várólistán. Magyarország nem tagja az Eurotranszplantnak, így ezek a szívek külföldi rászorulókat sem menthették meg!

## 3. A donor szerv kivétele és transzportja

A donor szív kivétele az esetek többségében multi-organ donáció keretében történik. A szervkivevő teameknek szoros együttműködésben kell ténykedniük. A szívsebész feladata akkor kezdődik, amikor az eltávolítandó hasi szervek (vesék, máj, hasnyálmirigy) kivételéhez szükséges sebészi preparációk és a szerv perfúziókat lehetővé tevő kanülálások megtörténtek. A szívsebész, a tüdőket eltávolító mellkasebészsel együtt végzi a szív kivételének előkészítését. A heparinizációt követően az aorta ascendens és mindkét véna cava lefogásával egy időben indítják el a hasi szervek, a tüdők protektív perfúzióját, valamint a szívet megállító, a myocardium védelmét szolgáló cardioplegiás oldatnak (2 liter Custodiol) a beadását. Az egyes szervek védelmére lokális jelölést is alkalmazunk. Miután a cardioplegiás oldat lefolyt, átvágjuk a két vena cavát, az aorta ascendens, az arteria pulmonalist. A bal pitvar dorsalis falának, a vena pulmonalisok beömlésével együtt történő visszahagyása mellett a szívet kiemeljük a mellkasból. A szív eltávolítását végző sebésznek – inspeccióval és palpációval – kell meggyőződnie a szív donációra történő alkalmasságáról: ép szívbillentyűk, ép pitvari septum, meszes plaque-októl mentes, épnek tűnő koszorúerek.

Az eltávolított szívet egymás után három, hideg oldattal töltött, gondosan lezárt műanyag zacskóba helyezzük, majd ezekkel együtt, jégkásába ágyazva, hűtődobozba zárjuk. Ebben történik a szerv szállítása. A donor szív hideg ischaemiás ideje (a szív kiemelése – transzportja – beültetése között eltelt idő hossza, más szóval a szívnek a vérkeringésből való kirekesztettségének ideje) lehetőleg ne haladjon meg a 4 órát.

#### 4. A donor szerv sebészi beültetése:

A recipiens műteti előkészítését, anesztéziáját, a műtét megkezdését, a mellkas megnyitását, a szükséges kanülálásokat, az extrakorporális (EC) perfúzió indítását és a szív eltávolítását lehetővé tevő összes preparációt úgy kell időzíteni, hogy a donor szerv megérkezésekor már csak a beteg szív eltávolítása maradjon hátra. A szív beültetésének két technikája ismert. A régebbi, ma már ritkábban alkalmazott Shumway–Lower-, más néven „biatrialis” módszer. Ez a technika a recipiens szív mindkét pitvarának dorsalis felét megtartotta, így az alsó, felső gyűjtő vénák jobb pitvari, és a pulmonalis vénák bal pitvari beömlését is. A módszer hátránya a beültetést követően gyakrabban előforduló jobb pitvari diszfunkció volt.

Újabb az úgynevezett „bicavalis” technikát részesítjük előnyben. Ez utóbbinál öt varratsort kell elkészíteni: a bal pitvar és a négy nagy ér (cava inferior → cava superior → arteria pulmonalis → aorta ascendens) vonatkozásában (1. ábra). Ennél a technikánál ritkábban találkozunk jobb pitvari funkció zavarral. Technikai nehézséget okozhat a recipiens és donor szív között nem ritkán meglévő jelentős méretbeli diszcrepancia. Ilyenkor a pitvarok és az erek feszülésmentes egyesítésére magunk is számos plasztikai megoldást dolgoztunk ki. Alapvető sebészi követelmény, hogy a varratsoroknak jól és vérzésmentesen kell zárniuk. Gondos légtelenítés, aorta felengedés, defibrilláció után, a reperfúzióra szánt idővel nem spórolva, szükség esetén chronotrop/inotrop támogatás, bradycardia esetén pitvar – kamrai pacemaker vezérlés mellett választjuk le a beteget az EC perfúzióról.

Az eltávolított, rendszerint hatalmas méretű szív helyére beültetett, méretében sokkal kisebb donor szív valószínűleg elvész a hatalmas pericardiumzsákban. Ennek lehet a következménye a korai posztoperatív időszakban ismét-

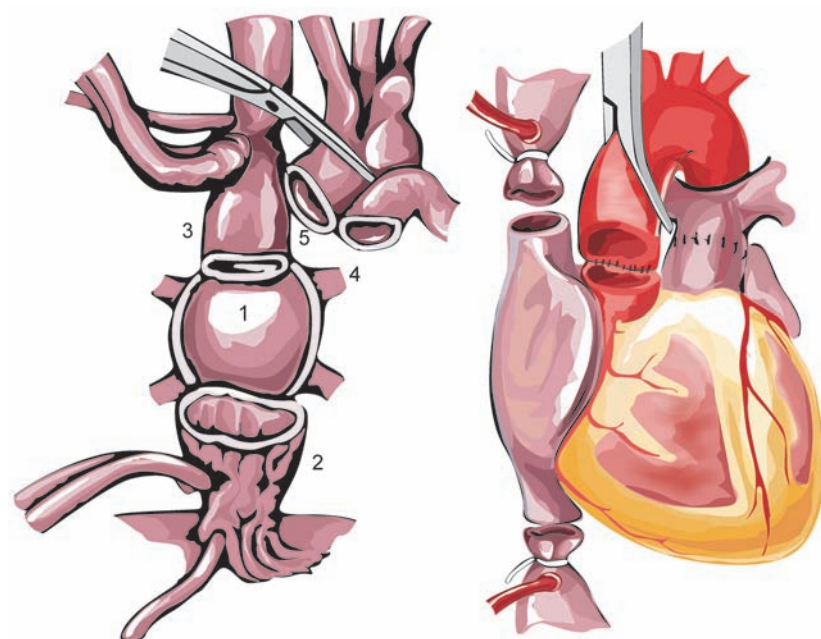
elten megjelenő tetemesebb mennyiségű pericardialis folyadék (2. ábra).

#### 5. Az immunszuppresszió alapjai

A transzplantációt követően, az aorta felengedés pillanatától kezdődően, működésbe lép a recipiens szervezet természetes és szerzett immunreakciója, amelynek célja a szervezet számára idegen struktúra, jelen esetben az éppen beültetett szív megsemmisítése, eltávolítása.

A természetes védekezésben elsősorban a fagocitáló sejtek és a komplement rendszer vesznek részt, amelyek azonnal rendelkezésre állnak és működésbe lépnek, amint a donor szív a recipiens vérkeringésébe bekapcsolódik. Keringő, nem specifikus ellenanyagok, citokinfelszabadulás és komplementaktiválódás hatására gyulladáshoz vezet, amelynek során a fagocitáló sejtek helyszíni tömörülésével, és ezzel egyidejűleg a későbbi specifikus, szerzett immunválaszban részt vevő sejtek odavonzásával. A természetes, nem specifikus immunválasz az átültetett szívizomban gyulladáshoz és sejtkárosodáshoz vezet. Sajátos és rendkívül súlyos formája a kilökődésnek a hiperakut rejekció, amelynek során a preformált, már a transzplantáció előtt is a recipiens szervezetében jelenlevő, donorelleses antitestek hatására az aktiválódott komplementrendszer direkt módon lizálja a szív endothelsejtjeit, miközben masszív granulocytainfiltrációt idéz elő (10). Hiperakut rejekció esetén a transzplantált szív akár percekkel a reperfúzió elindítása után elpusztulhat.

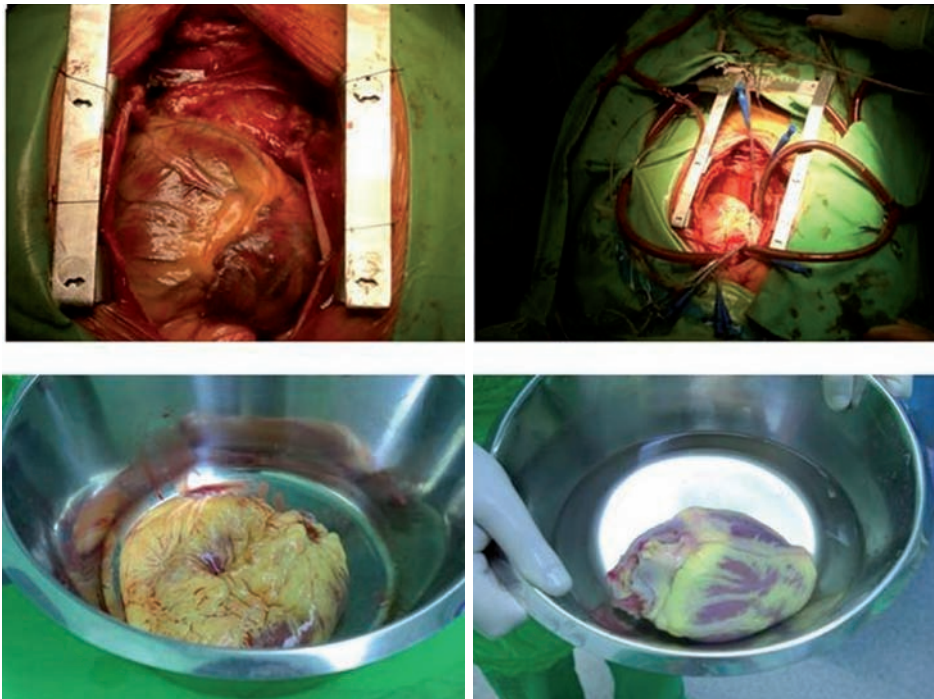
A szerzett védekezési mechanizmusok kialakulása időigényesebb folyamat, amelynek során specifikus immunválasz alakul ki (11). Az antigént felismerő és az immunreakciót létrehozó sejtek a B- és T-lymphocyták. A B-lymphocyták felelősek a specifikus ellenanyag-termelé-



1. ábra

A „bicavalis” szívátültetés öt varratsora (bal pitvar, VCI, VCS, pulmonalis, aorta)





2. ábra

A recipiens (bal oldali képek) és a donor szív

sen alapuló humorális reakcióért, a T-lymphocyták a sejtes immunválaszért. Az idegen fehérjék felismerésének és a védekezési reakció kialakulásának alapja a minden egyedre jellemző fő hisztokompatibilitási komplex (major histocompatibility complex – MHC), amely a 6-os kromoszómán található azon géneket tartalmazza, amelyek a fő hisztokompatibilitási antigéneket, az MHC molekulákat vagy glikoproteineket kódolják. Emberben ezeket az antigéneket humán leukocita antigéneknek (HLA) nevezzük. Az MHC génjei 3 osztályba sorolhatók, ezek közül az I. és a II. osztály génjei azok, amelyek a transzplantáció szempontjából jelentős HLA szintézisében részt vesznek. Az I-es osztályba sorolható glikoproteinek a HLA A, B, C, míg a II-es osztályba a HLA DR, DQ, DP tartozik. Az MHC géneknek és következésképpen az MHC-molekuláknak (glikoproteinek) a polimorfizmusa képezi a graft rejekció alapját. A transzplantáció során, az aorta felengedést követően a T-lymphocyták vagy direkt módon ismerik fel a beültetett szív MHC molekuláját vagy indirekt módon úgy, hogy a recipiens antigén prezentáló sejtje (antigen presenting cell – APC), miután bekebelezte és megfelelően előkészítette a donor antigén molekulát, a saját MHC-molekulájába ágyazva prezentálja azt a T-lymphocytának (10). A direkt felismerés során mind CD4+ T-helper, mind CD8+ citotoxikus T-lymphocyták (CTL) aktiválódnak. Az indirekt felismerésben a CD4+ T-helper lymphocyták vesznek részt. Az aktivált CD4+ T-helper lymphocyták szerepet játszanak mind a CD8+ CTL, mind a B-lymphocyták aktiválásában.

A T-sejtek aktiválódása több fázison keresztül, alapvetően 3 jelrendszer, szignál útján jön létre. Az első fázis a T-lymphocyta felszínén található receptor (T cell receptor – TCR) kötődése az APC felszínén levő, donor antigént hordozó MHC molekulához (1. szignál). A kapcsolódás hatására létrejön még egy kötés az APC felszínén levő B7

és a T-lymphocyta felszínén található CD28 molekula között (2. szignál). A két transzmembrán szignál hatására nő a citokintermelés, amelyhez többek között a calcineurin aktivitás fokozása szükséges. A calcineurin a nukleáris faktoron keresztül fokozza a citokin gének transzkripcióját és következésképpen a citokinek, elsősorban az interleukin 2 (IL-2) termelését. Az IL-2 a T-lymphocyta felszínén található IL-2 receptorhoz (IL-2R vagy CD25) kötődik és egyrészt a saját termelődését fokozza (autokrin hatás), másrészt a sejtből kikerülve, más T-lymphocyták aktiválásához járul hozzá (parakrin hatás). Az IL-2 kötődése az IL-2R-hez egy újabb transzmembrán jelet hoz létre (3. szignál), amelynek közvetítésében nagyvalószínűségű szerepet játszik az mTOR (mammalian target of rapamycin) elnevezésű protein. A 3. szignál hatására a sejtciklus a G1 fázisból az S szintézis fázisba lép, és beindul a sejtproliferáció. A celluláris rejekció során a T-sejt aktiválódást és proliferációt követően a CTL-k elpusztítják a beültetett szervet.

A B-sejtek aktiválódása az antigénnek a B-sejt felszínén levő immunglobulinhoz (Ig) való kötődésével indul. Az antigén bekebelezése és feldolgozása után a B-sejt a saját MHC molekulájába ágyazott antigén molekulát prezentálja a specifikus T-sejtnek, amely kötődni fog a B-sejt felszínén levő MHC-antigén komplexhez. A kapcsolódás hatására a T- és a B-sejt kölcsönösen aktiválja egymást. A folyamat végeredménye a B-sejt átalakulása ellenanyag termelő plazmasejtté vagy memória B-sejtté. A humorális rejekcióban az Ig-termelés opszonizáció vagy komplemmentaktiválás útján vezet a beültetett szerv pusztulásához.

### Az immunszuppresszív terápia

A fenti, nagyon egyszerűsített leírásból is kikövetkeztethető, hogy az immunszuppresszív terápia alapját azok a

folyamatok kell, hogy meghatározzák, amelyek a T- és B-lymphocyták aktiválódása és proliferációja során lezajlanak. A főbb támadáspontok szerint a következő hatásmechanismusok érvényesülnek az immunszuppresszív terápiában: kalcineuringátlás révén a citokinszintézis csökkentése, antimetabolit hatáson alapuló proliferációgátlás, IL-2R-blokkolás, mTOR-inhibición alapuló proliferációs szignál gátlás, citolitikus hatással rendelkező poli- vagy monoklonális Ig-reakció. Az immunszuppresszív terápia összetétele és dozírozása szívtranszplantációs centrumonként változhat a helyi protokolloknak megfelelően. Alapvetően azonban az adott beteg állapota szabja meg a gyógyszer kiválasztást és az adagolást. Az immunszuppresszió célja egyrészt a rejekció megelőzése, másrészt a kialakult rejekció kezelése.

### **A rejekció megelőzése**

Az alap immunszuppresszív terápia az esetek több mint 50%-ában indukciós kezeléssel és fenntartó kezeléssel áll (12, 16).

*Az indukciós terápia* a közvetlen perioperatív időszakban alkalmazott drasztikus immunszuppressziót jelenti, amely lehetővé teszi, hogy a fenntartó kezelést szolgáló gyógyszerek terápiás szintjének kialakulásáig a beteg védett legyen a rejekcióval szemben. Az indukciót nagy dózisu szteroid és poliklonális antilymphocytá antitest (antilymphocytá globulin – ATG) adásával valósítjuk meg. Az ATG azért policlonális, mert a lymphocytá felszínén található különböző molekulák, pl. a T-lymphocytákon CD2, CD3, CD4, CD8, CD45, a B-lymphocytákon CD19, CD20, CD21 stb., ellen ható antitesteket tartalmaz. Az ATG komplement dependens cytolysis és apoptosis révén vezet a T-sejtek eliminációjához. Egyes centrumok a policlonális nyúl vagy ló ATG helyett monoklonális, anti-IL-2R (anti-CD25) antitestet, basiliximabot vagy daclizumabot adagolnak az indukciós terápia részeként (1315). Az ISHLT 2008-as statisztikája szerint 2007-ben nagyobb számban használtak IL-2R antagonistát, mint ATG-t az indukciós terápiában (16). Egy nemrégiben készült metaanalízis azonban nem tudta kimutatni, hogy ezeknek a monoklonális antitesteknek a használata bármilyen előnyt jelentene a mortalitás vagy a graft kilökődés szempontjából az ATG-vel szemben (17). Kutatások folynak anti-CD52 ellenes monoklonális antitesttel, alemtuzumabbal is, de az indikációt igazoló egyértelmű eredmények még nincsenek (18).

*A fenntartó kezelés* kezdetben általában hármas gyógyszer-kombinációból áll, ami kalcineurin inhibitor (CNI) + antimetabolit hatású proliferációt gátló szer + szteroid együttes adását jelenti.

A CNI képezi a tartós immunszuppresszió alapját. Ma már elsőként választandó szerként tacrolimust adunk, a cyclosporin a második helyre szorult (19, 20). A kalcineurin inhibitorok bevezetése mérföldkő az immunszuppresszív terápiában, nekik köszönhetően a graft rejekciók száma lényegesen csökkent, a graft túlélés jelentősen nőtt. Jelentőségük abban áll, hogy bár erős immunszuppresszánsok, szelektíven hatnak a lymphocytákra úgy,

hogy közben nincs mielotoxikus hatásuk. Jelentős mellékhatásuk a nefrotoxicitásuk. Jelenleg nincs egységes stratégia arra vonatkozóan, hogy veseelégtelenség esetén hogyan lehet kiváltani vagy csökkenteni a kalcineurin inhibitor adagolását. Próbálkozások folynak IL-2R antagonistáknak (21) vagy mTOR inhibitoroknak (22, 23) a terápiába való beépítésével, de konkludens eredményekről még nem számolhatunk be.

Első vonalbeli antimetabolit a mycophenolat-mofetil (MMF), második vonalbeli az azathioprin (AZA). Az MMF a de novo purin szintézist gátolja, és ezáltal megakadályozza a T- és B-lymphocytá proliferációját (24). Az MMF, a tacrolimushoz hasonlóan, nagymértékben hozzájárult ahhoz, hogy az utóbbi két évtizedben a graft kilökődések száma és súlyossága jelentősen csökkent. Ezek a szerek tették lehetővé a szteroid akár teljes elhagyását a hatodik, de legkésőbb a tizenkettedik hónap végére a betegek jelentős részénél. Tekintettel arra, hogy hosszú távon a szteroidok rendelkeznek a legtöbb mellékhatással, a szteroid spóroló majd elhagyó protokollok fontos előrelépést jelentenek.

### **A rejekció kezelése**

A fentiekben leírt immunszuppresszív terápia célja a beültetett szerv kilökődésének megelőzése. A rejekció a transzplantációra jellemző szövödmény, amely a transzplantált beteg életében bármikor előfordulhat. Ennek megfelelően az immunszuppresszív terápiát a betegnek élete végéig folytatnia kell.

Az akut rejekció az első 3-6 hónapban a leggyakoribb. Lehet celluláris (T-lymphocytá által okozott) vagy humorális (B-lymphocytá által okozott).

*Az akut celluláris rejekciónak* súlyosság szerint 4 fokozata van, grade 0-tól grade 3-ig (25). Grade 2 jelöli a multifocális myocytá károsodás megjelenését, amikor már rejekció ellenes gyógyszeres kezelésre van szükség. A kezelést nagy dózisu szteroid lökésterápiával kezdjük, és hatástalanság esetén policlonális (ATG) vagy monoklonális antitesttel folytatjuk IL-2R antagonistával, esetleg muronomabbal, amely egy CD3-ellenes antitest (OKT-3).

*A humorális kilökődésben* keringő specifikus antitestek okozzák a myocardium károsodását, elsősorban az endothel károsítása révén. A terápiát az immunadszorpció, illetve a plazmaferezis jelenti, amelyet rituximabbal egészítünk ki (26-28). A humorális rejekció ritkább, de nehezebben befolyásolható, mint a celluláris, és gyakran csak akkor kerül a látóterünkbe, amikor már hemodinamikai labilitást okoz.

*A krónikus rejekció* az epicardialis és intramyocardialis coronariák endotheliumának a károsodását okozza, az intima megvastagodásával és coronaria stenosisal vagy occlusióval. Ezért a krónikus rejekciót az allograft coronaria-vasculopathiával (cardiac allograft vasculopathy – CAV) azonosnak tekintjük. A CAV kialakulásában mind T-, mind B-lymphocytához kötött immunmechanizmusok szerepet játszanak. Jellemző a nehezen befolyásolható progresszió, a multiplex myocardialis infarctusok kialakulása és a súlyos myocardialis diszfunkció. Sok esetben vé-

gül az egyedüli hatékony kezelés csak a retranszplantáció lehet (28, 29). A CAV prevalenciája az első évben 7%, 5 éves túlélés esetén 31%, 10 éven belül pedig 52%. Az egy év utáni halálozás harmadik leggyakoribb oka (16).

Az akut kilökődés diagnosztizálására számtalan nem-invaszív eljárás kidolgozásával próbálkoztak már, de ezidáig az egyedüli megbízható diagnosztikai módszer a szívizom-biopszia, amelynek rutinszerű periodikus elvégzése a szívtranszplantációban egyelőre kötelező. A CAV diagnózisa a koronarográfián vagy a még érzékenyebb intravaszkuláris ultrahang- (intavascular ultrasonography – IVUS) vizsgálaton alapszik.

## Szívtranszplantáció korai és késői szövődményei

A korai, 30 napon belüli szövődmények közül a leggyakoribb a beültetett szív elégtelen működése, a korai graftelégtelenség. Kezelése komplex inotrop és vazóaktív terápiát, szükség esetén intraaortikus ballonpumpa és vég-ső esetben műszív beültetését jelenti.

Az immunosuppresszió következtében a transzplantált betegek sokkal fogékonyabbakká válnak az infekciókra, mint a nem immunosupprimált populáció. Az első 30 napon az infekciók a szövődmények között, gyakoriság szerint a második helyen állnak, megelőzve a rejeckiót. A korai posztoperatív időszakban a bakteriális fertőzések dominálnak, a későbbiekben megjelenhetnek a vírus-, gomba- és protozoonfertőzések is. A cytomegalovírus- (CMV) fertőzés leggyakrabban a második hónap után jelentkezik. Legnagyobb veszélynek azok a CMV-negatív recipiensek vannak kitéve, akik CMV-pozitív donortól kapnak szervet. A CMV elleni profilaxis (ganciklovir) az első 3 hónapban szerves része a terápiás protokollnak. A gombafertőzések közül az *Aspergillus*-infekció a leggyakoribb, a protozoonok közül a *Toxoplasma*. Jellemző még a *Pneumocystis carinii* okozta pneumonia is. A toxoplasma és a *Pneumocystis carinii* elleni, egész életen át tartó profilaxis szintén része a protokollnak.

A hosszú távú utánkövetés során a bármikor fenyegető rejeckió és infekció mellett az immunosuppresszív terápia egyéb káros hatásainak a következményeivel is meg kell küzdenünk. A CAV mellett mortalitás szempontjából a legfontosabb kórképek a malignomák. A transzplantált betegekben 3–4-szer gyakoribbak a malignus betegségek, mint a normál populációban. Leggyakoribbak a bőr, a tüdő rosszindulatú elváltozásai és a poszttranszplantációs limfoproliferatív rendellenesség (poszttransplant lymphoproliferative disorder – PTLD). Egy éven belül a prevalencia 7%, de az 5 évet túlélő transzplantált betegek 15%-ában, a 10 évet túlélő betegek 32%-ban jelentkezik valamilyen malignoma. A második-harmadik évben a második leggyakoribb halálok a graftelégtelenség után, 3 év után viszont az első (16).

Az immunosuppresszió egyéb káros hatásai közül mindenképpen megemlítendő a nefrotoxicitás miatt kialakuló krónikus veseelégtelenség, a hypertonia, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, osteoporosis. Ezen kórké-

pek kezelésénél mindig figyelembe kell venni az immunosuppresszív szerek és az egyéb gyógyszerek között fennálló esetleges kölcsönhatásokat.

## Korai és késői eredményesség

Az ISHLT 1993 óta gyűjtött adatai szerint az egyéves túlélés eléri a 90%-ot, az 5 éves túlélés a 70%-ot, a 10 éves pedig a 45%-ot (16).

Az életminőségben bekövetkező változást jól szemlélteti, hogy egy év után a betegek 20–25%-a teljes munkaidőben aktívan dolgozik, további 5% pedig részmunkaidőben. Egy év után a betegek 90%-a aktivitáskorlátozás nélkül él, és mindössze 8–9%-a szorul valamilyen szintű segítségre a mindennapi életvitelben (16).

## Keringéstámogató eszközök és a szívatültetés

A szűkös donor-„kapacitás” miatt világszerte növekszik a várólistán lévő betegek száma, következményesen növekszik a várólistán eltöltött idő hossza. A hosszadalmas várakozás oda vezethet, hogy még azon betegek egy részénél is számolhatunk hemodinamikai állapotuk jelentős romlásával, akik a várólistára kerülés pillanatában még relatíve stabil (UNOS 2) állapotban voltak. Az állapot rosszabbodás esetleg csak gyakoribb hospitalizációs szükségletet jelent, de jelentkezhethet folyamatos intravénás inotrop igényvel, sőt, mechanikus keringéstámogató eszközök alkalmazására is szükség lehet. A mechanikus keringéstámogatást biztosító eszközök alkalmazásának éppen ez a leggyakoribb célja: a szívtranszplantáció eléréséig tartó kritikus időszak áthidalása (*bridge-to-transplantation*).

A mechanikus keringés támogatás legismertebb módjának, az intraaortikus ballonpumpa (IABP) kezelésnek, bridge lehetőségként történő alkalmazása jól ismert és sok esetben hatékony is. Az elmúlt három év során szívatültetésre kerülő 63 beteg 30,1%-a (19/63) IABP-n várta az alkalmas donor szerv megérkezését. Az IABP kezelés átlagos ideje esetükben 33 (4–165) nap volt. Tapasztalataink szerint még a huzamosabb ideig tartó pretranszplantációs IABP kezelés sem jelentett fokozottabb műtéti kockázatot, amennyiben a beteg infekciómentesen és a mechanikus keringéstámogatás biztosította stabil hemodinamikai paraméterekkel került műtétre. Ugyanakkor az IABP nem valódi keringéstámogató eszköz, mert a perctérfogatot nem tudja növelni, csakis a coronariaperfúziót.

A várólistás betegek 10–20%-ánál, a keringésrosszabbodás oly mértékű lehet, hogy hemodinamikai stabilizálhatóságuk csak megfelelő VAD (Ventricular Assist Device) alkalmazásától várható. Amennyiben a HTX-re váró beteg hemodinamikai állapota romlik, metabolikus, sejt szintű és nutricionális működészavarok lépnek fel, csökkentve az életben maradás esélyét a megfelelő donor szerv megérkezéséig. Ha a sokszervi elégtelenségbe került betegnek ez mégis sikerülne, akkor viszont HTX-et követő túlélés esélyei romlanának jelentősen. A megfelelő időben

alkalmazott mechanikus keringéstámogatás megállítja ezt a progresszív folyamatot, visszafordítja a kóros metabolikus és celluláris változásokat és a célszervkárosodást, lehetővé teszi, hogy a sikeres HTX jobb életminőséget és hosszabb élettartamot biztosítson a betegnek. Az optimális keringéstámogatás révén a beteg túlélési esélyei jobbak, mint a sürgősséggel elvégzett transzplantáció esetén és elkerülhető, hogy a beteg meghaljon, mielőtt megfelelő donor szív jelentkezne. Évente mindössze 3000-3200 donációra alkalmas szív áll rendelkezésre világszerte, ezért a leghatékonyabb szervkihasználás magvalósításához ma már nélkülözhetetlenek a recipiens állapotát optimalizáló assist device-ok (30).

Jelenleg bal kamrai (LVAD) vagy biventricularis (BIVAD) eszközök implantációja rutinszerű olyan HTX várólistán lévő betegeknél, akiknél keringés-összeomlás fenyegető jelei mutatkoznak, vagy súlyos, többszervi működészavar lép fel a keringési elégtelenség szövödményeként (31) (3. ábra).

A sikeres VAD program megvalósításának négy legfontosabb sarokköve:

1. a helyes eszköz kiválasztása,
2. a megfelelő beteg kiválasztása,
3. az optimális időzítés,
4. és a beteg optimális kezelése a beültetést követő időszakban.

A VAD kezelés sikeressége szempontjából döntő fontosságú az optimális betegszelekció, jóllehet az indikációs kör még nem minden részletében kidolgozott. A betegkiválasztást nehezíti, hogy még nem rendelkezünk definitíve prognosztikai indexekkel a HTX várólistán lévő, romló vagy már kritikus állapotú betegre vonatkozóan. Meghatározó lehet a szívsebész és a transzplantációs kardiológus

közös helyzetmegítélése és az adott intézetben szerzett tapasztalatok összessége, valamint a szívelégtelenség fajtája és a beteg méretei. A mechanikus keringéstámogató eszköz túl korai beültetése az esetleges szövödmények felesleges kockázatának teszi ki a beteget, a megkésített beültetés esetén pedig az irreverzibilis parenchymás szervkárosodás miatt már nem várható a szervi működések helyreállása a keringés normalizálódásával.

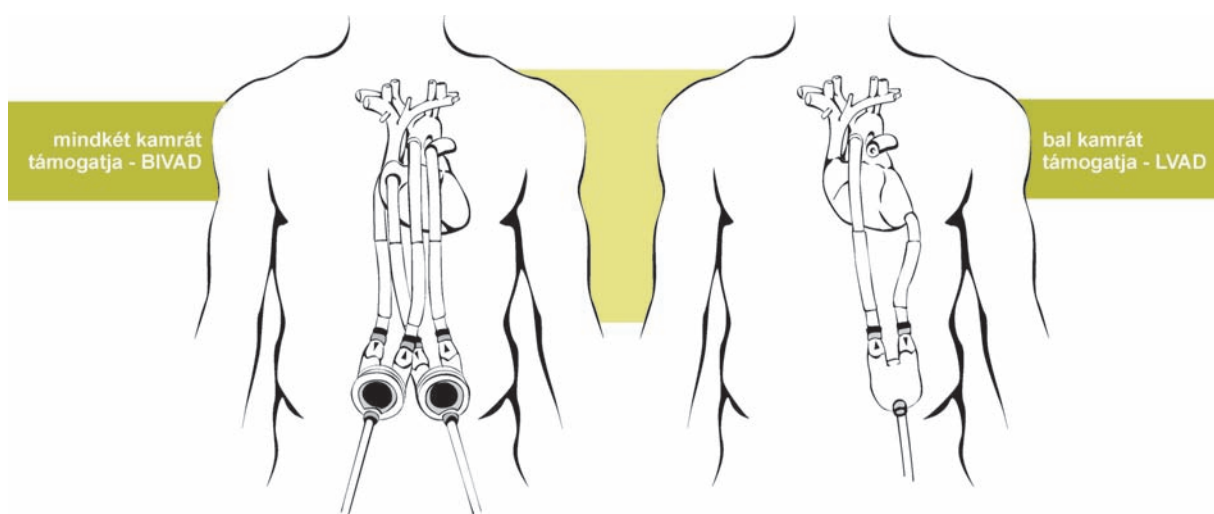
A rendelkezésünkre álló eszközök technológiai fejlődése és a javuló betegkiválasztás következtében a VAD terápia indikációs kritériumai is folyamatosan alakulnak. Indokoltnak tekinthető a VAD kezelés, amennyiben a maximális gyógyszeres terápia és az IABP kezelés ellenére is sokszervi elégtelenség van kialakulóban, és ha a

- ▶ systolés vérnyomás <80 Hgmm,
- ▶ közepes artériás vérnyomás <65 Hgmm,
- ▶ cardiac index <2 l/min/m<sup>2</sup>,
- ▶ pulmonalis kapilláris wedge nyomás (PCWP) >20 Hgmm,
- ▶ szisztémás vaszkuláris rezisztencia >2100 dyn·s/cm<sup>5</sup>,
- ▶ vizelet kiválasztás <0,5 ml/kg/óra.

Mindezidáig több mint 10 000 betegnél alkalmazták a VAD terápiát, a vezető transzplantációs centrumokban.

A VAD kezelés eredményeként, a legmagasabb kockázati csoportba tartozó, súlyos cardiogen shockos betegek kb. 60%-a juthat el a szívatültetésig, melyet követően 90%-os egy éves túlélés volt elérhető (32). Az LVAD-ot igénylők mortalitási rátája 25%, a BIVAD-ot igénylőké eléri a 40%-ot is.

A VAD kezelés leggyakoribb szövödményei között a vérzések, az infekciók és a thromboemboliás szövödményeket fordulnak elő. A vérzés különösen veszélyes a pre-



3. ábra

A transzplantációs bridge céljára leggyakrabban alkalmazott mechanikus keringés támogató eszközök: mindkét kamrát, vagy csak a balt támogató VAD sematikus ábrázolása

operatív májműködési zavarban szenvedő, illetve a tartós anticoaguláns terápiában részesülő betegeknel.

A VAD alkalmazásának ellenjavallatát képezik mindazon betegségek, melyek a szívatültetés elvégzését is kontraindikálják, de van néhány olyan ellenjavallat, amelyek csak a VAD beültetésénél jelennek meg:

- ▶ Se-kreatinin > 440 μmol/l,
- ▶ Se-urea > 17 mmol/l,
- ▶ totál bilirubin: > 85 μmol/l,
- ▶ infekció jelenléte,
- ▶ ismert coagulopathia,
- ▶ cerebrovaszkuláris betegség jelenléte,
- ▶ aortabillentyű-betegség.

Valóban hatékony transzplantációs program azokban az országokban működik, ahol a donorszerv-felhasználás maximalizációját megfelelő nagyságú várólista biztosítja, és a recipiens állapot optimalizációjára assist device program is rendelkezésre áll. Magyarországon az első BIVAD beültetésére 2008. február 15-én került sor a Semmelweis Egyetem, Ér-és Szívsebészeti Klinikáján (7).

A szívelégtelenség kezelésében a VAD alkalmazásának további indikációi is lehetnek (33). Különböző etioló-

giájú, de főleg toxikus, esetleg virális fulmináns myocardiitisek, igen gyorsan kialakuló, irreverzibilis balkamra-elégtelenséget idézhetnek elő. Kezelésükben a szívatültetés, de annak alternatívájaként a mechanikus keringéstámogatás is szóba jöhet (*bridge-to-recovery*). A VAD alkalmazásával az érintett kamra tehermentesítődik, miközben az „eszköz” megfelelő perctérfogatot biztosít a beteg számára. A dilatálódott, de tehermentesített kamra néhány hét, esetleg hónap alatt képes magához térni, és megfelelő perctérfogatot tartani. A VAD ilyenkor eltávolítható.

Olyan betegeknel, akik cardialis end-stage állapotba kerültek, de a HTX elvégzése bármely okból ellenjavallt, sor kerülhet végleges VAD beültetésre is (*destination therapy*). Tehát olyan betegekről van szó, akik azért nem kerülhetnek fel a HTX várólistára mert, 65 évnél idősebbek és/vagy inzulindependens diabetesük van jelzett szer- vi és vaszkuláris károsodásokkal és/vagy krónikus veseelégtelenségben szenvednek (szérumkreatinin >220 μmol/l). Ezeknél a betegeknel a tartós VAD kezelés a HTX alternatívája. A terápiás végcél maga a végleges assist device beültetés. Erre a célra számos eszközt fejlesztettek ki, de közülük a legismertebbek a Jarvik 2000, a Heartmate II. és a Thoratec. A terápiás lehetőség magas költségigénye egyelőre akadályozza a szélesebb körben történő alkalmazását.

## Irodalom

1. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR, Turner RM, Poole-Wilson PA, Davies SW, Sutton GC. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001 Feb; 22(3):228-36.
2. Stevenson LW, Fowler MB, Schroeder JS, Stevenson WG, Dracup KA, Fond V. Poor survival of patients with idiopathic cardiomyopathy considered too well for transplantation. *Am J Med* 1987; 83:871-876.
3. Keogh AM, Baron DW, Hickie JB. Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. *Am J Cardiol.* 1990; 65:903-908.
4. Edwards NM et al *Cardiac Transplantation.* Humana Press, 2004.
5. Aaronson KD et al: Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997; 95: 2660-2667.
6. Deng MC: Effect of receiving a heart transplant: analysis of a national cohort entered on to a waiting list, stratified by heart failure severity. Comparative Outcome and Clinical Profiles in Transplantation (COCPIT) Study Group. *BMJ* 2000 Sep 2; 321(7260):540-5.
7. Szabolcs Z. A szívtranszplantáció sebészeti vonatkozásai. *Orvosképzés* 2008; 83(2):212-214.
8. Betkowski AS, Graff R, Chen JJ, Hauptman PJ: Panel-reactive antibody screening practices prior to heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2002 Jun; 21(6):644-50.
9. Nwakanma LU, Williams JA, Weiss ES, Russell SD, Baumgartner WA, Conte JV. Influence of pretransplant panel-reactive antibody on outcomes in 8,160 heart transplant recipients in recent era. *Ann Thorac Surg* 2007 Nov; 84(5):1556-62; discussion 1562-3.
10. Kirklin JK, Young JB, McGiffin DC. *Heart Transplantation.* Churchill Livingstone, 2002.
11. Fonyó A, Ligeti E. Az orvosi életem tankönyve. *Medicina*, 2008.
12. Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF, Zolty R, Lowes BD, Wolfel EE, Mestroni L, Page RL, Kobashigawa I, Kobashigawa J. Drug therapy in the heart transplantation recipient: Part I: Cardiac rejection and immunosuppressive drugs. *Circulation* 2004; 110:3734-3740.
13. Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RWG, Fung JJ, Bustami RT, Barr ML, Leichman AB. Immunosuppression: Evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant* 2006; 6:1111-1131.
14. Chou NK, Wang SS, Chen YS, Yu HY, Chi NH, Wang CH, Ko WJ, Tsao CI, Sun CD. Induction therapy with basiliximab in heart transplantation. *Transplant Proceedings* 2008; 40:2623-2625.
15. Herschberger RE, Randall CS, Howard JE, Berg CH, Kormos RL, Love RB, Van Bakel A, Gordon RD, Popat R, Cockey L, Mamelok RD. Daclizumab to prevent rejection after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2005; 352:2705-2713.
16. Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Kucheryavaya AZ, Marshall IH. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fifth official adult heart transplant report-2008. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27:943-956.
17. Moller CH, Gustafsson F, Gluud C, Steinbrüchel DA. Interleukin-2 receptor antagonists as induction therapy after heart transplantation: Systematic review with meta-analysis of randomized trials. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27:835-842.
18. Teuteberg JJ, Shullo MA, Zomak R, Toyoda Y, McNamara DM, Bermudez C, Kormos RL, McCurry KR. Alemtuzumab induction prior to cardiac transplantation with lower intensity maintenance immunosuppression: One-year outcomes. *Am J Transplant* 2009; 9:1-7.
19. Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA, Arpesella G, Arizón Del Prado JM, Pulpón LA, Villemot JP, Frigerio M, Lambert JLR, Crespo-Leiro MG, Almenar L, Duveau D, Ordonez-Fernandez A, Gandjbakhch J, Maccherini M, Laufer G. Superior prevention of acute rejection by tacrolimus versus cyclosporin in heart transplant recipients-a large European trial. *Am J Transplant* 2006; 6:1387-1397.
20. Patel JK, Kobashigawa JA. Tacrolimus in cardiac transplantation. *Expert Rev Clin Immunol* 2007; 3:131-138.

21. Cantarovich M, Gianetti N, Routy JP, Cecere R, Barkun J. Long-term immunosuppression with anti- CD25 monoclonal antibodies in heart transplant patients with chronic kidney disease. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28:912-918.
22. Potena L, Bianchi IG, Magnani G, Masetti M, Coccolo F, Fallani F, Russo A, Grigioni F, Branzi A, Ponticelli C. Cyclosporine lowering with everolimus or mycophenolate to preserve renal function in heart recipients: a randomized study. *Transplantation* 2010; 89:263-265.
23. Gustafsson F, Ross HJ. Proliferation signal inhibitors in cardiac transplantation. *Curr Opin Cardiol* 2007; 22:111-116.
24. Srinivas TR, Kaplan B, Meier-Kriesche HU. Mycophenolate mofetil in solid-organ transplantation. *Expert Opin Pharmacother* 2003 Dec;4(12):2325-45. Review.
25. Sewart S, Winters GL, Fischbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, Andersen CB, Angelini A, Berry GJ, Burke MM, Demetris AJ, Hammond E, Itescu S, Marboe CC, McManus B, Reed EF, Reinsmoen NL, Roriguez ER, Rose AG, Rose M. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:1710-1720.
26. Wang SS, Chou NK, Ko WJ, Chi NH, Hung SC, Yu HY, Chen YS, Chu SH, Tsao CI, Shun CT. Effect of plasmapheresis for acute humoral rejection after heart transplantation. *Transplant Proceedings* 2006; 38: 3692-3694.
27. Garrett HE, Groshart K, Duvall-Seaman D, Combs D, Suggs R. Treatment of humoral rejection with rituximab. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:1240-1242.
28. Singh N, Pirsch J, Samaniego M. Antibody-mediated rejection: treatment alternatives and outcomes. *Transplant Reviews* 2009; 23:34-46.
29. Valentine H. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23:S187-193.
30. Deng MC, Edwards LB, Hertz MI, et al. Mechanical Circulatory Support Device Database of the ISHLT: second annual report-2004. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23:796-803.
31. Jessup M. Mechanical cardiac-support devices-dreams and devilish details. *N Engl J Med* 2001 Nov 15; 345(20):1490-3.
32. Magliato KE, Kleisli T, Soukiasian HJ, et al. Biventricular support in patients with profound cardiogenic shock: a single center experience. *ASAIO J* 2003; 49:479-479.
33. Stevenson LW, Rose EA. Left ventricular assist devices: bridges to transplantation, recovery, and destination for whom? *Circulation* 2003 Dec 23; 108(25):3059-63.
34. Karlócai Kristóf Szívtranszplantáció krónikus szívelégtelenségben és a hazai eredmények Heart transplantation in chronic heart failure – latest results in Hungary, *Orvoscépzés* 2009; LXXXIV. évfolyam, S4:357-364.



Barankay András,  
Darvas Katalin,  
Szabolcs Zoltán  
szerkesztésében:

## Szív- és érbetegek perioperatív ellátása

Az első magyar nyelvű interdiszciplináris munka a szív- és érbetegek perioperatív ellátásáról – aneszteziológusok, érsebészek, szívsebészek, kardiológusok, gyermekek kardiológusok, a műtét előtti és utáni gondozással foglalkozók, a határterületi szakmák minden területét felölelve. A szerzők és szerkesztők célja az volt, hogy az irodalomban fellelhető legfontosabb ismereteket és tapasztalataikat közvetítsék az olvasó felé. A tudás átadása az egyén munkáját megalapoztatta és sikeresebbé teszi. A végeredmény pedig a betegek biztonságosabb perioperatív ellátása lesz.

Postai megrendelés címe: **Semmelweis Kiadó, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.**

Telefonon/faxon történő megrendelés: **210-4408**

On-line megrendelés: **info@semmelweiskiado.hu**

Személyesen: **Legendus Könyvesbolt, VIII. ker. Nagyvárad tér 4.**

**EOK Könyvesbolt, IX. ker. Tűzoltó u. 37-47.**

[www.semmelweiskiado.hu](http://www.semmelweiskiado.hu)

internet könyvtár

# NE VÁRJON AZ UTOLSÓ PILLANATIG...



**CRESTOR®**  
rosuvastatin

Crestor a megfelelő választás\*



**CRESTOR® 10 mg**  
filmtabletta térítési díja

**651 Ft**

**CRESTOR® 20 mg**  
filmtabletta térítési díja

**952 Ft**

**CRESTOR® 40 mg**  
filmtabletta térítési díja

**1220 Ft**

**Szakorvosi javaslatra házi orvos 1 évig 90%-os támogatással írhatja.  
A beteg által fizetett térítési díjak nem változtak.**

**Crestor 10 mg, 20 mg, 40 mg filmtabletta**

**Hatóanyag:** 10 mg, 20 mg, 40 mg rosuvasztafin (rosuvasztafin kalcium formában) filmtablettaként. **Javallatok:** Primer hypercholesterinaemia (IIa típus, beleértve a heterozigóta familiaris hypercholesterinaemiát), ill. kevert dyslipidaemia (IIb típus) esetén a diéta kiegészítéséért; homozigóta familiaris hypercholesterinaemia kezelésére diéta és egyéb lipid csökkentő terápia kiegészítésként (pl. LDL apolipoprotein). Atherosclerosis kezelésére (progresszív lassítása, illetve késleltetése), ha lipid csökkentő kezelés szükséges. **Ellenjavallatok:** Túlzott alkoholfogyás, aktív májbetegség, bármilyen szorongó transzamináz-szint emelkedés, súlyos veselégtelenség ( kreatinin clearance < 30 ml/perc), myopathia, cökleszpont egyidejű adása, terhesség és szoptatás. A 40 mg-os dózis ellenjavallt azon betegeknél, akiknél myopathia/rhabdomyolysis kialakulására hajlamosító tényezők állnak fenn. **Adagolás:** Az ajánlott kezdő adag naponta egyszer 5 mg illetve 10 mg illetve, mindkét betegcsoportnál: akik statin készítményt korábban még nem szedtek, akiket egyéb HMG-CoA redukáz inhibitor terápiaól állítanak át rosuvasztafin kezelésre. 70 éves kor felett az ajánlott kezdő dózis 5 mg. Szükség esetén az adag 4 hét múlva a következő dózisszintre emelhető. A 40 mg-os dózis bevezetése szakorvos felügyeletével javasolt. A Crestor a nap bármely szakában bevehető, étkezéssel vagy ehgyomorra. Az 5 mg-os adag alkalmazása a 10 mg-os filmtabletta felezésével érhető el. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** fogszerint enyhék és átmenetiek: fejfájás, szédülés, obstipatio, hányinger, hasi fájdalom, myalgia, asthenia. Ritkán előfordulhat pancreatitis, transzamináz-szint emelkedés, arthralgia illetve – különösen 20 mg-nál nagyobb adag alkalmazásakor – myopathia (myositis) és rhabdomyolysis. Főleg tubuláris eredetű proteinúriát figyeltek meg, mely a terápia folytatása mellett spontán csökken vagy megszűnik.

Crestor 10 mg filmtabletta, 28 x fogyasztói ár: 6508 Ft; TB: EU 90% 1/d: 5857 Ft; Térítési díj: 651 Ft\*

Crestor 20 mg filmtabletta, 28 x fogyasztói ár: 9518 Ft; TB: EU 90% 1/d: 8566 Ft; Térítési díj: 952 Ft\*

Crestor 40 mg filmtabletta, 28 x fogyasztói ár: 12 204 Ft; TB: EU 90% 1/d: 10 984 Ft; Térítési díj: 1220 Ft\*

\* A támogatási kategóriák és az érvényes teljes gyógyszerárak megtalálhatóak a [www.oep.hu](http://www.oep.hu) honlapon.

**Kiadhatóság:** Crestor® 10 mg, Crestor® 20 mg, Crestor® 40 mg II. csoport. Kizárólag orvosi rendelvényhez köthő gyógyszer (V).

† Felírás előtt kérjük, tanulmányozza át a részletes alkalmazási előírást!


OGYI-eng. számai: 10, 20 mg 2007. szeptember 24., 40 mg 2009. június 3. OGYI-T-9374/01-09

(Crestor® 10 mg, 20 mg, 40 mg filmtabletta – 28 x, 36 x, 98 x).

\* Tuomilehto et al; Future Lipidol, 2007 2(2):127-141

**AstraZeneca** 

A CRESTOR® az AstraZeneca cégcsoport védjegye.  
A Shionogi & Co Limited, Osaka, Japán licence alapján.  
AstraZeneca Kft., H-1113 Budapest, Bocscai út 134-146,  
Tel: +36 1 883 6500 Fax: +36 1 883 3336  
[www.astrazeneca.hu](http://www.astrazeneca.hu)

 **Simmelweis Kiadó**

## A szívelégtelenségben szenvedő betegek gondozása, a járóbeteg- és a házi kezelés újabb lehetőségei.

### Az orvos és a szakápoló együttműködése

Disease management, possibilities of outpatient and home care in heart failure. The cooperation of physicians and nurses

**ÖSSZEFOGLALÁS** A szívelégtelenség gondozási programok megszervezése előrehaladott szívelégtelenségben szenvedő, többnyire szívelégtelenség miatt már hospitalizált betegek számára minden modern szívelégtelenség irányelvben „A” típusú bizonyítékokkal támogatott első osztályú ajánlás. Egybehangzó adatok szerint a gondozás alapvető elemeit magukba foglaló programok csökkentik a betegek halálozását, kórházi kezeléseik számát, s javítják a betegek életminőségét. Legtöbb elemzés szerint ezek a programok költséghatékonyak is. A legeredményesebbnek a betegekkel személyes kapcsolatot biztosító, szívelégtelenség specialista orvos és nővérek által működtetett, multidiszciplináris ellátást biztosító programok tekinthetők. A távgondozáson, telemonitorozáson, illetve telefonos kapcsolaton alapuló programoknak ugyancsak lehetnek kedvező hatásai.

A szívelégtelenség-gondozás megszervezése Magyarországon csak kezdeti stádiumban van; a betegeknek csak elenyésző részét gondozzuk. A nagy, várhatólag egyre növekvő számú, előrehaladott szívelégtelenségben szenvedő beteg feltétlenül több törődést, anyagi ráfordítást érdemelne a kardiológus szakma és az egészségpolitika részéről is. A szívelégtelenség gondozás megszervezésének hiánya jelenleg a magyar kardiológia egyik nagy adóságának tekinthető.

**KULCSSZAVAK** krónikus szívelégtelenség, betegség gondozási program, szívelégtelenség ambulancia, öngondoskodás

**SUMMARY** The organization of a heart failure disease management program for the management of patients with advanced heart failure usually after hospitalization, is a class I recommendation supported by level „A” evidences in all modern heart failure guidelines. According to concordant data, programs involving the most important components of management decrease mortality and rehospitalization rates, and improve the quality of life of patients. Most analyses proved these programs to be also cost-effective. The most effective programs are those ensuring personal contact to the patient, involving specialist doctors and nurses, with multidisciplinary approach. Programs based on telemonitoring or telephone contact may also have beneficial effects.

The organization of heart failure disease management programs in Hungary is only in the initial phase; only a minority of patients is followed in the frames of a disease management program. The continuously growing numbers of heart failure patients should deserve much more commitment and financial support from the cardiologist community and the health care system as well. The lack of the organization of heart failure management is one of the major debts of the Hungarian cardiology.

**KEY WORDS** chronic heart failure, disease management program, heart failure clinic, self-care

Dékány Miklós  
Szabó Barna  
Nyolczas Noémi

HM Állami Egészségügyi  
Központ,  
Kardiológiai osztály

**LEVELEZÉSI CÍM:**

Dr. Dékány Miklós  
1134 Budapest,  
Róbert Károly krt. 44.  
E-mail:

[dekany.miklos@freemail.hu](mailto:dekany.miklos@freemail.hu)

A szívelégtelenség megelőzését és optimális kezelését kiemelkedő jelentőségű feladatként jelöli ki az a tény, hogy a kórkép gyakori, prevalenciája 2-3% közötti, optimális kezelés nélkül rendszerint progresszív, és előrehaladott stádiumában magas halálozása. A szívelégtelenség az egyetlen a kardiovaszkuláris betegségek közül, amelynek prevalenciája folyamatosan növekvő és további növekedése várható (1).

Jogos az aggodalom, hogy a szívelégtelenség megelőzésében, de elsősorban kezelésében tett erőfeszítéseink a kórkép jelentőségéhez képest elégtelenek. Elégtelennek tűnik a szívelégtelenség diagnosztizálása és terápiája területén speciális tudással rendelkező orvosok képzése. A megbetegedettek széles körében nem, vagy csak részben alkalmazzuk azokat a gyógyszeres és eszközös kezeléseket, amelyek hatása bizonyítottan kedvező. Magyarorszá-



gon eddig nem történtek sikeres lépések a szívelégtelenség gondozási programok kiépítésére. Hazánkban nem képezzük úgynevezett szívelégtelenség specialista nővéreket, akikre a betegek hatékony gondozásához feltétlenül szükség lenne.

A szívelégtelenség krónikus, időben alkalmazott optimális kezelés nélkül, ritka kivételtől eltekintve, egyre súlyosbodó betegség. Fontos számításba venni, hogy a betegek idejük döntő részét nem kórházakban töltik, ennél fogva nem a hospitalizációt igénylő exacerbációk kezelésének van döntő befolyása a kórkép kimenetelére. Fontosabbnak tűnik, hogy milyen színvonalú ellátásban részesülnek a betegek a kórházon kívül töltött hosszabb időszakban. Ha ilyenkor az ellátás magas színvonalú, lassulhat a progresszió, ritkábbak lesznek a hospitalizációt igénylő rosszabbodások, kedvezőbbek lehetnek a betegek életkilátásai is. A gyakori hospitalizációk elkerüléséhez fontos érdekek fűződnek. Ezek nemcsak jelei, de sokszor okai is a gyorsuló progressziónak. Hasonlással élve a már éző házat nem mindig sikerül maradandó károsodások nélkül eloltani. A hospitalizációk anyagi szempontból is kedvezőtlenek, a szívelégtelenségre költött pénzügyi források mintegy 60–70%-át emésztik fel.

Mára nyilvánvalóvá vált, hogy leginkább a betegség súlyosabb stádiumában, egy olyan rendszer, amely ambuláns körülmények között is jól szervezett, folyamatos gondozást és optimális kezelést képes biztosítani, kiemelkedő jelentőségű. Az előrehaladott szívelégtelenségben szenvedő, többségükben idős, polimorbid betegeknél a jelenlegi komplex kezelés alkalmazása speciális tudást, tapasztalatot, pontos, összehangolt munkát igénylő feladat. Széleskörű az egyetértés abban, hogy egy ilyen rendszer hatékony működtetése csak szívelégtelenség-gondozási programok keretében, a diszciplína területén speciális tudással, tapasztalatokkal rendelkező orvosok és nővérek szervezett, strukturált közreműködése révén érhető el. Kitűnik ez abból, hogy a szívelégtelenség diagnózisát és kezelését tárgyaló európai, amerikai és hazai irányelvekben a szívelégtelenség-gondozási programok működtetése közel 10 éve a legmagasabb rendű bizonyítékokkal támogatott *I. osztályú ajánlás* (2-4).

A szívelégtelenség-gondozást végző ellátórendszer optimális működéséhez hozzá tartozik a betegek oktatása, az öngondoskodás megtanítása, a betegséggel kapcsolatos optimális életmód kialakításának elérése is, hiszen nélkülük a különféle programok nem kellően hatékonyak.

## Kiket gondozunk?

A szívelégtelenség-gondozási programok hatékonyságát vizsgáló nagy, véletlen besorolásos tanulmányok a gondozás kedvező mortalitási és morbiditási hatását előrehaladottabb, már előzetesen hospitalizált, illetve első vizsgálatkor NYHA III-IV funkcionális stádiumú betegeken bizonyították (5, 6). Jelenleg ennek a betegcsoportnak a gondozását kell célként kijelölnünk. Bár számos érv szól az enyhébb fokú szívelégtelenségben szenvedők gondozása mellett is, de az anyagi források korlátozott volta miatt ez inkább csak egy későbbi feladat lehet.

## A gondozás különböző formái

Az, hogy az ellátásnak, amelynek igazodni kell a gondozott populáció sajátosságai mellett az adott ország egészségügyi környezetéhez, struktúrájához, személyi, tárgyi és anyagi lehetőségeihez, melyik formája alkalmas a legfontosabb minőségi és költséghatékonysági célok eléréséhez, fontos eldöntendő kérdés.

Az Amerikai Szívelégtelenség Társaság a betegség-gondozási programok három, egymást átfedő kategóriáját különbözteti el (6).

A járóbeteg-ambulanciákhoz vagy kórházi ambulanciákhoz kötött, lehetőleg multidiszciplináris csoport (orvosok, nővérek, gyógyszerészek, gyógytornászok, dietetikusok, szociális munkások) által működtetett szívelégtelenség klinika jelenti az egyik kategóriát. A szívelégtelenség klinikához kötött ellátásnak többek között fontos komponensei a betegek átfogó és individualizált, megismételt oktatása, az öngondoskodás megtanítása, az optimalizált gyógyszeres kezeléshez való ragaszkodás elérése.

Az úgynevezett otthoni beteggondozásra épülő programok jelentik a másik kategóriát, amely elsősorban a nehezen mobilizálható, az ambulanciára bejárni képtelen betegek ellátására alkalmas módszer. Kulcsszerepük van ebben a gondozási formában a szívelégtelenség specialista nővéreknek.

Az úgynevezett távgondozási programok képviselik a harmadik kategóriát. Legfontosabb formájukat a telemonitorozási módszerek jelentik. Jelenleg a módszer gyors elterjedése észlelhető. Ezek a gondozási formák elsősorban a betegek kórképpel összefüggő teendőinek elvégzésére, az öngondoskodásra koncentrálnak, továbbá a legfontosabb paraméterek értékelésén alapulnak. A telemonitorozási programok sokszor interaktívak, a paraméterek értékelése után a beteget informálják a teendőkről. Hátrányuk lehet a magas technikai szintet képviselő eszközök ára, valamint az, hogy alkalmazásukhoz sokszor Internet-használat szükséges, amelyre a többnyire időskorú, számítógép-ismeretekkel nem rendelkező, izolált, nemegyszer kognitív diszfunkciós betegek nem mindig képesek.

Ismertek olyan távgondozási programok is, amelyek egyszerű telefonkapcsolaton alapulnak, és így tájékoztatják, ellenőrzik és segítik a beteget a szívelégtelenséggel kapcsolatos teendők optimális ellátásában. Ez tekinthető a legalacsonyabb költséggel járó módszernek.

Nyilvánvaló, hogy ezek a gondozási formák sokszor összekapcsolódnak, átfedik egymást. Minden módszernek számos előnye és hátránya van. A legújabb európai szívelégtelenség ajánlás részletesen tárgyalja ezeket (2).

Az adatok arra utalnak, hogy egyetlen specialista nem képes hatékonyan működtetni az ambulanciát. A szívelégtelenség kívül más kardiológiai diszciplínák, illetve az idős, polimorbid betegek optimális ellátásához szükséges, kardiológián kívüli diszciplínák bevonása kedvezően befolyásolja az ambulanciák hatékonyságát. A multidiszciplinaritás kedvező hatása nyilvánvalóan következik abból, hogy a szívelégtelenségben a kórkép progresszióját a nemegyszer számos társbetegség alakulása, kezelésük minősége jelentősen befolyásolhatja.

## A nővérek szerepe a gondozásban

Egy hatékonyan és költséghatékonyan működő gondozási programban egybehangzó vélemények és a működés gyakorlata szerint az úgynevezett szívelégtelenség specialista nővérek részvétele alig mellőzhető. A nővérek szerepe kiemelkedő a betegek megismételt oktatásában, az öngondoskodás megtanításában, sokszor részt vesznek a gyógyszerek titrálásának irányításában, és a kezelési algoritmusok megvalósításában. A betegekkel történő, szükség szerinti gyakoriságú telefonkapcsolat, a szimptomák, a kezelés, a gyógyszer-mellékhatások, az öngondoskodás során felmerülő problémák megtárgyalása, a betegek biztonságérzetének növelése ugyancsak a szívelégtelenség nővérek fontos feladata. Különösen Svédországban és Hollandiában számos szívelégtelenség-gondozási programot a szívelégtelenség specialista orvossal szoros kapcsolatot fenntartva nővérek irányítanak (7, 8).

Az előző fejezetben már hangsúlyoztuk a nővérek kulcsszerepét a betegek otthoni gondozásában, a gondozás szervezésében, az öngondoskodás megtanításában, ismételt ellenőrzésében, a különböző ellátók munkájának összehangolásában és a betegek pszichoszociális támogatásában. Az irodalmi adatok egy része szerint a specialista nővérek által nyújtott, orvosi háttérrel biztosított ellátás képes javítani a szívelégtelenségben szenvedő betegek hosszú távú életkilátásait, csökkenteni a rehospitalizációk gyakoriságát, a kórházban tartózkodás idejét és a hospitalizációval járó költségeket (9, 10).

A rendszerint számos komorbiditással sújtott beteg gyógyszeres kezelésének biztonságos optimalizálása nagymértékben időigényes lehet, amely meghaladja sok orvos lehetőségeit. A speciális tudással és gyakorlattal rendelkező nővérek hozzáértése elérheti, sőt meghaladhatja a nem specialista orvosok tudását (8, 11).

Legvalószínűbbnek az tűnik, hogy a nővérek tevékenysége a specialista orvossal vagy orvosokkal szoros kapcsolatot, együttműködést fenntartva a legkedvezőbb hatású.

## A szívelégtelenség-gondozás kedvező hatásai. Vizsgálati adatok, bizonyítékok

A szívelégtelenség miatt hospitalizált betegek halálása és kórházi újrafelvételeik száma rendkívül magas. Az Egyesült Államokban, ahol a szívelégtelenség-gondozás elterjedtsége közel sem olyan széleskörű, mint egyes skandináv országokban vagy Hollandiában, a *Medicare* jelentés szerint 2005 júliusa és 2008 júniusa között a 65 év feletti, szívelégtelenség miatt hospitalizált betegek 30 napos halálása 11% volt, míg a 30 napon belüli kórházi újrafelvételek aránya 24,4%-nak bizonyult (12). A szívelégtelenség-gondozást széles körben alkalmazó országokban, például Svédországban az adatok jelentősen kedvezőbbek. Elsősorban a rehospitalizációk rendkívül magas arányából következtethetünk arra, hogy a betegek kórházon kívüli, úgynevezett „szokásos ellátása” elégtelen. Számos vizsgálati adat bizonyítja, hogy akkor, ha a betegekről a kórházon kívül szervezett, optimális kezelést, folyamatos és

rendszeres ellenőrzést lehetővé tevő szívelégtelenség-gondozási programok keretében gondoskodunk, akkor a kórházi újrafelvételek számának és a halálozás rizikójának jelentős csökkenésére számíthatunk.

*Roccaforte és munkatársai* 2005-ben közzétett, kontrollált tanulmányok metaanalízisét elvégző vizsgálata azt mutatta, hogy elsősorban a specializált, több szakterületet is átfogó gondozás révén a betegek halálozása 16–25%-kal, szívelégtelenség miatti hospitalizációja 26–31%-kal, az összhospitalizáció közel 20%-kal csökkent (13).

Egy másik, 2006-ban közzétett, eddig legnagyobb, több, mint 8000 beteget, 13 ország 36 ellenőrzött tanulmányát magába foglaló metaanalízis ugyancsak egyértelműen kedvező hatásokat igazolt (14). A heterogén gondozási programok adatainak összesítése szerint a programok működtetése szignifikáns összhaltalozás csökkenést eredményezett: 33 beteget kellett fél évig gondozni ahhoz, hogy egy beteg életét meg lehessen menteni. A gondozás időtartamának növelésével együtt a megmentett betegek száma nőtt. A gondozás révén nagy fokban és szignifikánsan csökkent a kórházi kezelések száma is: 13 beteget kellett fél évig gondozni egy rehospitalizáció, és csak öt beteget kellett fél évig gondozni egy újabb hospitalizáció elkerüléséhez. Ezek a hatások kedvezőbbek, mint egyes első osztályú ajánlasként elfogadott gyógyszerek, pl. az ACE-gátlók alkalmazásának hatásai. Érdemes megjegyezni, hogy a fenti pozitív hatások annak ellenére is kimutathatók voltak, hogy a metaanalízisben számításba vett gondozási programoknak csak 22%-a alkalmazta az alapvetően fontosnak tartott oktatási komponensek mindegyikét, azaz a kórkép ismeretére, az önmonitorozásra, diétás és fizikai tréningre vonatkozó tanácsadást, a gyógyszeres kezelés rendszeres áttekintését, írott vagy video oktatási anyagok használatát. A metaanalízis szerint a kedvező hatások a gondozást végző csapat résztvevőinek számával arányosan nőttek.

Az előbbi metaanalízisek eredményével egybevágó adatokat eredményezett a legutolsó Szívelégtelenség Kongresszuson (Nizza, 2009) ismertetett, nagyszámú, 745 beteget értékelő *CHANCE* vizsgálat (15). NYHA III-IV funkcionális stádiumú betegeken hasonlították össze a szívelégtelenség-ambulancián gondozott, nővér által irányított 4×30 perces oktatást, valamint rendszeres telefonkontaktust magában foglaló szívelégtelenség-gondozás (n=360) hatását a szokványos kezelés (n=385) hatásával. Minden betegnél optimális kezelés elérésére törekedtek. A 12 hónapos megfigyelési idő során a gondozásban részesülő betegcsoportban szignifikánsan csökkent a szívelégtelenség miatti hospitalizáció (323 vs. 186, p<0,001), csökkent a kórházi ápolási napok száma (p<0,001), az összhaltalozás (p=0,04), miközben javult a betegek funkcionális stádiuma is. Említésre méltó, hogy a gazdaságossági elemzés a gondozást költséghatékonyan találta.

Azok a távgondozási programok, amelyek orvos vagy a nővér és a beteg személyes kapcsolata nélkül, csak telefon, vagy sokszor magas technikai színvonalat megtestesítő telemonitoros kapcsolaton alapulnak, néhány vizsgálat eredménye és egy legutóbb megjelent nagy metaanalízis szerint ugyancsak hatékonyak lehetnek (16, 17). Ugyanakkor a telemonitoros gondozási formák, amelyek működ-

tetéséhez szerte a világon magánvállalkozások jelentős profitérdekei is fűződnek, költséghatékonysága még kérdéses (17). Annak ellenére, hogy az egyes gondozási formák hatékonyságát és költséghatékonyságát illetően az adatok nem teljesen egybehangzóak (18), valószínű, hogy a gondozás bármely formája, az egyszerű telefonkapcsolatra építő is előnyös (15), ha hatásait az úgynevezett „szokásos ellátás” eredményeivel vetjük össze.

Mégis legtöbb adat szerint a hatékonyság és költséghatékonyság követelményének leginkább a beteggel történő személyes kapcsolatokat is magában foglaló, multidiszciplináris csapatok működtetésén alapuló programok, szívelégtelenség-ambulanciák felelhetnek meg, amelyek a távgondozást, telemonitorozást vagy telefonkapcsolatot is alkalmazhatják (14, 15, 19, 20).

## A szívelégtelenség-ambulanciákkal szemben támasztott legfontosabb követelmények

Az Európai Kardiológus Társaság már a 2005-ben publikált irányelveiben is megfogalmazta, hogy a szívelégtelenség-ambulanciák megszervezésekor, működtetésekor melyek a legfontosabb elvárások (21).

Ezek szerint az ellátási program legyen csapatmunka, biztosítsa a folyamatos ambuláns ellátást és szükség esetén a kórházi ellátás lehetőségét, biztosítsa a rendszeres betegoktatást és alkalmazzon különböző konzultációs stratégiákat, tanítsa meg a betegeket az önellátás legfontosabb módszereire és szolgáljon életmódtanácsokkal, az ellátási program keretében történjen meg a gyógyszeres kezelés optimalizálása, a figyelemfelhívás a kórkép súlyosbodásának jeleire, a rugalmas diuretikumalkalmazás lehetőségére, a program szoros betegkövetést tegyen lehetővé, a betegnek legyen lehetősége arra, hogy könnyen igénybe vehesse a szakemberek segítségét.

Az Európai Kardiológus Társasághoz hasonlóan az Amerikai Szívelégtelenség Társaság is időszerűnek látta, hogy állásfoglalást tegyen közzé a szívelégtelenségben szenvedő betegek kórházon kívüli ellátásának legfontosabb elemeiről, s az ellátással kapcsolatos szabályokról, elvárásokról (6).

Az állásfoglalás szerint a szívelégtelenség-ambulancia tevékenységének legfontosabb elemei a következők:

- ▶ optimális betegség ellátás: egy olyan rendszer, amely a legkedvezőbb kezelési gyakorlatot, információs technológiát alkalmazza annak érdekében, hogy lehetőleg költséghatékony módon javítsa az ellátás minőségének mérhető paramétereit,
- ▶ a funkcionális státusz felmérése,
- ▶ az életminőség felmérése,
- ▶ optimális gyógyszeres kezelés alkalmazása, szükség esetén a kezelés újraértékelése,
- ▶ az eszközös kezelések indikációjának felállítása, az eszközök működésének, hatékonyságának rendszeres értékelése,
- ▶ a betegek optimális táplálkozásának elérése,
- ▶ hosszú távú, rendszeres betegkövetés (az ellenőrzések gyakoriságának az adott beteg állapotához

kell igazodni), a betegség várható kimenetelének felmérése,

- ▶ a lehetséges terápiák megfelelő időzítése,
- ▶ a beteggel történő kommunikáció megszervezése,
- ▶ az ellátó személyzet rendszeres oktatása,
- ▶ a folyamatos minőség-ellenőrzés,
- ▶ az adatok dokumentálása, értékelése, ellenőrzése.

## A szívelégtelenség-ambulancia működése már a kórházi bentfekvés során elkezdődik

A szívelégtelenség-ambulancia eredményes működésének fontos feltétele, hogy a kórházi ellátás során megtörténjenek a tartós stabilitáshoz, az ambuláns ellátás eredményességéhez elengedhetetlen lépések (22). A nemzetközi, de a hazai gyakorlatban is a betegek a szükséges lépések megtétele nélküli idő előtti hazabocsátása nem ritka jelenség, amely csak rövid távú szempontokat számításba vevő szemlélet eredménye. Különösen veszélyes ez a gyakorlat, ha a hazabocsátás után csak az úgynevezett „szokásos” kórházon kívüli ellátásban részesülnek a betegek. Ha a korai rehospitalizációk magas arányát el akarjuk kerülni, más megközelítésre van szükség; a súlyos betegtől történő gyors megszabadulás helyett a hazabocsátás előtt meg kell felelni a legszükségesebb, úgynevezett stabilitási kritériumoknak, s már a kórházban el kell végezni olyan feladatokat, pl. betegoktatást, amelyek a beteg otthoni stabilitását, a hazabocsátás után leggyakrabban felmerülő problémák megoldását biztosíthatják.

Érdemes megjegyezni, hogy egy kórházhoz integrált, jól működő szívelégtelenség-ambulancia lényegesen lerövidítheti a hospitalizáció időtartamát, s megteremtheti a feltételeit a betegek gyorsabb hazabocsátásának.

A kórházi bentfekvés során elvégzendő legfontosabb feladatok a következők:

Megcélzott klinikai státuszt kell elérni, azaz folyadékretenció nélküli, úgynevezett száraz testsúlyt, optimális vérnyomástartományt, valamint azt, hogy a hazabocsátás előtt a beteg dyspnoe és verejtékezés nélkül képes legyen saját magát ellátni.

A hazabocsátás előtti további stabilitási célok a következők: az elbocsátás előtt 24 órán belül a gyógyszeres kezelés már ne változzon, a beteg a hazabocsátás előtt legalább 48 óráig ne igényeljen intravénás inotrop kezelést. Orális diuretikumokkal biztosított, egyensúlyban lévő folyadék-háztartást szükséges elérni, a távozás előtt a beteg vesefunkciója legyen stabil, vagy mutasson javuló tendenciát.

Az otthoni stabilitás elérése érdekében a hazabocsátás előtt a beteget és hozzátartozóját is fel kell világosítani a betegség lényegéről, ismertetni kell az otthonában is alkalmazott gyógyszerek hatását, esetleges mellékhatásait, a gyógyszereszedés rendjét, tájékoztatni kell a beteget és hozzátartozóját a só- és a folyadékbevitel engedélyezett mértékéről, a lehetséges és szükséges fizikai tréningről, a rugalmas diuretikumalkalmazás módszeréről (3).

A fentiekén kívül hazabocsátás előtt a betegnek ismernie kell az orvos-, a nővér-, illetve mentőhívás indikációját. Kiemelkedő jelentőségű a beteggel együtt élő hozzá-

tartozó oktatása a hirtelen halál esetén szükséges teendők-ről, az újraélesztés módszeréről. Szükséges lehet a szexuális aktivitással kapcsolatos lehetőségek és korlátok ismeretése is.

Az elbocsátás előtt már lehetőleg optimális kezelést kell biztosítani (ACE-gátló vagy ARB, lehetőleg a céldózisok vagy közel céldózisok elérése, indikáció esetén direkt értágító és aldosteronantagonista kezelés alkalmazása, a diuretikum szükséges adagjának kititrálása), illetve a lassú titrálás szabályának alávetett gyógyszerek esetén (pl. béta-blokkolók) legalább a gyógyszerbevezetést, az első dózis alkalmazását végre kell hajtani (3).

Indikáció esetén revaszkularizációt kell végezni, illetve CRT-P-t vagy CRT-D-t kell alkalmazni, vagy meg kell határozni a beavatkozások tervezett időpontját, ha ezekre csak később kerülhet sor.

Szükség esetén a beteget szívtranszplantációs programba kell besorolni.

A hazabocsátás előtt rögzíteni kell az ambulancián végzendő első kontroll lehetőleg 7-30 napon belüli időpontját, és még a kontroll előtt, a hazabocsátást követő 3-7 napon belül, telefonon javasolt érdeklődni a beteg állapotról.

## **A szívelégtelenségben szenvedő betegek ellátásának, gondozásának jelenlegi helyzete Magyarországon**

Magyarországon a szívelégtelenség-ambulanciák kialakításának folyamata kezdeti stádiumban van. Ami az irányelvek teljesítését illeti, a gyógyszeres kezelés területén a többi európai országhoz képest jól állunk (23, 24), ugyanakkor a szívelégtelenség-gondozási programok alkalmazásában a fejlett nyugati országok és Magyarország között óriási a szakadék.

Míg Svédországban a szívelégtelenség miatt hospitalizált betegek mintegy 90%-át, Hollandiában és Olaszországban 30–50%-át gondozzák szívelégtelenség-ambulancia keretei között, Svédországban és Hollandiában csaknem minden kardiológiai profilú kórház működtet szívelégtelenség-ambulanciát, addig Magyarországon a szívelégtelenség-ambulancia keretei között gondozottak aránya néhány százalék körüli.

A szívelégtelenség korszerű kezelését ma gondosan megválasztott gyógyszeres és eszközös terápia jelenti, amelyhez precíz, sokszor aprólékos munka és tapasztalat szükséges. Jelenleg ennek a speciális szakértelmet igénylő kezelésnek a beállítása, szükség szerinti változtatása nagyrészt még súlyos szívelégtelenségben sem a szívelégtelenség specialisták, hanem háziorvosok, vagy belgyógyászok, illetve a legjobb esetben nem specialista kardiológusok kezében van.

### **A gondozás elmaradásának fontosabb következményei**

1. Elmarad a betegek rendszeres oktatása betegségük lenyegéről, gyógyszereikről, a helyes életmódról, az ön-

gondoskodás módszereiről. Sokszor az oktatás első lépésére, a kórházból történő hazabocsátás előtti részletes betegtájékoztatásra sem kerül sor. Hazabocsátáskor nem látjuk el a betegeket a szívelégtelenségre vonatkozó ismertetőikkel, oktatási anyagokkal, annak ellenére, hogy ezek Magyarországon is rendelkezésre állnak.

2. A betegek széles köre nem részesül optimális gyógyszeres kezelésben. A megfelelő gyógyszeres kezelés végleges beállítása többnyire hosszas kórházi bennfekvést igényelne. Az ACE-gátlók és a béta-blokkolók, az aldosteronantagonisták dózistitrálása, az optimális diuretikum adag megválasztása, illesztése, a digoxin szükséges adagjának meghatározása rendszerint nem történik meg. Mindezek, valamint a kezelés szükség szerinti változtatása a beteg állapotának, laboratóriumi leleteinek rendszeres újraértékelése ugyancsak elmarad.
3. Csak kevés beteget gondozunk rendszeresen, s a munkát sokszor nem szívelégtelenség specialista irányítja. Speciálisan szakképzett úgynevezett „szívelégtelenség nővérek” nem állnak rendelkezésre. Következésképpen nem történnek meg időben a szükséges újabb vizsgálatok, kezelésmódosítások. Szívelégtelenség-ambulanciák, gondozás hiányában nem végezzük el a többnyire idős, sokszor izolált szívelégtelen betegek pszichoszociális helyzetének felmérését, és így az ez irányú támogatás rendszerint teljességgel elmarad.
4. Elégtelen az eszközös kezelésekből (CRT és/vagy ICD) részesülők aránya, a betegek kiválasztása sokszor nem optimális, és követésüket legtöbbször csak elektrofiziológusok, pacemaker specialisták végzik annak ellenére, hogy a kezeléseket hosszútávú eredményessége és költséghatékonyága legjobban akkor biztosítható, ha szívelégtelenség specialisták is részt vesznek a betegek kiválasztásában és közreműködésük révén a szívelégtelenség optimális kezelése is megvalósul.
5. A kívánatosnál jóval kevesebb betegnél kerül sor szívtranszplantációra. A nemzetközi adatok alapján Magyarországon évente kb. 50-60 felnőtt szívátültetésre lenne szükség. Ezzel szemben az elmúlt években a transzplantáltak száma évente 20 körüli. S ez nem a szívsebészet „szűk” keresztmetszete, vagy a donor szív hiánya miatt van így, hanem azért mert a betegek nem kerülnek megfelelő számban várólistára. Magyarország a világ azon kevés országainak egyike, ahol több a donor szív, mint a recipiens. S a szívtranszplantációs várólista helyzete ugyanúgy, mint a szívelégtelenség diagnosztikájának és terápiájának többi hiányossága a szívelégtelenség populációs szintű elégtelen ellátásával, nagyrészt a gondozási programok, a szívelégtelenség-ambulanciák hiányával kapcsolatos.
6. A speciális szívelégtelenség beteggondozás elmaradása növeli a rendkívül költséges rehospitalizációk számát, a hospitalizációk tartamát, s legtöbb adat szerint növeli a betegek halálozási arányát is. Gondozási programok hiányában a betegek életminősége is kedvezőtlenül alakul.

## A megszervezendő szívelégtelenség-ambulanciák fontosabb működési, tárgyi és személyi feltételei

A klinikai bázisú, kórházhoz kötött szívelégtelenség-ambulanciákat a már működő kardiológiai osztályokhoz integrálva javasolt Magyarországon megszervezni. A betegfelvétel lehetőségét és a 24 órás ügyeleti szolgáltatást egy az ambulanciával szoros kapcsolatban álló kardiológiai osztálynak kell biztosítani, de legalább a nappali órákban az ambulanciának is elérhetőnek kell lenni a beteg számára. A kórházi kardiológiai osztály által nyújtott diagnosztikus és terápiás lehetőségek a szívelégtelenség ambulanciák működését nagymértékben segíthetik. Az is elengedhetetlen, hogy a szívelégtelenség ambulanciáknak megfelelő kapcsolata legyen egy hemodinamikai és elektrofiziológiai laboratóriummal bíró, úgynevezett tercier centrummal, valamint egy szívtranszplantáció előtti kivizsgálást végző központtal. A szívelégtelenség ambulanciát rendszerint a kórházakban működő kardiológiai ambulanciák keretében javasolt megszervezni, de mindenképpen önállóan javasolt működtetni; hiszen egy heterogén, nagyszámú beteget ellenőrző és követő általános kardiológiai ambulancia nem töltheti be a szívelégtelenség ambulancia feladatkörét, reálisan nem képes megfelelni ennek a feladatnak.

A kórházak kardiológiai ambulanciái keretében működtetett szívelégtelenség-ambulanciáknak lehetőség van azoknak a vizsgálati eszközöknek, infrastruktúrának a használatára, amelyek a kardiológiai ambulancia rendelkezésére állnak. Ennél fogva jelentős extraberuházásra, drága, új eszközök beszerzésére rendszerint nincs szükség.

A kórházi osztályhoz kötött szívelégtelenség-ambulancia könnyebben és hatékonyabban képes megfelelni a multidiszciplinaritás követelményének. Az idős, polimorbid betegek társbetegségeinek időbeni és optimális ellátására is kedvezőbbek a lehetőségek.

A jövőben a szívelégtelenség-gondozás általánossá tételéhez Magyarországon feltétlenül szükség lesz jobb személyi feltételek megteremtésére, azaz a szívelégtelenség területén speciális tudással rendelkező orvosok és nővérek képzésére. Véleményünk szerint, hasonlóan több fejlett nyugati országhoz, a szívelégtelenség diszciplínát a kardiológián belüli kiemelt szubspecialitásként kellene kezelni és elismerni (25). Az Egyesült Államokban az előrehaladott, súlyos szívelégtelenséggel foglalkozó orvosok a témakörben licenszvizsgára kötelezettek.

Különösen nagy problémát jelent Magyarországon az úgynevezett szívelégtelenség nővérek hiánya. A szívelégtelenség-ambulancia keretei közt dolgozó nővérek nagy mértékben csökkenthetik a gondozást végző orvos vagy orvosok terheit, segítségükkel valósítható meg a betegek rendszeres oktatása, a betegekkel történő rendszeres kapcsolattartás is. Segítségük nélkül a betegek otthoni illetve távgondozása alig megoldható.

Távmonitorozás esetén az eszközök használatának oktatása, a rendszer folyamatos működtetése, az adatok értékelése hozzáértő nővérek nélkül ugyancsak elképzelhetetlen.

## Saját eredmények, tapasztalatok

Kardiológiai osztályunkhoz kapcsolódóan 2002 óta működtetünk szívelégtelenség-ambulanciát. Ez ideig 678, döntő többségében szívelégtelenség miatt hospitalizált, átlagosan NYHA III funkcionális osztályú, systolés szívelégtelenségben szenvedő beteget soroltunk be. Az ambulanciát két szívelégtelenség specialista irányításával, alkalmi felmérésektől eltekintve, nővér segítségével nélkül működtetjük. Nővérek hiányában az adatok kezeléséhez, a betegekkel történő telefonos, ritkán internetes, s időnkénti postai úton történő kapcsolattartáshoz, fiatal, még nem szakképzett kardiológusok, illetve rezidensek napi segítségével elengedhetetlen. A betegek rendszeresen, állapotuk súlyosságától függő gyakorisággal, átlagosan 3-4 havonta ellenőrizzük. Szükség esetén minden beteg rendkívüli, nem előre egyeztetett időpontban is igénybe veheti az ellátást. Az ambulancia működésének eredményeképpen a besorolt betegek halálzási és rehospitalizációs aránya, a kórkép súlyosságához képest, átlag 4,5 éves követés alatt kiemelkedően kedvező, megközelíti, illetve eléri a nagy kontrollált szívelégtelenség tanulmányok halálzási és rehospitalizációs arányát. A betegek túlélési adatai messze kedvezőbbek (1 éves túlélés: 90,4%, 2 éves túlélés: 83,9%), mint a Magyarországon hozzáférhető irodalmi adatokból megismerhető úgynevezett „szokásos ellátás” adatai.

A kórházi felvételre szoruló szívelégtelen betegek hazabocsátást követő gondozásának hatását saját beteganyagunkon is értékeltük. Vizsgálatunkban az Állami Egészségügyi Központ Kardiológiai osztályán szívelégtelenség miatt fekvőbetegként kezelt betegek adatait elemeztük. Hazabocsátáskor minden beteg számára felajánlottuk a szívelégtelenség-ambulanciánkon történő gondozás lehetőségét. A betegek közül két, összehasonlítható kiindulási paraméterekkel rendelkező, azonos létszámú (2×106 beteg) csoportot választottunk ki: a gondozásra jelentkező, és a nem jelentkező betegek csoportját. A két csoportot extenzív propensity score matching módszer segítségével tettük összehasonlíthatóvá. A hazabocsátást követő 12 hónap alatt a kontrollra nem jelentkező betegek 77,5%-os túléléséhez képest a gondozásra visszajáró betegek túlélése 89,7% volt, ami 54,1%-os relatív, 12,2%-os abszolút rizikó csökkenést jelent, azaz átlagosan 8,2 beteget kellett 1 évig gondozni ahhoz, hogy egy, bármilyen okból bekövetkező halálesetet elkerüljünk. Eredményünk alátámasztja azt az irodalomban és az ajánlásokban is megjelenő véleményt, miszerint ezen betegek gondozása feltétlenül javasolt (26).

### Irodalom

1. Mann DL. Management of Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Braunwald's Heart Disease 8th edition. Philadelphia, Saunders 2008, 611-640

2. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA et al: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2008; 10:933-989
3. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG et al: Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; 119(14):1977-2016
4. Czuriga István, Dékány Miklós, Édes István, Lengyel Mária, Mohácsi Attila, Nyolczas Noémi, Préda István: A krónikus szívelégtelenség diagnózisa és kezelése, Magyar Irányelvek 2009, Irányelvek kézikönyv 2009, Medition Kiadó
5. Strömberg A: Heart failure management programmes: The time for action has arrived. *European Journal of Heart Failure* 2005; 7:1077-1078
6. Hauptman PJ, Rich MW, Heidenreich PA, Chin J, Cummings N, Dunlap ME et al: The Heart Failure Clinic: A consensus statement of the Heart Failure Society of America. *J Cardiac Fail* 2008; 14:801-815
7. Strömberg A, Martensson J, Fridlund B, Levin LA, Karlsson JE, Dahlstrom U. Nurse-led heart failure clinics improve survival and self-care behaviour in patients with heart failure: results from a prospective, randomised trial. *Eur Heart J* 2003; 24:1014-1023
8. Grange J: The role of nurses in the management of heart failure. *Heart* 2005; 91(Suppl. II):ii39-ii42
9. Blue L, Lang E, McMurray JJ, Davie AP, McDonagh TA, Murdoch DR et al: Randomised controlled trial of specialist nurse intervention in heart failure. *BMJ* 2001; 323:715-718
10. Stewart S, Vandenberg AJ, Pearson S, Horowitz JD: Prolonged beneficial effects of a home-based intervention on unplanned readmissions and mortality among patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1999; 159:257-261
11. Travers B: The role of the nurse in the education and support of patients and carers. *Eur J Heart Fail Suppl.* 2009; 8:i33-i35
12. Krumholz HM, Merrill AR, Schone EM, Schreiner GC, Chen J, Bradley EH et al: Patterns of Hospital Performance in Acute Myocardial Infarction and Heart Failure 30-Day Mortality and Readmission. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2009; 2: 407-413
13. Roccaforte R, Demers C, Baldassarre F, Teo KK, Yusuf S: Effectiveness of comprehensive disease management programmes in improving clinical outcomes in heart failure patients. A meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2005; 7:1133-1144
14. Göhler A, Januzzi JL, Worrell SS, Osterziel KJ, Gazelle GS, Dietz R et al: A systematic meta-analysis of the efficacy and heterogeneity of disease management programs in congestive heart failure. *J Card Fail* 2006; 12(7):554-567
15. Cleland JGF, Coletta AP, Torabi A, Clark AL. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Heart Failure Meeting 2009: CHANCE, B-Convinced, CHAT, CIBIS-ELD, and SIGNAL-HF. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:802-805
16. Clark RA, Inglis SC, McAlister FA, Cleland JGF, Stewart S. Telemonitoring or structured telephone support programmes for patients with chronic heart failure: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334:942-250
17. Chaudhry SI, Phillips CO, Stewart SS, Riegel B, Mattera JA, Jerant AF et al: Telemonitoring for patients with chronic heart failure: a systematic review. *J Card Fail* 2007; 13:56-62
18. Jaarsma T, van der Wal MHL, Lesman-Leegte I, Luttik ML, Hogenhuis J, Veeger NJ et al: Effect of moderate or intensive disease management program on outcome in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2008; 168(3):316-324
19. Sochalski J, Jaarsma T, Krumholz HM, Laramee A, McMurray JJ, Naylor MD et al: What works in chronic care management: The case of heart failure. *Health Affairs* 2009; 28(1):179-189
20. Strömberg A: Heart failure management programmes: The time for action has arrived. *European Journal of Heart Failure* 2005; 7:1077-1078
21. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005). *Eur Heart J* 2005; 26(11):1115-1140
22. Phillips CO, Wright SM, Kern DE, Singa RM, Shepperd S, Rubin HR.: Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure. A meta-analysis. *JAMA* 2004; 291:1358-1367
23. Cleland JG, Cohen-Solal A, Aguilar JC, Dietz R, Eastaugh J, Follath F et al: Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of heart failure programme): an international survey. *Lancet* 2002; 360(9346):1631-1639
24. Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland JG, Aguilar JC, Cohen-Solal A et al: The EuroHeart Failure Survey programme-a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J* 2003; 24: 464-474
25. McDonagh TA: Delivering heart failure care. *Eur J Heart Fail* 2009; 8:i30-i32
26. Szabó B, Szabó N, Dékány M, Nyolczas N, Ancsin B, Marosi E et al: Effect of heart failure specialist care on outcomes in chronic heart failure. *Eur Heart J Supplements* 2009; 30(suppl. 1):714

# Az első és egyetlen direkt renin inhibitor (DRI)\*



## A KITARTÓ ERŐ<sup>1</sup>

### Erőteljes és hosszantartó hatékonyság a hipertónia kezelésében

- A Rasilez a RAAS\*\* aktivációs pontján hat<sup>2</sup>
- Hatékony vérnyomáscsökkentés monoterápiában és kombinációban<sup>3,4</sup>
- 24 órán túli vérnyomáscsökkentő hatás<sup>1</sup>
- Placebóhoz hasonló mellékhatásprofil<sup>5</sup>



#### Rasilez 150 mg és 300 mg filmtableta – rövidített alkalmazási előírás

**Hatóanyag:** 150 mg, illetve 300 mg aliskiren (hemifumarát formájában) filmtablettánként. **Terápiás javallatok:** Esszenciális hipertónia kezelésére. **Adagolás és alkalmazás:** A Rasilez ajánlott adagja napi egyszer 150 mg. Olyan betegek esetében, akiknek a vérnyomását nem lehet megfelelően beállítani, az adagot napi egyszer 300 mg-ra lehet emelni. A Rasilez önmagában vagy egyéb vérnyomáscsökkentőkkel kombinációban is alkalmazható. A Rasilezt könnyű étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint minden nap azonos időpontban kell bevenni. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. A terhesség második és harmadik harmada, 18 év alatti életkor. Nem szabad gréprfrütlevelet fogyasztani a Rasilez bevitelével egyidőben. Az aliskiren egyidejű alkalmazása a nágyon erős P-glikoprotein inhibitor ciklosporinnal és egyéb erős P-glikoprotein inhibitorokkal (kinidin, verapamil) ellenjavallt. Óvatosság szükséges, ha az aliskirent ketokonazolal vagy egyéb közepes erősségű P-gp inhibitorral (itraconazol, klaritromicin, telitromicin, eritromicin, amiodaron) egyidejűleg alkalmazzák. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos figyelmeztetések:** A renin-angiotenzin rendszerre (RAS) ható egyéb gyógyszereket szedő és/vagy beszűkült vesefunkciójú és/vagy cukorbetegségben szenvedő betegeknek meg kell mérni a hiperkalcémia kialakulásának kockázatát. Az aliskirent óvatosan kell alkalmazni szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében. Súlyos, tartós hasmenés esetén a Rasilez-kezelést meg kell szakítani. Kifejezett volumen- és/vagy sóhiányos betegekben (pl. vízhiányt nagy adagú alkalmazása esetén) a Rasilez-kezelés megkezdése után tünetekkel kísért hipotónia fordulhat elő. Súlyos mértékben beszűkült vesefunkciójú hipertóniás betegek, ismert artéria renalis stenosis, nefrózis szindróma, renovasculáris hipertónia és dializált betegek kezelésekor fokozott óvatossággal kell eljárni. **Gyógyszerköcsönhatás és egyéb interakciók:** Nincsenek ismert, klinikailag releváns gyógyszerköcsönhatások a Rasilez és a hipertónia vagy diabétesz kezelésére gyakran alkalmazott gyógyszerek között. Nem befolyásolja jelentősen az atorvasztatin, valzartán, metformin vagy amlodipin farmakokinetikáját, valamint csökkenti a digoxin bióhasznosulását. A káliumpórló vízhiányt, káliumpótló készítmények vagy egyéb, a káliumszintet potenciálisan megemelő vegyületek (pl. heparin) egyidejű alkalmazása a szérum káliumszint emelkedését eredményezheti. Furoszemid vagy ketokonazol és Rasilez együttes alkalmazása esetén a Rasilez adagjának módosítása válhat szükségessé. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** A nemkívánatos hatások általában enyhék és átmenetiek, és csak ritkán igényelték a kezelés megszakítását. Gyakoribb mellékhatás a hasmenés, nem gyakori a bőrkéreg megjelenése. A kezelés során ritkán angioödéma előfordul. **Vesebetegség vagy szívbetegség fennállása esetén a Rasilez-kezelés ideje alatt javasolt rutinszerűen monitorozni az elektrolitok szintjét és a vesefunkciót. **Mejggyezés:** A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. 08. 22., száma(j): EU/1/07/405/001-020. Bővebb információért kérjük, hogy olvassa el a gyógyszerek alkalmazási előírásait (2009.12.03.) is!**

Termék	Termelői ár	Ajánlott bruttó fogyasztói ár***
Rasilez 150 mg filmtableta 28x	4 755 Ft	6 135 Ft
Rasilez 300 mg filmtableta 28x	5 706 Ft	7 183 Ft

1 Byung-Hee Oh et al.: Aliskiren, an Oral Renin Inhibitor, Provides Dose-Dependent Efficacy and Sustained 24-Hour Blood Pressure Control in Patients With Hypertension. JACC 2007; 49 (11):1157-63

2 Byung-Hee Oh et al.: Aliskiren, the first in a new class of direct renin inhibitors for hypertension: present and future perspectives. Expert Opin. Pharmacother. 2007;8(16):2839-2849

3 Villamil et al.: Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. Journal of Hypertension 2007; 25:217-226

4 Uresin et al.: Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2007 Dec;8(4):190-8

5 Alkalmazási előírás

\* az EMA által törzskönyvezett \*\* Renin Angiotensin Aldosterone System

\*\*\* Nem támogatott, wenykoteles készitmény, ajánlott bruttó fogyasztói ára. A támogatásban és árakban változások a későbbiekben a www.oep.hu honlapon szakmai oldalak/gyogyszer/vegleges publikus oldalon érhetőek el. / Ervényesség dátuma: 2010. március 17.



# SEMMELWEIS HÍD PROJEKT

TÁMOP-4.2.2-08/01/KMR-2008-0004

**Kedvezményezett:** Semmelweis Egyetem • 1085 Budapest, Üllői út 26.



## Projektvezetők

### Projektmenedzser

Merkely Béla dr.

Semmelweis Egyetem, Kardiológiai központ

### Kutatásvezető

Ruskoaho Heikki dr.

Oului Egyetem, Institute of Biomedicine

### Tudományos testület tagjai

Tulassay Tivadar dr.

Semmelweis Egyetem, I. számú Gyermekgyógyászati Klinika

Tóth Miklós dr.

Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi és Sportorvosi Tanszék

Lacza Zsombor dr.

Semmelweis Egyetem, Klinikai Kísérleti Kutató- és Humán Élettani Intézet

### A Projektmenedzsmenst team vezetője

Pörzse Gábor dr.

Semmelweis Pályázati és Projektfinanszírozási Tanácsadó Kft.

## Kutatási témák

**Kardiális összejtek vizsgálata:** Szívizomsejtek proliferáció, növekedési és apoptotikus szabályozása. **In vitro vizsgálatok:** Angiotenzin-1 receptor G-fehérje dependens és independens hatása • Individuális hypoxia érzékenység • Kardiális endothelsejtek fibrinolitikus tulajdonsága, exogén neurotrofinok (NGF, BDNF) hatásai. **Állatkísérletes modellek:** A RAAS működése diabeteses kisállat modellen • Oxidatív stressz hatása a cardiovascularis funkcióra; diabetesben • In vitro szívinfarktus és összejbeültetés • Szívelégtelenség nagyállat modellben. **Klinikai vizsgálatok:** ANP, BNP, adrenomedullin, renin-aldosteron és katekolaminok szívinfarktusoz társuló szívelégtelenségben • CRT-re responder betegek azonosítása (EKG, elektrofiziológia, molekuláris biológia, biokémia, klinikai paraméterek, MR, echocardiographia) • Kamrai remodelling – reverz remodelling • Számítógép vezérelt rekonstrukciós megoldások a szíven • Spin-rács és spin-spin relaxáció mérésével a szív szöveti karakterizálása • Szív MR szerepe az ischaemia, szívizomgyulladás diagnosztikájában; sportolói szív esetében • A peptiderg rendszerek, T-sejtek, a komplementrendszer szerepe krónikus szívelégtelenségben és élsportolókban • Csontanyagcsereváltozások vizsgálata a szívelégtelenség progressziója során.

## Akadémiai partnerek

- Singapore Bioimaging Consortium • Catholic University Leuven • Harvard Medical School, Joslin Diabetes Center • Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital • Imperial College London • Mayo Clinics • National Institutes of Health • New York Medical College • Technical University München
- Universite Joseph Fourier • University of Florida • University of Heidelberg • University of Kuopio • University of Oulu • University of Southern California
- Eötvös Loránd Tudományegyetem • Magyar-Német Klinikai Laboratóriumság • Pécsi Tudományegyetem • Semmelweis Innovations Kft.
- Szent István Egyetem • Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet • Országos Igazságügyi Intézet • Országos Sportegészségügyi Intézet

A projekt az Európai Unió támogatásával,  
az Európai Regionális Fejlesztési Alap  
és az Európai Szociális Alap  
társfinanszírozásával valósul meg.



**UMFT infovonal:**  
**06 40 638 638**

nfu@meh.hu • www.nfu.hu



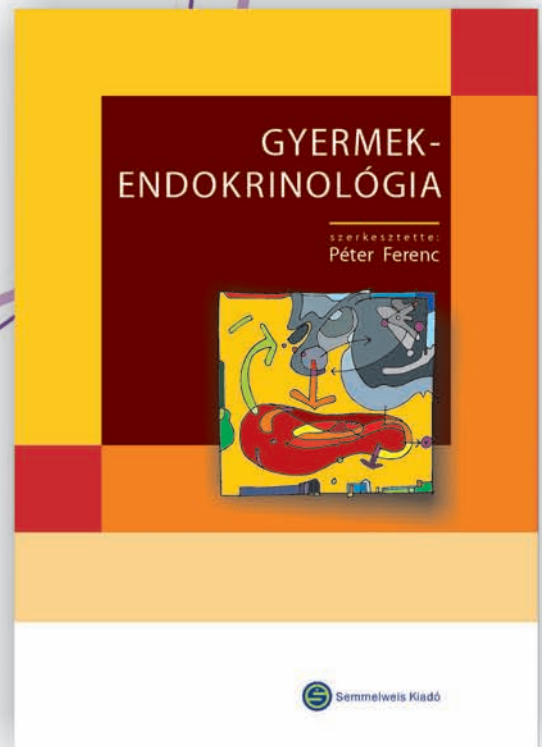
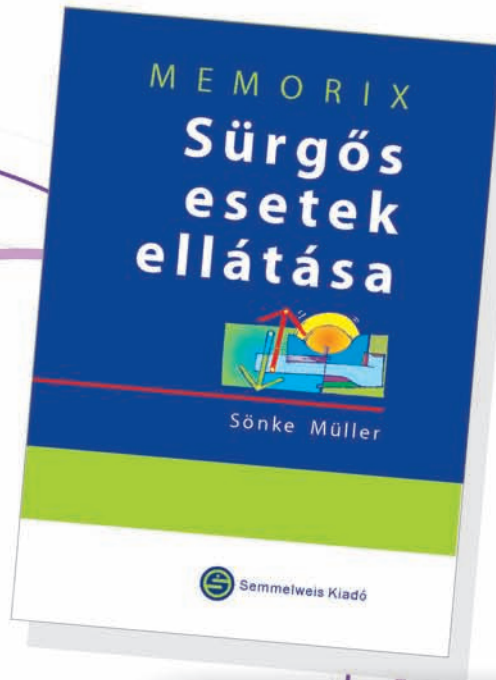
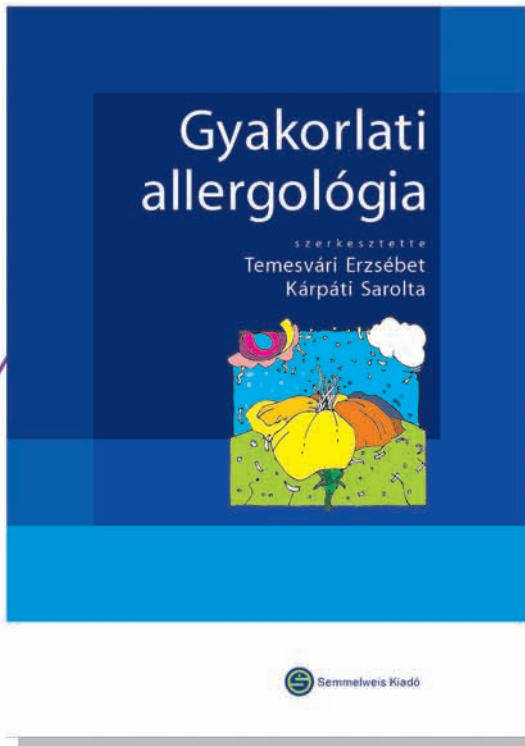
Semmelweis Kiadó

Befektetés a jövőbe





# Vásároljon a Semmelweis Kiadó honlapjáról!



**POSZTER BOX**  
Digitális műhely

A Semmelweis Egyetem központjában!  
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.  
Semmelweis Egyetem, NET, 1. emelet,  
a büfével szemben  
tel.: 459-1500/56218, 06 20 374-0160  
e-mail: bralaj@net.sote.hu

**LEGENDUS**  
Könyvesbolt

Budapest, Nagyvárad tér 4.  
Semmelweis Egyetem, NET Aula  
Tel., Fax: 210-4408

**EOK**  
Könyvesbolt

Budapest IX., Tűzoltó utca 37-47.  
Tel.: 459-1500/60000



[www.semmelweiskiado.hu](http://www.semmelweiskiado.hu)

 Semmelweis Kiadó

internet könyvtárház  
[info@semmelweiskiado.hu](mailto:info@semmelweiskiado.hu)

235x305 mm, 758 oldal  
keménytáblás,  
térképmelléklettel  
10 évnyi adatgyűjtés,  
ezernél több színes fotóval  
König Frigyes rajzaival

KARCZAG ÁKOS - SZABÓ TIBOR

# ERDÉLY, PARTIUM ÉS A BÁNSÁG ERŐDÍTETT HELYEI

Várak, várkastélyok, városfalak, templomvárak, barlangvárak,  
sáncok és erődítmények a honfoglalástól a 19. század végéig

 Simmelweis Kiadó

A honfoglalástól kezdve, 15-16. századig...  
A honfoglalástól kezdve, 15-16. századig...  
A honfoglalástól kezdve, 15-16. századig...

Honfoglalás: 1000-1024 K.É. • 1024-1027 T.É.

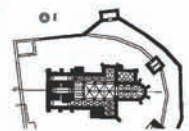
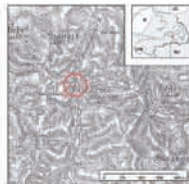
## ECEL

● Erd. Nagy-Köszög vm. ● Agg. Jud. Sölyk ● Veszprémf. ●  
● 1405-1418 K.É. 023427316 K



Fot. a települési épületek

Frigyes várméltósai köztük. Eke vezette, az Ormevényi hegyre menekült, az Erdélyben...  
Frigyes várméltósai köztük. Eke vezette, az Ormevényi hegyre menekült, az Erdélyben...  
Frigyes várméltósai köztük. Eke vezette, az Ormevényi hegyre menekült, az Erdélyben...



**12 000 Ft**  
csak a kiadónál!

Az Érchegegy Ompolyamellől (Zalatai) hegyvidékének keleti részében, az itt északra...  
Az Érchegegy Ompolyamellől (Zalatai) hegyvidékének keleti részében, az itt északra...  
Az Érchegegy Ompolyamellől (Zalatai) hegyvidékének keleti részében, az itt északra...

Az Ompolyai völgyi stratégiai pont előnyeit már a rómaiak is felfedezték, mert egy...  
Az Ompolyai völgyi stratégiai pont előnyeit már a rómaiak is felfedezték, mert egy...  
Az Ompolyai völgyi stratégiai pont előnyeit már a rómaiak is felfedezték, mert egy...

Erdélyben tájcsatlakozás nyílt meg az erdélyi egyházzal. 1320-ban az...  
Erdélyben tájcsatlakozás nyílt meg az erdélyi egyházzal. 1320-ban az...  
Erdélyben tájcsatlakozás nyílt meg az erdélyi egyházzal. 1320-ban az...

1357-ben Szentmihályi várat letelelték Nagy Lajos király megerősítette neki, hogy...  
1357-ben Szentmihályi várat letelelték Nagy Lajos király megerősítette neki, hogy...  
1357-ben Szentmihályi várat letelelték Nagy Lajos király megerősítette neki, hogy...

Az építmény pusztulásának ideje és oka nem ismert. Márton József beszélt...  
Az építmény pusztulásának ideje és oka nem ismert. Márton József beszélt...  
Az építmény pusztulásának ideje és oka nem ismert. Márton József beszélt...

Az északkelet-délnyugati irányú erődítmény központi, négyzet alakú...  
Az északkelet-délnyugati irányú erődítmény központi, négyzet alakú...  
Az északkelet-délnyugati irányú erődítmény központi, négyzet alakú...

Az északkelet-délnyugati irányú erődítmény központi, négyzet alakú...  
Az északkelet-délnyugati irányú erődítmény központi, négyzet alakú...  
Az északkelet-délnyugati irányú erődítmény központi, négyzet alakú...

Az északkelet-délnyugati irányú erődítmény központi, négyzet alakú...  
Az északkelet-délnyugati irányú erődítmény központi, négyzet alakú...  
Az északkelet-délnyugati irányú erődítmény központi, négyzet alakú...

Az északkelet-délnyugati irányú erődítmény központi, négyzet alakú...  
Az északkelet-délnyugati irányú erődítmény központi, négyzet alakú...  
Az északkelet-délnyugati irányú erődítmény központi, négyzet alakú...

„Gyönyörű és hasznos könyv!”

# Könyvélmény!

„Példaértékű megszállottság és elkötelezettség – fáradhatatlan kutatómunka eredménye”

**MEGRENDELHETŐ a Simmelweis Kiadótól!**

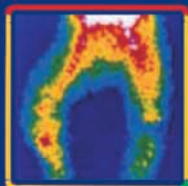


[www.simmelweiskiado.hu](http://www.simmelweiskiado.hu)

 Simmelweis Kiadó

internet könyvtárház  
210-4408  
info@simmelweiskiado.hu

# Gyermek- radiológiai esetek



Szerkesztette:  
Kis Éva



## COELIAKIA A közös kihívás

Szerkesztette:  
Juhász Márk

## POLICISZTÁS OVARIUM SZINDRÓMA

Szerkesztette:  
LAKATOS PÉTER, SPEER GÁBOR



## EGÉSZSÉGÜGYI JOG

Kovácsy Zsombor



Semmelweis Kiadó

## Orvosi felelősség



Szerkesztette:  
Sótonyi Péter



Semmelweis Kiadó

Kopper László  
Timár József  
Becságh Péter  
Nagy Zsuzsanna

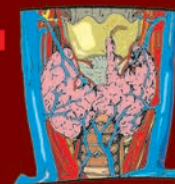


## Céltzott diagnosztika és céltzott terápia az onkológiában



## KRÓNIKUS FÁRADTSÁG SZINDRÓMA

Szerkesztette:  
Semmelweis Kiadó



Szerkesztette:  
Lakatos Péter, Takács István

## Pajzsmirigy- betegségek a gyakorlat oldaláról

Semmelweis Kiadó

## A vasanyagcsere és betegségei

Egyed Miklós

Semmelweis Kiadó

[www.semmelweiskiado.hu](http://www.semmelweiskiado.hu)

internet könyvruház  
210-4408  
[info@semmelweiskiado.hu](mailto:info@semmelweiskiado.hu)

Semmelweis Kiadó





2009-ben a négy rendes szám mellett hat különszám jelent meg, összesen 806 oldalon!

## ORVOSKÉPZÉS a GRADUÁLIS ÉS POSZTGRADUÁLIS KÉPZÉS folyóirata



A nagyszerű szakfolyóirat  
**MEGRENDELHETŐ a Semmelweis Kiadótól!**  
 A számok egyenként is megvásárolhatók!

[www.semmelweiskiado.hu](http://www.semmelweiskiado.hu)



ORVOSKÉPZÉS szerkesztőség  
 Tel.: 215-1401  
[orvoskepzes@semmelweiskiado.hu](mailto:orvoskepzes@semmelweiskiado.hu)



# ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális képzés folyóirata

## M E G R E N D E L Ő L A P

Az ORVOSKÉPZÉS folyóirat megjelenik évi négy alkalommal + különszámokkal

- ▶ az egyes számok ára **1470 Ft**
- ▶ az éves előfizetés ára 5880 Ft helyett, egyösszegű befizetés esetén **5200 Ft**
- ▶ A tervezett különszámokról mindig előre tájékoztatjuk az előfizetőket, amelyeket egyedileg megrendelhet.  
A különszámok ára **3000 Ft**

Áraink az 5% áfát és a postaköltséget is tartalmazzák!

Az ORVOSKÉPZÉS folyóiratot megrendelheti *levélben*, *faxon az alábbi megrendelőlapon*, illetve az [info@semmelweiskiado.hu](mailto:info@semmelweiskiado.hu), illetve az [orvoskepzes@semmelweiskiado.hu](mailto:orvoskepzes@semmelweiskiado.hu) e-mail címen

×

### M E G R E N D E L E M A Z O R V O S K É P Z É S C . F O L Y Ó I R A T O T

2010. év 1. negyedév     2010. év 2. negyedév     2010. év 3. negyedév     2010. év 4. negyedév

**Kedvezményes éves előfizetés 2010-es évre**

#### KÉZBESÍTÉSI ADATOK

Cég neve:

Irányítószáma   

Település    ..... Utca, házszám

Telefonszám          ;    Fax:   

E-mail cím    .....@.....

#### SZÁMLÁZÁSI ADATOK (amennyiben eltér a kézbesítési adatoktól)

Cég neve:

Irányítószáma   

Település    ..... Utca, házszám

#### KAPCSOLATTARTÓ SZEMÉLY ADATAI / HÍRLEVELET KÉREK

Neve:

Telefonszám          ;    Fax:   

#### FIZETÉSI MÓD

Csekkel fizetek     Átutalással fizetek     Készpénzzel/Bankkártyával fizetek a kiadóban  
(1089 NET, Nagyvárud tér 4., Legendus könyvesbolt)

Megrendelését a csekk, ill. a számla kiküldésével igazoljuk vissza. Amennyiben az előfizetési díj megjelenik a hónap 20-áig a számlánkon, Ön a következő negyedév, ill. teljes év elsejétől előfizetője az ORVOSKÉPZÉSnek. Ha kérdése vagy esetleg problémája van az előfizetéssel kapcsolatban, forduljon a terjesztésért felelős kollégánkhoz, telefonon: 06 1 215-1401, illetve e-mail-címen: [kovver@net.sote.hu](mailto:kovver@net.sote.hu)

Postai megrendelés címe:    SEMMELWEIS KIADÓ / ORVOSKÉPZÉS, 1089 Budapest, Nagyvárud tér 4.

Telefonon történő megrendelés:    215-1401

Faxon történő megrendelés:    210-1904, 459-1500/56471

On-line megrendelés:    [info@semmelweiskiado.hu](mailto:info@semmelweiskiado.hu), illetve [orvoskepzes@semmelweiskiado.hu](mailto:orvoskepzes@semmelweiskiado.hu)

Honlap:    <http://www.semmelweiskiado.hu/orvoskepzes/>

Korlátozott példányszámban megvásárolható a folyóirat a Legendus könyvesboltban: 1089 Semmelweis Egyetem, NET, Nagyvárud tér 4.