

A **GRADUÁLIS ÉS POSZTGRADUÁLIS KÉPZÉS** folyóirata
Alapítva 1911-ben

2008.
LXXXIII.
évfolyam,
1. szám

ORVOS- KÉPZÉS



- ▶ **Atherothrombosis**
- ▶ **Magyar Nemzeti Kardiológiai Fejlesztési Terv**
- ▶ **A kamrai tachycardia nemfarmakológiai kezelése**
- ▶ **Pacemakerkezelés: indikációk, eredmények, a betegellenőrzés módszerei**
- ▶ **A szívelégtelenség pacemakerkezelése – reszinkronizációs terápia**
- ▶ **Az őssejt-transzplantáció lehetőségei a szívelégtelenség gyógyításában**
- ▶ **Szívtranszplantáció végstádiumú szívelégtelenségben és a hazai eredmények**
- ▶ **Molekulárgenomikai lehetőségek az ischaemiás szívkárosodás megelőzésében és kezelésében**



Semmelweis Kiadó



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, Kollai Márk, Kopper László, Ligeti Erzsébet, Losonczy György, Magyar Kálmán, Magyar Pál, 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, Keller Éva, Réthelyi Miklós, Romics Imre, Romics László, Rosivall László, Sótornyai Péter, Szendrői Miklós, Szirmai Imre, Szollár Lajos, Telegdy Gyula, Tompa Anna, Tóth Miklós, Tulassay Zsolt, Tulassay Tivadar, Vasas Livia, Vincze Zoltán, Zelles Tivadar

Szerkesztőségi titkár

Szelid Zsolt
orvoskepzes@kardio.sote.hu

Az ORVOSKÉPZÉS megjelenik negyedévente

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 másolása, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség hozzájárulása szükséges.

ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális képzés folyóirata
2008; LXXXIII. évfolyam, 1:1-76.
Kardiológia

Orvosképzés Szerkesztőség:
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

Lapmenedzser:
KROMPHOLCZ KATALIN

Kiadja és terjeszti:
Szemmelweis Kiadó
1096 Budapest, Nagyvárad tér 4.
Telefon: 210 4403
Fax: 459-1500/6471
Internet honlap:
www.semmelweiskiado.hu
E-mail: info@semmelweiskiado.hu
orvoskepzes@semmelweiskiado.hu

Szerkesztő:
VINCZE JUDIT
vincze.judit@mail.datanet.hu

Kiadásért felel:
TANCOS LÁSZLÓ
tancos@mail.datanet.hu

Hirdetéssel kapcsolatos tájékoztatásért forduljon a kiadóhoz!

Nyomdai előállítás:
Mester Nyomda

ISSN 0030-6037



Szemmelweis Kiadó
www.semmelweiskiado.hu



ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális képzés folyóirata
2008; LXXXIII. évfolyam, 1:1-76.
Kardiológia

**KÖSZÖNTJÜK
A MAGYAR
KARDIOLÓGUSOK
TÁRSASÁGA
2008. ÉVI
TUDOMÁNYOS
KONGRESSZUSÁNAK
RÉSZTVEVŐIT !**

Tartalom

Merkely Béla	Előszó	3
Béres Bernát János Kiss Róbert Gábor	Atherothrombosis <i>Atherothrombosis</i>	5
Préda István Kiss Róbert Gábor Merkely Béla	Magyar Nemzeti Kardiológiai Fejlesztési Terv I. A heveny koszorúér események (akut koszorúér-szindróma) és szövődményeinek optimális kezelése <i>Hungarian National Development Plan of Cardiology: I. acute coronary syndromes and their optimal treatment</i>	15
Gellér László	A kamrai tachycardia nemfarmakológiai kezelése <i>Nonpharmacological therapy of ventricular tachycardia</i>	21
Bóhm Ádám	Pacemakerkezelés: indikációk, eredmények, a betegellenőrzés módszerei <i>Pacemaker therapy: indications, results and methods of patients' follow up</i>	29
Merkely Béla	A szívelégtelenség pacemakerkezelése – reszinkronizációs terápia <i>Pacemaker therapy of heart failure – cardiac resynchronization therapy</i>	39
Nyolczas Noémi	Az őssejt-transzplantáció lehetőségei a szívelégtelenség gyógyításában <i>Possibilities of stem cell therapy in the treatment of heart failure</i>	45
Karlócai Kristóf	Szívtranszplantáció végstádiumú szívelégtelenségben és a hazai eredmények <i>Heart transplantation in end stage heart failure – latest results in Hungary</i>	53
Szelid Zsolt Andréka Péter	Molekulárgenomikai lehetőségek az ischaemiás szívkárosodás megelőzésében és kezelésében <i>Gene-based approaches in the prevention and therapy of ischaemic heart disease</i>	63
	Az orvostudomány aktuális kérdései	71



DR. MERKELY BÉLA
az Orvostudományi Szemle felelős szerkesztője

Kedves Olvasó!

Folyóiratunk jelen számával egy megújuló, a hagyományokra alapvetően támaszkodó szerkesztőségi csapat mutatkozik be Önök előtt. Az 1911-óta megjelenő Orvostudományi Szemle hazai orvosi képzésben betöltött szerepe a következő időszakban hatalmas felelősséget ró ránk. A lap ugyanis mondandójából adódóan soha nem egy szűk szakmai „elit” olvasmánya volt, hanem alapvető célja minden olvasó kolléga élethossziglan való képzésének segítése. Ezzel a filozófiával a folyóirat már indulásakor Európában éppen abban az időben elterjedő orvosi továbbképzési rendszer hazai letéteményesévé vált. Széleskörű társadalmi elismertségét jelzi, hogy Klebelsberg Kúnó kultuszminiszter úr az 1920-as években személyesen járt közben az újság további folyamatos működése érdekében. A lap 2005-ben a Pázmány Péter Tudományegyetem orvoskarának jogutódjaként, a Semmelweis Egyetem tulajdonába került. Mivel a szakorvostudomány és továbbképzés is az egyetem feladatává vált, az egyetemi klinikáknak és kutatóműhelyeknek lehetőségük nyílt arra, hogy a lapot az orvosi képzés, PhD-képzés, szakorvostudomány és továbbképzés szolgálatába állítsák. Ennek megfelelően alakítottuk ki a szerkesztőbizottság struktúráját.

De hát, kikhez is szól ez a lap? Mi újat akar közölni, amikor a nemzetközi tudományos közéletnek számos rangos szakirányú újsága van? Véleményünk szerint szükség van az adott szakmák új kutatási eredményeinek, diagnosztikus és terápiás irányelveinek rendszerezett bemutatására. Ezzel párhuzamosan bemutatjuk az adott szakterületen jártas hazai szakembereket, akikhez adott klinikai vagy egyéb gyakorlati kérdésekkel fordulhatnak. A lap tudományos írásait nagyrészt szakmánkénti tematikus számokban tervezzük megjelentetni, melyeket az adott szakmák kötelező szintentartó tanfolyamaira is szánunk. A tudományos közlések mellett teret kívánunk biztosítani az orvosi graduális és posztgraduális képzés problémáinak és az aktuális szakmapolitikai kérdések megvitatásához is. Az előbbi írások és interjúk főleg az egyetemi és az oktató intézmények orvosaihoz, az utóbbiak pedig – reményeink szerint – a hazai orvostársadalom teljes spektrumához szólnak majd.

Jelen tematikus számot *Préda István* egyetemi tanár, a Kardiológiai Szakmai Kollégium elnöke, lapunk szakorvostudományért felelős szerkesztője állította össze. Fő ve-

zérfonala a Nemzeti Kardiológiai Program, melynek a morbiditás és mortalitás szempontból egyik legjelentősebb heveny ischaemiás szindrómákkal kapcsolatos fejezetét *Préda István és mtsai* foglalják össze. Az atherosclerosis patofiziológiáját és kezelését *Béres Bernát* és *Kiss Róbert Gábor*, az életet veszélyeztető kamrai ritmuszavarok modern elektroterápiás kezelési irányelveit *Gellér László* ismerteti. Az elektroterápia lehetőségeit egészíti ki *Böhm Ádám* pacemakerkezelésről írt *state of the art* összefoglalója.

A közlemények második csoportja a szívelégtelenség legújabb kezelési módszereivel foglalkozik. *Összefoglalóban* a szívelégtelenség pacemakerkezelésének legújabb vívmányát, az evidenciákon alapuló tanulmányok szerint is sikeres, s a kamrafunkciót és túlélést jelentősen javító reszinkronizációs terápia kérdéseit mutatom be. *Nyolczas Noémi* a szívelégtelenség gyógyításának összejt-transzpantációs módszerét taglalja az irodalmi adatok tükrében, míg *Karlócai Kristóf* a terminális szívelégtelenségben szenvedő betegek hazai – és egyre bővülő és eredményesebb – szívtranszplantációs lehetőségeit tárgyalja. Az összeállítás terminális egysége a jövő, azaz tulajdonképpen a jelenleg induló harmadik évezred lehetőségeinek bemutatása, azaz a molekuláris genetika megjelenése a szívelégtelenség megelőzésében. Ezeknek a jelenleg egyedi (nem rutin diagnosztikus) kutatások jelen állását, és a bízatonak tűnő jövő diagnosztikus palettát mutatja be *Szelid Zsolt László* és *Andréka Péter* körképe. Az új állandó rovatunkban – Az orvostudomány aktuális kérdései – *Nardai Sándor*, a Semmelweis Egyetemen most elfogadott új curriculum elemeit világítja meg.

Külön öröm számunkra, hogy ezzel a számmal köszönhetjük a Magyar Kardiológusok Társasága 2008. évi Tudományos Kongresszusának résztvevőit.

A most bemutatkozó *Szerkesztőség* őszintén bízunk abban, hogy az *olvasók* széles tábora a megújult folyóiratunkban bemutatott tanulmányokat a tudományos értékek megismerése mellett, a mindennapi betegellátás során is hasznosíthatják.

Dr. Merkely Béla
felelős szerkesztő

Atherothrombosis

Atherothrombosis

Béres Bernát János
Kiss Róbert Gábor

ÖSSZEFOGLALÁS Kevés területen történt olyan átfogó előrehaladás a medicinában, mint a kardiológiában az elmúlt 10-15 évben. Az invazív kardiológia diadalmenetét figyelhetjük meg, a percutan módszerek elterjedését és sikerét. Talán ennél is nagyobb eredmény a szekunder prevencióban elért, bizonyítékokon alapuló gyógyszeres kezelés sikere. Ami a coronaria atherothrombosis gyógyszeres, antithromboticus kezelését illeti, az eddigi összhangzó tapasztalat durván leegyszerűsíti az üzenetet: bármely formájú, bármely módon kezelt vagy nem kezelt coronaria atherothrombosis esetén a javaslat: aspirin és thienopyridin telítő dózisének haladéktalan, az első orvosi ellátáskor történő alkalmazása. A reperfúziós kezelést követően a kombinált thrombocytagátló kezelést mielőbb nagy dózísú statinnal, ACE-gátlóval és béta-blokkolóval egészítsük ki, hogy a jelenleg bizonyított antiatherothromboticus koktél teljes palettáját megkapja betegünk.

KULCSSZAVAK atherothrombosis, gyulladás, plakkruptúra, reperfúziós kezelés, thrombocyt

SUMMARY In the last decade, breakthrough in cardiology was overwhelming. Invasive cardiology – by the success of percutaneous procedures - has become the solution for various diseases and conditions. Perhaps an even greater result is the success of evidence based medicine in secondary prevention. Regarding the antithrombotic therapy of coronary atherothrombosis, trials suggest a simple and clear message: give loading dose aspirin and thienopyridine immediately at first medical contact to your patient with coronary atherothrombosis - no matter what treatment the patient gets later. After reperfusion, add high-dose statin, ACE-inhibitor and beta-blocker with combined antiplatelet therapy thus the patient gets the optimal „anti-atherothrombotic cocktail”.

KEY WORDS atherothrombosis, inflammation, plaque rupture, platelet, reperfusion treatment

MTA-SE Gyulladásbiológiai
és Immunogenomikai
Kutatócsoport
Állami Egészségügyi
Központ,
Kardiológiai osztály

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Béres Bernát János
1134-Budapest,
Róbert Károly krt. 44.
e-mail:
beresbernat@yahoo.co.uk

Bevezetés

Napjainkban a fertőző és daganatos betegségek előfordulását, népegészségügyi jelentőségét túlhaladja az atherothrombosisból és más thromboticus megbetegedésből származó elhalálozások tömege. Időközben az orvostudomány, az orvosi beavatkozások is átalakultak, fejlődtek, számos olyan beavatkozásra kerül sor, melynek tartós eredménye, egyáltalán a beteg életben maradása a véralvadásra ható szerek alkalmazásától függ. Kevés látványosabb fejlődés szegélyezi az orvostudomány haladását, mint amelyet az atherothrombosis megértésében és kezelésében elértünk. Stenteket ültetünk be a legkülönbözőbb erekbe az emberi test sok tájékán, vérrögfeloldó kezelést alkalmazunk a thromboticus stroke első óráiban és még folytathatnánk a sort. Ennek kapcsán a gyógyító orvos feladatai, felelőssége is megváltozott, kibővült. A véralvadásra ható szerek hatásának követése, laboratóriumi ellenőrzése, a kezelés indikációi, továbbá a kezelés megszakításának ve-

szélyei egyaránt a mindennapok igen felelősségteljes döntéseikhez tartoznak. Egyre több genetikai defektus kerül felismerésre, mely mindezeket a döntéseket, de még a kiválasztandó gyógyszer típusát is befolyásolhatják.

Az atherosclerosis típusosan az elasztikus és nem a muscularis fajtájú artériákon keletkezik. Nem pontosan ismert, hogy miért, de egyes artériák lényegében mindig mentesek az atherosclerosis alól. Ilyen például az arteria thoracica interna, másnéven arteria mammaria, ahol még előrehaladott generalizált atherosclerosis esetén is csak legfeljebb az ér eredésénél számíthatunk atherosclerosisra. Az atherosclerosis kifejlődése során legsúlyosabban az intima betegszik meg, az ún. fatty streak lézió progressziója során a plakk belsejében necrosis képződik. A necroticus plakkbennék debrisen kívül koleszterinkristályokat, gyulladásos sejtelemeket, macrophagokat tartalmaz. A plakksapkába pedig módosult simaizomsejtek vándorolnak be, amelyek a kontraktilis funkcióból a „repair” funkcióba alakulnak.

A plakksapkában is vannak gyulladásozó elemek, T-lymphocyták, mastocyták, macrophagok. Fontos patoanatómiai hely, az úgynevezett plakk „váll”. Itt feszül egymásnak az elasztikus plakkmentes érfal és a rigidebb plakkanyag, itt csoportosulnak a gyulladásozó elemek, és itt történik az atherothrombosis fő mozzanata, a plakkruptúra is. Természetesen később az időközben lezajlott történés után a plakk struktúrája bonyolultabb lehet, többszörös gyógyult ruptúrák, szervült thrombusok, kalcifikáció is jellemezheti. Nagyobb artériákon krónikus ulceráció is fennállhat.

Az endothelium szerepe

Tulajdonképpen az érbetegség elindítója, központi szereplője az endothelium funkciózavara. Az egészséges endothelium három fő szabályozó mechanizmusa révén tartja fenn a vascularis integritást:

1. Az általa termelt gázok révén, a legfontosabb ilyen gáz a nitrogén-monoxid, (NO), mely vasodilatator, thrombocytagátló, antiatherogen anyag. A szívizomsejtek, az endocardium, a coronariák endothelje, a szív idegei mind Ca-dependens NO-szintet tartalmaznak. A NO számos élettani szabályozás kulcseleme. A coronaria-vasodilatatio, a thrombocyt- és leukocyt-aktiváció gátlása, a myocardium kontraktilis funkciójának szabályozása, az oxigénfogyasztás csökkentése tartoznak ide, de antiapoptotikus, antiinflammatorikus hatásokat is tulajdonítanak neki. A különféle szív-, illetve keringési betegségek káros hatásai elleni védelem kulcszereplője a NO. Ischaemiás szívbetegségben a myocardiumban az intracelluláris Ca²⁺-ion-szintet a cGMP-dependens protein-kinázok révén csökkenteni képes. Az oxidatív stressz által létrehozott szabad zsírsavak ártalmas myocardialis hatásait ellensúlyozza. A remodelling elleni hatásait is ismerjük. A sejtleggzés szabályozását a mitochondrialis enzimhez való kötődése révén végzi, az oxigénfogyasztást csökkenti, az oxigén szabad gyökök képződését lassítja, végső soron a sejt életben maradását biztosítja, biztosíthatja betegségekben. Mindaddig pozitív, védő, szabályozó hatású mediátorként viselkedik, amíg a peroxinitrit-képződés túl nem növi a NO hatását. Ha a gyulladás részeként felszaporodó Ca-independens módon szintetizálódó NO és oxigén szabad gyökök termelődése egy bizonyos szintet meghalad, a sejthalál irányába tolódik el a szabályozás egyensúlya. A peroxinitrit-koncentráció sejten belüli növekedése a poli-ADP-ribóz-polimeráz-1- (PARP1-) aktiváció, DNS-fragmentáció, végső soron a sejthalál előidézői. Jelenléte egyúttal a gyulladás további eskalálódásához vezet, mind a peroxinitrit, mind pedig a szuperoxid-diszmutáz révén képződő hidrogén-peroxid egyaránt a gyulladásozó citokinek elválasztásának egyik

triggere (TNF-alfa, interleukin-6, interleukin-1-béta, iNOS, ICAM-1, P-szelektin stb). A NO antiatherogen hatása a gyulladásozó sejtelemek csökkent recruitmentje révén jön létre, ugyanis a NO képes meggátolni az adhéziozó molekulák: ICAM-1, VCAM-1, P-szelektin, MCP-1 termelődését és expresszióját. Az atherosclerosisban nemcsak a csökkent NO-termelődés, hanem a NO célenzime, a szolubilis guanilat-cikláz szintjének a csökkenése is hozzátartozik a kórfolyamathoz. Utóbbi különösen a resztenotikus érszakasz proliferatív neointimalis szövetében kifejezett. Noha az életkor előrehaladásával a NO-termelődés, helyesebben az eNOS-szint nem csökken, a NO azonban egyre kevésbé szerepel, mint jótékony szignálmolekula és egyre többször, mint peroxinitrit donor. Ez az úgynevezett NO-uncoupling jelensége. Így válik a NO kétarcú anyaggá az atherosclerosis kifejlődése során. Fiatal éveinkben a jól ismert védő, antithromboticus, vascularis integritást fenntartó hatását élvezzük, az életkor előrehaladtával, a megjelenő szuperoxidgyökök révén peroxinitrit alakul egyre nagyobb hányada. A peroxinitrit pedig a nitrozatív stressz számos állomásán károsítja az érrendszert. A primer atheroscleroticus lézió kialakulásától a plakkruptúra elősegítéséig számos helyen leírták már káros hatását, beleértve a PTCA utáni restenosis is (1, 2).

2. Az általa termelt és az endothel lumen felőli oldalán ülő, illetve a vérbe kerülő ektonukleotidáz, a CD39 révén. Ez az ATP, de elsősorban az ADP lebontása révén gátolja a thrombocyt-aktivációt (a már aktivált thrombocyt által kibocsátott két legfontosabb aktivációs „messenger” molekula a tromboxán-A2 és az ADP) (3, 4).
3. A prosztaciklinszintézis révén, mely vasodilatator, thrombocyt-aktiváló és proliferációgátló hatású anyag. A prosztaciklin az érfal ciklooxigenáz rendszere révén keletkezik, hatásában tökéletesen ellentétes a tromboxán-A2-vel, amely vasoconstrictor, thrombocyt-aktiváló hatású. Érdekesség, hogy ez a két ellentétes anyag hasonló enzimrendszer segítségével alakul ki, bár a tromboxán-A2-t elsősorban a COX-1-es izoform, míg a prosztaciklint mindkét ciklooxigenáz termeli. A COX2 szelektív gátlása bizonyos antirheumaticumokkal (coxibok) a vascularis integritást károsíthatja, mivel a tromboxán-A2/prosztaciklin arány az előbbi javára tolódik el (4).

Az atherosclerosis elsődleges momentumuma a NO-termelődés csökkenése (endothelialis diszfunkció), illetve a termelt NO gyorsabb eliminációja. Mindkét mechanizmus fontos. Jól ismert, hogy a hyperlipidaemia és a diabetes mellitus két olyan betegség, mely endothelialis diszfunkcióval és gátolt NO-termeléssel járnak. Ennek a csökkent szekréciónak a mértéke függ a

metabolikus zavar pillanatnyi súlyosságától. Az oxidatív stressz, a dohányzás egyaránt képes a NO-degradáció fokozódása révén csökkenteni a NO szintjét.

Az aterogenezis primer momentumát az egészséges endothelium működési zavara. Meglehetősen széles a különféle noxáknak a sora, melyre az endothelium azonos módon reagál: expresszálandó receptorai révén fémhémoglobin és trombocyták iránti adhezivitása nő, felszíne elveszti természetes antikoaguláns bevonatát, NO termelése csökken. Mindazok a módszerek, melyek az endothelium diszfunkcióját javítani képesek (pl. statinok, ACE-gátlók, magas vércukorszint rendezése, dohányzás elhagyása), eredményesen csökkentik a cardiovascularis, kvázi „endotheliumkárosodások” számát is.

A gyulladási markerek és az atherothrombosis rizikója

Kétségtelen az összefüggés bizonyos gyulladási tényezők és az atherothrombosis kockázata között (5). Fontos azonban megjegyezni, hogy a leginkább ismert gyulladási marker, a C-reaktív protein szintje nem a hagyományos értelemben vett normálértéket meghaladó mérték esetén képezi az atherothrombosis független rizikómarkerét, hanem az ún. „high-sensitivity” CRP mérések értelmében, a normális határ alatti értékek megoszlása („magas-normális”) igazít útba az atherothrombosis tekintetében (6, 7). Friss ismeret, hogy a CRP nemcsak markere, hanem negatív, káros mediátor is az endothelialis funkciózavarok, pontosabban a NO-ra adott vasodilatator válasz inhibitoraként viselkedik (8). Ez a hatás sem az endothelinreceptor-antagonista bosentan, sem pedig interleukin-6-ellenes antitesttel nem volt megakadályozható, csak gyengíthető, jelölve annak, hogy közvetlen, negatív, káros érhatalás valószínűsíthető. A CRP endothelre kifejtett NO-produkciót csökkentő káros hatásait azonban a PPAR-gamma-agonista thiazolidinedione antidiabetikumok (pl. rosiglitazon) képesek kivédeni (9).

Az atherosclerosis során zajló szubklinikai szintű gyulladás és az atherothromboticus rizikó markerei lehetnek (10, 11):

- ▶ hsCRP (12),
- ▶ IL-6,
- ▶ sICAM-1 („intercellular adhesion molecule-1”) (13),
- ▶ sCD40 ligand,
- ▶ szérumban amiloid-A (14),
- ▶ Lp-PLA₂ (lipoprotein-associated phospholipase A₂) (15, 16),
- ▶ MPO (mieloperoxidáz),
- ▶ PAPP-A („pregnancy-associated plasma protein A”) (17),
- ▶ ciszatin-C (18, 19).

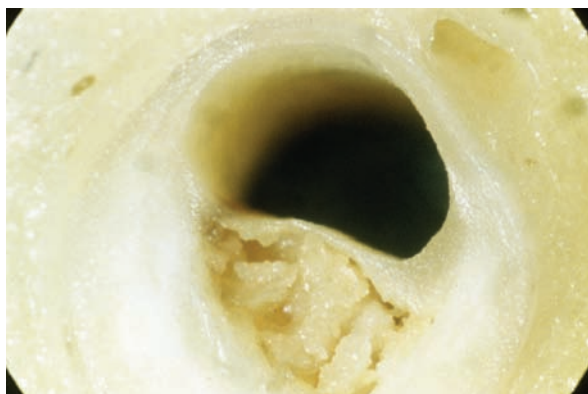
Az atherothrombosison átesett, szekunder prevencióban részesülő betegek kezelésének alapelemei az acetil-szalicilsav és a sztatínok (mindkettő csökkenti a CRP-szintet), melyek gyógyszerek azon betegpopulációban fejtenek ki nagyobb rizikócsökkentő hatást, akiknek hsCRP-szintjük a magas-normális tartományban van, vagyis nagy atherothromboticus kockázattal bírnak (20-23). Egy stroke-betegeken készült tanulmány szerint a CRP-szintet az ACE-gátlók jelentős mértékben képesek csökkenteni (24). Sajnos, a kezdeti lelkesedést a tanulmányok nem igazolták. A CRP vagy más gyulladási markerek populációs szintű mérése aszimptomatikus egyéneken jelenleg nem minősül alkalmas módszernek a későbbi betegség előrejelzésére vagy a gyógyszeres kezelés indítására szoruló betegek kiválasztására.

A coronaria atherothrombosis patofiziológiája

A plakksapka megrepedése

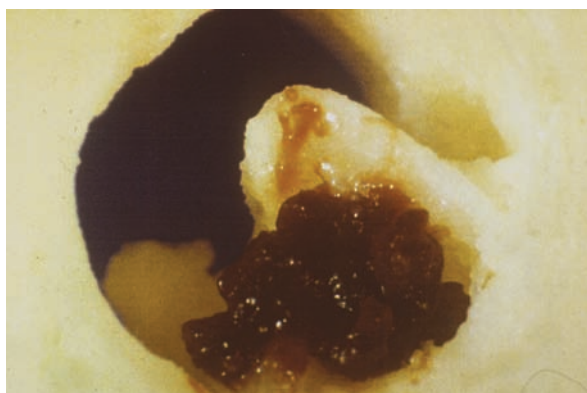
Az előbb vázolt hajlamosító mechanizmusok által esendővé vált, struktúráját tekintve vulnérabilis plakk a plakk vállánál, vagyis az ép érfa és a plakk területének a határán megreped, és a plakk maganyaga érintkezésbe kerül a vérárammal. Fontos a plakk megrepedés előtti struktúrája és mérete. A vulnérabilitásért nemcsak az inflammáció elemei felelősek, hanem a struktúra bizonyos jellegzetességei is: kiterjedt lipidmag, vékony plakksapka. A plakk rupturáját a gyulladási elemek T-lymphocyták által vezérelt együttes hatása okozza. A termelődjött TNF-alfa hatására a macrophagok mátrix metalloproteinázokat termelnek, melyek lebontják a plakksapka intercelluláris mátrixanyagát. A TNF-alfa továbbá gátolja a plakksapka simaizomsejtjeit a repair funkcióban, valamint elősegíti azok apoptózisát.

A vulnérabilis plakk patológiailag leggyakrabban az ún. „thin cap fibroatheroma”, definíció szerűen vékony plakksapkával (<65 µm) és nagy lipidmaggal (>40%) rendelkezik (25). A másik fontos adat, hogy a plakk megrepedése nem a repedés előtti áramlászavar mértékétől függ. Legtöbbször nem a szignifikáns áramlászavart fenntartó plakkon történik ruptura, hanem áramlásdinamikailag inszignifikáns méretű, de szerkezetében esendő plakk esik áldozatul. Így lesz érthető a plakkruptura és a következményes atherothromboticus események tragikus lefolyása, hiszen a percek alatt bekövetkező lumenvesztésre a distalis érkiáramlás elemei és szövete nincs felkészülve, prekondicionálva. Krónikus, fokozatosan kialakuló stenosisnál kollaterálisok fejlődhetnek ki, a plakkruptura és lumenvesztés esetén azonban erre nincs idő illetve előzetes áramlási trigger. A plakkrupturában a plakksapkát infiltráló macrophagok (26) által termelt proteolitikus mátrix metalloproteinázok mellett a plakk sérülékeny „vállában” immunhisztokémiailag kimutatható szöveti renin-



1. ábra

Vulnerábilis plakk. Látható a vékony plakksapka, mely a plakk vállánál már elszíneződést is mutat



2. ábra

A plakkruptura során a plakksapka felreped, a thrombogen plakk anyag részben kiürül, helyén pedig thrombocytathrombus alakul ki.

angiotenzin rendszernek is szerepe van (27). Az angiotenzin-II a plakokban növeli a mátrix-metalloproteinázokat, az IL-6 (28, 29) és a plazminogénaktivátor inhibitor-1 szintézisét és elősegíti a plakk gyulladást és instabilitását (30, 31). A szöveti hatással is rendelkező ACE-gátlóknak ezért a sztatinok mellett szerepe van a plakk stabilizálásában (32).

Plakkerózió

Elsősorban nöbetegeken lép fel, a plakksapka megrepedése nélküli folyamat, ahol a plakkot fedő endothelréteg denudációja képezi a kórokat.

Mindkét folyamat egyaránt az atherothrombosis triggerét képezi. A szabaddá vált subendothelialis struktúrákhoz azonnal letapadnak, adhéziós réteget formálnak a trombocyták, ADP-t és tromboxán-A₂-t bocsátanak ki magukból, melyek révén még több trombocytá aktivációja történik meg. Az aktivált trombocyták aktív formában expresszálják a glikoprotein IIb/IIIa receptort, amely egyedül felelős a thrombo-

cyták összekapcsolódásáért, az aggregációért. Ezzel párhuzamosan és természetesen a primer haemostasis-tól nem függetlenül a plakanyag magas tissue-faktor tartalma révén beindul a véralvadási kaszkád is, fibrin-képződéshez vezetve. Mindezek a folyamatok néhány perc leforgása alatt occlusiv thrombus képződését hozhatják létre. A trombocyták tartalmazzák a szervezet CD 40-ligand készletének 80%-át, melyet, mint vektorok, a plakkruptura helyszínén bocsátanak ki magukból. Ez a CD 40-hez kapcsolódva a monocytá-macrophag elemek tissue faktor expresszióját potenciózza, a trombogenicitás és a lokális gyulladás amplifikátora.

A klinikum és a kórtani folyamatok összefüggése coronaria atherothrombosisban

A klinikai megjelenés és a celluláris mechanizmusok jól köthetőek egymáshoz. A plakkrupturán növvő thrombus ugyanis nem minden esetben zárja el az eret teljes mértékben. Komplet és permanens occlusio ST-elevációs infarctust fog okozni. Az esetek nagyobb részében azonban a pillanatnyi áramlási viszonyok, valamint a beteg szervezet prothromboticus/antithromboticus endogen egyensúlya következtében állandó occlusio nem alakul ki, hanem hosszabb (nonST elevációs infarctus), illetve rövidebb (instabil angina pectoris) occlusio, illetve áramlászavar léphet fel. NSTEMI kialakulásához mintegy 1 óras súlyos, tranzien áramlászavar szükséges. Az instabil angina jellegzetesen periodikusan visszatérő, nitroglycerinre nem vagy alig reagáló 5-20 perces anginák sorozata. Ennek kórtani alapja a plakkrupturán növvő thrombus periodikus distalis embolisatiója. A thrombus néhány perc után elkezd összehúzódni, formájában jellegzetesen gömb alakhoz közelít, elszakad alapjától, majd a véráram továbbsodorja, és becsapódik egy kis arteriolába, annak distalis kiáramlását elzárva. Itt micronecrosis lép fel, amelyet troponin T vagy I teszttel ki tudunk mutatni, indirekt módon szerevezve információt a plakkruptura jelenlétéről. Ugyanakkor a plakkruptura területén lévő áramlási akadályt képező vérrög elsodródása révén a coronariaischaemia hirtelen csökken és az anginás roham megszűnik. Ez a periodikus áramlásredukció áll a háttérben a typosos instabil, premonitorikus anginának. Újkeletű, nem effort jellegű panasz esetén ne coronaria atherosclerosis, hanem atherothrombosis legyen a munkadiagnózisunk.

Igen sokszor a plakkruptura vagy erózió szubklinikus szinten zajlik, a kialakult thrombus szervül, a plakk által fenntartott stenosis ezáltal fokozódik. Még érdekesebb és elgondolkoztatóbb az a tény, hogy a manifeszt coronaria-atherothrombosisban szenvedő betegek coronariarendszerében szimultán több aktuális plakkrupturát láttak intracoronariás ultrahanggal, illetve angioscopiával. Tehát feltételezhető, hogy az aktuálisan „culprit”-ként értékelt plakkruptura nemcsak az

adott plakk lokális betegsége, hanem valamilyen szervszintű jelenség, betegség. Az előbbieken vázolt gyulladásos alapokon ez el is képzelhető. Volt olyan instabil anginás beteg, akinél az összes coronaria vizsgálatakor öt másik aktuális plakkruptura volt vizualizálható. Egy másik tanulmányban a „culprit” lokalizációtól függetlenül neutrophil granulocytá degranulációt figyeltek meg a ramus descendens anterior szelektív arteriális és vénás vérmintavétele során, alátámasztva a szervszintű betegség hypothesisét. (Jobb coronaria plakkruptura esetén is granulocytáaktivációt láttak a mellsőfali coronaria keringésben.)

Az atherosclerosis eddigi, a coronaria-angiográfiás kép alapján abszolutizált felfogását meg kell hogy változtassa nemcsak az imént említett multiplex szimultán plakkruptura jelensége, de méginkább a statin tanulmányok egybeeső eredménye. Míg angiográfiás szinten nem jelenik meg a statinkezeléssel párhuzamosan lényegi plakkredukció, számos, akár nemlipid hatásnak is nevezhető jelenséget figyeltek meg: a legfontosabb, hogy a plakkrupturához köthető klinikai történések száma csökken. A statinkezelés képes csökkenteni a (high sensitivity) C-reaktív protein szintjét, mely mint láttuk, önmagában nemcsak markere, de károsítója is az artériáknak. Statin hatására megváltozik a plakk szerkezete, több kollagén jelenik meg a plakkban, mely így stabilabb. Leírták direkt hatásait az endothelfunkció, simaizomsejt-proliferáció, thrombusképződés területén. Még olyan állatkísérlet is történt, ahol mesterségesen fenntartották a statinkezelt állaton a hyperlipidaemiát, a kedvező plakkstruktúra-változások ott is megjelentek. Bizonyos gátló hatást a T-lymphocytáaktiváció területén is leírtak már. Noha a statinok pontos hatásmechanizmusa területén tapogatózás stádiumában vagyunk, a megkérdőjelezhetetlen klinikai eredményeknek legfeljebb csak a magyarázatával vagyunk még részben adósak.

Az orvosi beavatkozás által okozott plakk-károsodás lefolyása

Ma már mindennapos beavatkozásnak számít a percutan coronariaangioplastica valamely formája: ballonangioplastica, stentbeültetés, rotabláció, atherectomia. Itt jelentős lokális mechanikai sérülés éri az érfalat a plakk területén, mely szignál az esetek mintegy 20–40%-ában jelentős mértékű neointimalis proliferációt indukál. A mechanikus károsodás első napjaiban-heteiben a denudált subendothelialis struktúrák vérrel történő érintkezése fokozott thromboticus rizikót jelent, különösen, ha testidegen tárgy, pl. stent kerül beültetésre. A későbbiekben, 6-12 hónap elteltével pedig a neointima formáció következtében létrejövő lumenvesztés képezi a klinikai veszélyt. A neointima kóros proliferációba került simaizomsejtek tömegét jelenti, melyek media eredetűek. Egy másik mechanizmus is súlyosbíthatja a késői restenosiszt, ez pedig az adventitia

szintjén megjelenő folyamat, a myofibroblastok fokozott kollagénmátrix-produkciója, mely megakadályozza az ún. „vascularis remodelling” jelenségét, és így a megnövekvő neointima teljes terjedelmében protrudál a lumen felé. Azonban egy nagyon fontos jelenség említést érdemel. A proliferatív restenosis nem igazán hajlamos plakkrupturára, illetve akut thromboticus occlusióra. Tehát, ha akut coronaria-szindrómában történt az iniciális beavatkozásunk, a restenosis bekövetkeztével végül is egy atherothromboticus eseményt cseréltünk fel egy thrombotissal alig fenyegető, elektíve megközelíthető, viszonylag lassú progressziójú mesterséges betegségre. A restenosis megelőzésére vonatkozó tudományos eredmények teljesen meggyőzőek abban a tekintetben, hogy bizonyos sejtproliferációt gátló anyagoknak a műtét helyére juttatását követően a restenosis nagyságrenddel ritkább. A legtöbb bizonyíték a sirolimus és paclitaxel bevonatú stentekkel született. (A sirolimus a G fázisban állítja le a sejtosztódást.)

A gyulladás hatása a thrombocytákra

Az interleukin-6 potenciózza a thrombocyták adozin-difoszátra és adrenalinra bekövetkező aggregációját. Ez a szinergista hatás a tromboxán-A₂-szintézis különböző pontjain ható inhibitorokkal egyaránt bénítható (ciklooxygenáz-bénítók, foszfolipáz-A₂ inhibitorok, tromboxán-szintetáz-antagonisták hatnak itt). Ez nemcsak laboratóriumi adat, mert az aszpirin klinikai hatékonysága legnagyobb azok között a betegek között, akik magas C-reaktív proteinszinttel rendelkeznek (20). A magas CRP-szint bizonyos mértékig jelzi az aszpirinkezelés várható hasznát. Fentiek alapján elképzelhető, hogy az aszpirin egyik fő hatása az interleukin-6 thrombocytastimuláló hatásának gátlása (33-36).

A thrombocyták gyulladáskeltő hatása: CD40 ligand

A thrombocyták granulumaiban található prothromboticus-proinflammatorikus hatású anyagok (thrombocytá-4-es faktor, RANTES, P-szelektin, interleukin-1) közül a CD40 ligand aktiválódáskor szekretálódik, lokálisan fokozza a vascularis gyulladásos folyamatokat így fontos kapcsolódási pontot jelent a gyulladás és az atherothrombosis, valamint az atherosclerosis progressziója között. Ez a CD40-hez kapcsolódva az endothelsejtek ICAM-1, VCAM-1 és E-szelektin expresszióját, valamint a monocytá-macrophag elemek szöveti faktor expresszióját indukálja, és a trombogenicitás, a lokális gyulladás és az endotheldiszfunkció amplifikátora (37). Az endothelium gyulladással válasza miatt csökken a NO-termelés is. A CD40 ligand maga is thrombocytá aktivátor, képes a GPIIb/IIIa receptorhoz kötődni és bizonyítottan stabilizálja az artériás thrombust (38-40). A plazmában található szolubilis CD40 ligand nagyrészt a thrombo-

cytákból származik és független rizikófaktornak bizonyult nők esetében a későbbi cardiovascularis események tekintetében (41). A thrombocyták ADP hatásra bekövetkező CD40 ligand szekréciónak bizonyítottan csökkenti a clopidogrel, az aspirin azonban nem (42). A szolubilis CD40 ligand szintjét a clopidogrel, a GPIIb/IIIa blokkolók, a sztatínok és a rosiglitazone kezelés befolyásolja (43-48).

Adhéziós molekulák: kapcsolat a gyulladás és a thrombosis között

Az atherosclerosis során a fehérvérsejtek és a thrombocyták az adhéziós molekulák [ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102), VCAM-2 (CD106), E-szelektin (CD62), P-szelektin (CD62P), PECAM (CD31)] segítségével kapcsolódnak az endothelhez, valamint a fehérvérsejtek és a thrombocyták egymáshoz. A thrombocytákból származó interleukin-1 szintén aktiválja az endotheliumot, mely fokozza az adhéziós molekula expresszióját és citokintermelését (49). A thrombocyták granulumaikban adhéziós molekulákat tárolnak, melyek aktivációkor szekretálódnak és szolubilis formáik mérhetőek a plazmában és markerei az atherothromboticus rizikónak. A P-szelektin az egyik legfontosabb ilyen adhéziós molekula, mely thrombocytaaktivációkor szekretálódik és a CD40 ligandhoz hasonlóan proinflammatorikus és prothromboticus hatásával lokálisan felerősíti a plakkban zajló gyulladást. A P-szelektin miután kötődik ligandjához (PSGL-1) mediálja a fehérvérsejtek letapadását az aktivált endotheliumhoz, valamint fokozza a macrophagok szöveti faktor termelését (50). *Gawaz és mtsai* mutatták be, hogy a thrombocyta P-szelektin és GPIIb/IIIa receptorainak funkcióját gátolja az intravenásan adott magnézium (51).

Az atherothrombosis során zajló gyulladás csökkentése, a plakk stabilizálása számos gyógyszerrel történhet, melyek egyúttal az atherosclerosis progresszióját gátolják és a sztatínok esetében akár vissza is fordítják.

A magas dózisu, azonnali statinkezelés

Hatékonysága egyértelműen bizonyított atherothrombosisban. A MIRACL, a REVERSAL és a TIMI-22 tanulmányok egyértelműen bizonyították a statin kezelés (elsősorban a nagy dózisu 80 mg-os atorvastatin kezelés) hatékonyságát. A hatás mechanizmusairól egyre többet tudunk, a CRP-szint szignifikáns csökkenése jól jelzi az antiinflammatorikus, a vasculáris integritás helyreállítása irányában történő hatást. Hogy nem lehet a statinok hatását pusztán lipid hatásnak tartani, azt egyrészt az a tény jelzi, hogy a rizikócsökkenés a kiindulási LDL-szinttől függetlenül minden betegcsoportban megjelenik (52-55).

A statinok pleiotrop hatásai közül kiemelendők a CRP szint csökkentése, a T-sejtekre kifejtett immu-

moduláns hatás, a mátrix-metalloproteinázok gátlása és az endothel NO termelésének serkentése. Az ACE-gátlók az angiotenzin-II plakokra kifejtett káros lokális hatásait védik ki, valamint csökkentik a CRP-szintet. A CRP endothelre kifejtett káros hatásainak gátlása révén a thiazolidinedionok pleiotrop, általános gyulladáscsökkentő-immunmoduláns hatásukon keresztül szintén eszközei lehetnek az atherosclerosis elleni harcnak cukorbetegségben.

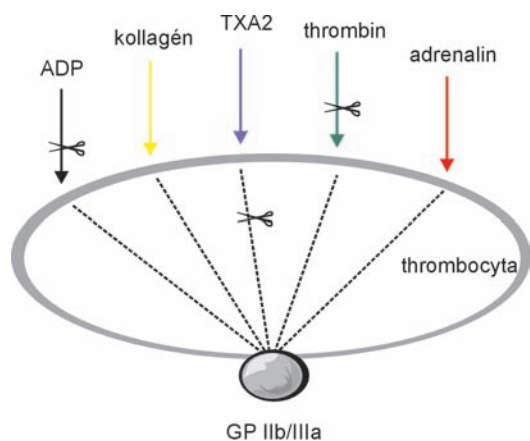
A clopidogrel és a GPIIb/IIIa gátlók a thrombocyta CD40 ligand termelésének gátlásán keresztül is védenek a thrombocyták által kiváltott érfali gyulladás és a következményes atherothrombosis és restenosis ellen. A thrombocytagátlás nem egyszerűen aggregációgátlást jelent, hanem véd a thrombocyták által tárolt és szekretált számos proinflammatorikus/thrombogen molekulától, valamint a thrombocyta eredetű növekedési faktorok (PDGF, bFGF, TGF- β) restenosisot okozó hatásától is.

A coronaria atherothrombosisban szükséges antithromboticus kezelési módszerek

A thrombinképződés gátlása, illetve a képződött thrombin semlegesítése központi feladat artériás thrombosisban. A hagyományos, nem frakcionált heparin volt az első, ezt a feladatot ellátó szerünk. Ma már csak akkor választjuk első számú kezelésként, ha a betegnél intervenció is történik. Ugyanígy a már képződött thrombin semlegesítésére alkalmazható direkt thrombinantagonista csoport egy képviselőjével, a bivalirudinnal is intervenció kapcsán vannak jó tapasztalatok (56). Ha nem azonnali intervenció a választott kezelés, szerencsésebb a thrombinképződést is gátló szerek választása, mely a kis molekulatömegű heparinokat (57), legújabbban pedig a szintetikus, szelektív aktivált X. faktort gátló pentaszacharidot, a fondaparinuxot jelenti (58). A glikoprotein IIb/IIIa receptor blokkolókat a legakutabb fázisban, rövid ideig adjuk, mindig aspirinnel és clopidogrellel együtt (59). Rutin esetben (pl. nem magas rizikójú coronariaintervenció esetén) az aspirin + clopidogrel kettős kombinált adása elegendő, ilyenkor IIb/IIIa blokkoló nem szükséges (60). Magas rizikójú betegen mind a három gyógyszert együtt kezdjük adni, de a glikoprotein IIb/IIIa blokkolót mintegy 12 órával a coronariaintervenciót követően abbahagyjuk (arra csak a clopidogrel hatás kifejlődéséig van szükség) (59, 60). Ezután azonban egy évig a beteg maradjon a kombinált orális kezelésben (clopidogrel + aspirin) (3. ábra).

A coronaria atherosclerosis krónikus szakában szükséges antithromboticus kezelési módszerek

A krónikus ischaemiás szívbetegség szakában az antithromboticus kezelés főként az atherothrombosis, a plakkruptura megelőzésére, illetve bekövetkezése ese-



3. ábra

A mellérendelt, párhuzamosan történő thrombocytáaktiváció sémás rajza. A természetben előforduló főbb induktorok (ADP, kollagén, tromboxán A₂, thrombin, adrenalin) receptorukhoz kötődve intracelluláris szignálrendszereken keresztül önmagukban is képesek a végső közös lépés, a GP IIb/IIIa receptor aktiválására. A jelölt gátlási pontok sorrendben balról jobbra: thienopyridinek (ticlopidin, clopidogrel), ciklooxygenáz-gátlók (ASA), antithrombinok.

tén a thromboticus eredetű következmények súlyosságának megelőzésére irányul. Ez statin és aszpirin krónikus szedését jelenti. A statinkezelés vonatkozásában oly sok pozitív megerősítéssel rendelkezünk, hogy a statinkezelés indikációját nem a lipidértékek alapján, hanem automatikusan, a megállapított coronariabetegség diagnózisának megfelelően állítjuk fel. Természetesen a cél lipidtartományba a beteget be kell juttatni, de a normális koleszterinérték nem jelenti azt, hogy a betegnél statinra nincs szükség. A HPS tanulmányban 3,5 mmol/l összkoleszterin-érték képezte a beválogatás és a statinkezelés megkezdésének alsó határát.

Minél előrehaladottabb az ischaemiás szívbetegség, annál nagyobb nyereség várható a thrombocytagátlók szedésétől. A legtöbb tapasztalattal az aszpirinnel rendelkezünk ezen a téren, de a CAPRIE óta tudjuk, hogy a clopidogrel legalábbis egyenértékű vele, noha drágább. A primer prevenció szakában marginális 10%, a krónikus angina pectoris szakában 20-25%, az instabil anginában akár 50% is lehet a relatív rizikócsökkenés a thrombocytagátlók segítségével (61-64). Az ischaemiás szívbetegség krónikus szakában sokszor felmerül a kérdés, hogy az ACE-gátlók és az aszpirin mennyire oltják ki egymás hatását. Több tanulmány megnyugtatóan tisztázta, hogy a két gyógyszer adható együtt, a hatás megmarad.

Kumarinra a betegségnek ebben a szakaszában általában nincs szükség. Pitvarfibrilláció, szívüregi thrombus képződésének veszélye esetén adjuk. Önma-

gában a szívelégtelenség nem képezi kumarin kezelés indikációját.

Irodalom

1. Bhagat K, Vallance P: Infection, inflammation and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet* 1997; 349: 1391-2.
2. Napoli C, de Nigris F, Williams-Ignarro S, Pignalosa O, Sica V, Ignarro LJ. Nitric oxide and atherosclerosis: an update. *Nitric Oxide*. 2006 Dec;15(4): 265-79.
3. Marcus AJ, Broekman MJ, Drosopoulos JH, Olson KE, Islam N, Pinsky DJ, Levi R. Role of CD39 (NTPDase-1) in thromboregulation, cerebroprotection and cardioprotection. *Semin Thromb Hemost*. 2005 Apr; 31(2): 234-46.
4. Fries S, Grosser T. The Cardiovascular Pharmacology of COX-2 Inhibition. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005; 445-51.
5. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Eng J Med* 1998; 340:115-26.
6. Wick G, Schett G, Auberger A et al: Is atherosclerosis an immunologically mediated disease? *Immunol Today* 1995? 16: 27-33.
7. Clearfield MB. C-reactive protein: a new risk assessment tool for cardiovascular disease. *J Am Osteopath Assoc*. 2005 Sep; 105(9):409-16.
8. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li RK, Mickle DA, Stewart DJ. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric-oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002 Aug 20;106(8):913-9.
9. Verma S, Wang CH, Weisel RD, Badiwala MV, Li SH, Fedak PW, Li RK, Mickle DA. Hyperglycemia potentiates the proatherogenic effects of C-reactive protein: reversal with rosiglitazone. *J Mol Cell Cardiol* 2003 Apr;35(4):417-9.
10. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001 Oct 26; 89(9): 763-71.
11. Pablo Pinon, Juan Carlos Kaski: Inflammation, Atherosclerosis and Cardiovascular Disease Risk: PAPP-A, Lp-PLA2, and Cystatin C. *New Insights or Redundant Information? Rev Esp Cardiol*. 2006; 59(3): 247-58.
12. Mendall MA, Strachan DP, Butland BK et al C-reactive protein: relation to the total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. *Eur Heart J* 2000; 21: 1584-90.
13. Haught WH, Mansour R, Rothlein R et al: Alterations in circulating intercellular adhesion molecule-1 and L-selectin: further evidence for chronic inflammation in ischaemic heart disease. *Am Heart J* 1996; 13: 1-8.
14. Liuzzo G: The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Eng J Med* 1994; 331: 417-9.
15. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, McMahon AD, Ford I, Cooney J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. *West of Scotland Coronary Prevention Study Group*. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1148-55.
16. Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts future cardiovascular events in patients with coronary heart disease independently of traditional risk factors, markers of inflammation, renal function and hemodynamic stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 Jul;26(7): 1586-93.
17. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR Jr, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001;345:1022-9.
18. Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than

- simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 2005 Feb; 51(2):321-7.
19. Loew M, Hoffmann MM, Koenig W, Brenner H, Rothenbacher D. Genotype and plasma concentration of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Jul; 25(7):1470-4.
 20. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ et al Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336:973-80.
 21. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342:836-43.
 22. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA et al Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The CARE Investigators. *Circulation* 1999; 100:230-5.
 23. Horne BD, Muhlestein LB, Carlquist JF et al Statin therapy, lipid levels, C-reactive protein and the survival of patients with angiographically severe coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1774-80.
 24. Di Napoli M, Papa F. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use is associated with reduced plasma concentration of C-reactive protein in patients with first-ever ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:2922-2929.
 25. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C13-8
 26. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90:775-778.
 27. Schieffer B, Drexler H. Role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, angiotensin-converting enzyme inhibitors, cyclooxygenase-2 inhibitors, and aspirin in anti-inflammatory and immunomodulatory treatment of cardiovascular diseases. *Am J Cardiol* 2003; 91(suppl):12H-18H.
 28. Kranzhöfer R, Schmidt J, Pfeiffer CAH, Hagl S, Libby P, Kübler W. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1623-1629.
 29. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Kovanen PT, Kaartinen M, Nussberger J, Harringer W, Drexler H. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* 2000; 101:1372-1378.
 30. Diet F, Pratt RE, Berry GJ, Momose N, Gibbons GH, Dzau VJ. Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease. *Circulation* 1996;94:2756-2767
 31. Potter DD, Sobey CG, Tompkins PK, Rossen JD, Heistad DD. Evidence that macrophages in atherosclerotic lesions contain angiotensin II. *Circulation* 1998; 98:800-807.
 32. Grothusen C, Bley S, Selle T, Luchtefeld M, Grote K, Tietge UJ, Drexler H, Schieffer B. Combined effects HMG-CoA-reductase inhibition and renin-angiotensin system blockade on experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2005 Sep; 182(1):57-69.
 33. Castell JV, Gomez-Letchon MJ, David M et al Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett* 1989; 24:237-9.
 34. Woods A, Brull DJ, Humphries SE et al Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J* 2000; 21:1574-83.
 35. Biasucci LM, LiuzzoG, Grillo RL et al: Elevated levels of C-reactive protein at discharge predicts recurrent instability in patients with unstable angina. *Circulation* 1999; 99:855-60.
 36. Bataille R, Klein B. C-reactive protein levels as a direct indicator of interleukin-6 levels in humans in vivo. *Arthritis Rheum* 1992; 35:982-3.
 37. Henn V, Slupsky JS, Grafe M, Anagnostopoulos I, Forster R, Muller-Berghaus G, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 1998; 351:591-594.
 38. Patrick André, Lisa Nannizzi-Alaimo, Srinivasa K. Prasad and David R. Phillips. Platelet-Derived CD40L: The Switch-Hitting Player of Cardiovascular Disease *Circulation* 2002; 106:896-899
 39. Prasad KS, Andre P, Yan Y, Phillips DR. The platelet CD40L/GP IIb-IIIa axis in atherothrombotic disease. *Curr Opin Hematol* 2003; 10:356-361
 40. André P, Prasad KS, Denis CV, He M, Papalia JM, Hynes RO, Phillips DR, Wagner DD. CD40L stabilizes arterial thrombi by a β 3 integrin-dependent mechanism. *Nat Med* 2002 Mar; 8(3): 247-52.
 41. Schonbeck U, Varo N, Libby P, Buring J, Ridker PM. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation* 2001 Nov 6; 104(19):2266-8.
 42. Hermann A, Rauch BH, Braun M, Schror K, Weber AA, et al. Platelet CD40 ligand sub-cellular localization, regulation of expression, and inhibition by clopidogrel. *Platelets* 2001; 12:74-82.
 43. Azar RR, Kassab R, Zoghbi A, Aboujaoudé S, El-Osta H, Ghorra P, Germanos M, Salamé E. Effects of clopidogrel on soluble CD40 ligand and on high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J* 2006; 151:521.e1-521.e4.
 44. Graff J, Harder S, Wahl O, Scheuermann EH, Gossmann J. Anti-inflammatory effects of clopidogrel intake in renal transplant patients: Effects on platelet-leukocyte interactions, platelet CD40 ligand expression, and proinflammatory biomarkers. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78:468-76.
 45. Sanguigni V, Pignatelli P, Lenti L, Ferro D, Bellia A, Carnevale R, Tesauro M, Sorge R, Lauro R, Violi F. Short-term treatment with atorvastatin reduces platelet CD40 ligand and thrombin generation in hypercholesterolemic patients. *Circulation* 2005 Feb 1; 111(4):412-9.
 46. Alber HF, Frick M, Suessenbacher A, Doerler J, Schirmer M, Stocker EM, Dichtl W, Pachinger O, Weidinger F. Effect of atorvastatin on circulating proinflammatory T-lymphocyte subsets and soluble CD40 ligand in patients with stable coronary artery disease – A randomized, placebo-controlled study. *Am Heart J* 2006;151:139.e1-139.e7.
 47. Varo N, Vicent D, Libby P, Nuzzo R, Calle-Pascual AL, Bernal MR, Fernandez-Cruz A, Veves A, Jarolim P, Varo JJ, Goldfine A, Horton E, Shonbeck U. Elevated plasma levels of the atherogenic mediator soluble CD40 ligand in diabetic patients: a novel target of thiazolidinediones. *Circulation* 2003 Jun 3; 107(21):2664-9.
 48. Marx N, Imhof A, Froehlich J, Siam L, Ittner J, Wierse J, Schmidt A, Maerz W, Hombach V, Koenig W. Effect of rosiglitazone treatment on soluble CD40L in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Circulation* 2003 Apr 22; 107(15):1954-7.
 49. Hawrylowicz CM, Howells GL, Feldmann M; Platelet-derived interleukin-1 induces human endothelial adhesion molecule expression and cytokine production. *J Exp Med* 1991; 174: 783-90.
 50. Vandendries ER, Furie BC, Furie B. Role of P-selectin and PSGL-1 in coagulation and thrombosis. *Thromb Haemost* 2004 Sep; 92(3):459-66.
 51. Gawaz M. Antithrombotic effectiveness of magnesium. *Fortschr Med* 1996; 114:329-332.
 52. Ridker PM, Morrow DA, Rose LM, Rifai N, Cannon CP, Braunwald E. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005 May 17;45(10):1644-8.
 53. Scott Kinlay, Gregory G. Schwartz, Anders G. Olsson, Nader Rifai, Sally J. Leslie, William J. Sasiela, Michael Szarek, Peter Libby, Peter Ganz and for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators High-Dose Atorvastatin Enhances the Decline in Inflammatory Markers in Patients With Acute Coronary Syndromes in the MIRACL Study *Circulation* 2003; 108:1560-1566.
 54. SE Nissen et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005 Jan 6; 352(1):29-38.

- 55 Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM; ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006 Apr 5;295(13):1556-65.
56. Stone GW, ACUITY Investigators. Prospective, randomized comparison of routine upfront initiation versus selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute coronary syndromes. the ACUITY Timing Trial. 2006 Presented at: ACC 55th Annual Scientific Session; Atlanta, GA: March 11-14).
- 57 Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cihon M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruylo W, Steinhubl SR, Teirstein PS, Toro-Figuerosa L, White H; SYNERGY trial investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004 Jul 7;292(1):45-54.
- 58 Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006 Apr 6;354(14):1464-76.
59. Boersma E, Akkerhuis KM, Théroux P, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 1999 Nov 16;100(20):2045-8. Review.
- 60 Roffi M, Chew D, Mukherjee D, Bhatt D, White J, Moliterno D, Heeschen C, Hamm C, Robbins M, Kleiman N, Théroux P, White H, Topol E: Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J* 2002 Sep 23:1441.
- 61 Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, et al: Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. *N Engl J Med* 1983; 309:396-403.
- 62 Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al: Aspirin, heparin or both to treat unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 19:1105-1111.
- 63 The RISC Group: Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 336:827-830, 1990,
- 64 Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative Overview of randomised trials of antiplatelet therapy-II.: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *BMJ*. 1994; 308:159-168.

Magyar Nemzeti Kardiológiai Fejlesztési Terv I. A heveny koszorúér események (akut koszorúér-szindróma) és szövődményeinek optimális kezelése

Hungarian National Development Plan of Cardiology:
I. acute coronary syndromes and their optimal treatment

ÖSSZEFOGLALÁS A Magyar Nemzeti Kardiológiai Fejlesztési Terv egyik fő célkitűzése a az ST-elevációs heveny szívizom-infarctus (STEMI) korszerű, katéterterápiás kezelésének országos szintű megvalósítása. A tanulmány foglalkozik a korábbi szisztémás thrombolysis és a STEMI primer percutan intervenció kezelésének nemzetközi és hazai összehasonlításával, és felvázolja azokat a lehetőségeket, amelyet az országos szinten létrehozott primer PCI kezelés feltételrendszere és az ellátás jelen szintje lehetővé tesz. Valamennyi feltétel megvalósulása esetén a STEMI-ben szenvedő és a fájdalomtól kezdve 12 órán belül primer PCI kezelésben részesült betegek 30 napos halálása a korábbi thrombolysis kezelés mintegy 15%-ához képest 6–7%-ra csökkent.

KULCSSZAVAK ST-elevációs szívizom-infarctus (STEMI), thrombolysis, primer percutan coronaria intervenció (primer PCI)

SUMMARY One of the main goals of the National Development Plan of Cardiology is the acknowledgement, and widespread national application of the modern, cathetertherapeutic treatment of the ST-elevation myocardial infarction (STEMI). The present paper summarizes the main results dealt with the systemic thrombolytic treatment and the newest primary percutaneous intervention in the cases of STEMI, comparing the local and international literature data and also describes the the main elements of the Hungarian network scheduled for the primary PCI interventions. If all the prerequisite conditions are present, and the pain-to-needle time of the patients is less than 12 hours, the patients 30 day mortality has been decreased to 6 %–7 %, in contrast to the 15 % 30 days mortality rate gained by systemic thrombolysis.

KEY WORDS ST-elevation myocardial infarctiso (STEMI), thrombolysis, primary percutaneous coronary intervention (primary PCI)

Préda István^{1,2}
Kiss Róbert Gábor¹
Merkely Béla²

¹Állami Egészségügyi
Központ,
Kardiológiai Osztály
²Semmelweis Egyetem
Kardiológiai Központ

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Préda István
1134-Budapest,
Róbert Károly krt. 44.
e-mail:
predadr@gmail.com

Bevezetés

A fejlett társadalmakban/országokban az egészségügyi szektor jelenti a gazdaság egyik legnagyobb önálló szegmensét. Az egészségügyi kormányzatok számára fontos, hogy a rendelkezésre álló erőforrások a társadalom tagjai számára minél nagyobb mértékben hozzáférhetőek legyenek (esélyegyenlőség) és maximális egészségnyereséget biztosítsanak. Az elmúlt évtizedek a világ számos országában a reformok és a megszorítások korszakát jelentették az egészségügyben. Valamennyi ország gyakorlatában a robbanásszerűen emelkedő egészségügyi költségek arra készítetik az egészségügyi szervezőket, hogy költséghatékonyabb ellátási rendszereket és módszereket dolgozzanak ki. A szív-érrendszeri betegségek (iszkiemiás szívbetegség különböző formái, szívelégtelenség, stroke stb.) gyakori előfordulásuk és fő halálloki szerepük miatt kitüntetett helyzetben vannak a populáció egészségügyi helyzetét

illetően. Nagyban csökkenti a költséghatékony és szakmailag magas színvonalú ellátás eredményességét a jelenleg fennálló területileg és szakmailag egyaránt széttagolt és nem egységes elvek szerint működő egészségügyi ellátó rendszer (1).

Az atheroscleroticus szív-érrendszeri betegségek terén jelentős epidemiológiai javulás következett be a fejlett nyugat-európai országokban és az Egyesült Államokban, mind a morbiditás, mind a mortalitás terén. Ez elsősorban a prevenció stratégiai hatékony alkalmazásának és az ellátó rendszer racionális, magas színvonalú működtetésének köszönhető. Az utóbbi években a hatékonyabb prevenció stratégia alkalmazását követően hazánkban is javultak a szív-érrendszeri betegségek mortalitási mutatói (2).

Ma átlagosan 300 koszorúér-elzáródás okozta haláleset jut 100 000 lakosra évente: ez az európai átlagnak több mint kétszerese. E betegek jelentős része korszerű kezeléssel megmenthető lenne. A koszorúér-be-

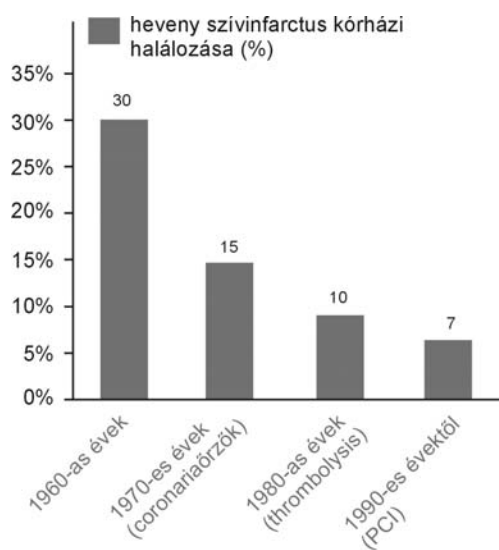
tegség kezelése az elmúlt 15 évben jelentős fejlődésen ment keresztül. Napjainkban a betegek többsége tartós egészségkárosodás nélkül meggyógyítható úgy, hogy további életminőségük nem vagy alig változik. Ez az egyén életminőségén túl is rendkívüli jelentőséggel bír, hiszen sokszor családfenntartó, aktív személyekről van szó, így az ő teljes gyógyulásuk családok ezreit mentheti meg súlyos egzisztenciális gondoktól, közvetve mentesítse a költségvetést is több szociális kiadástól (rokkantnyugdíj, szociális segélyek stb.) (1).

Az ST-elevációs akut myocardialis infarctus korszerű kezelése

Az ST-elevációs myocardialis infarctus ellátása az elmúlt évtizedekben ugrásszerű fejlődést mutat. A főbb mérföldkövek: a coronaria őrzők elterjedése ('70-es évek), a reperfüziós éra kezdete ('80-as évek) thrombolysis, majd '90-es évek (primer PCI) egymást követően újból és újból megfelezték a betegség korai és késői halálozását (1. ábra). Az 1990-es évektől egyre inkább tért hódított a heveny szívinfarctus kezelésében a primer PCI (percutan coronariaintervenció). Számos nemzetközi vizsgálat igazolta, hogy a heveny szívinfarctus legjobb definitív ellátása primer PCI-vel érhető el.

Lysis vagy primer PCI

A '80-as évektől széles körben elterjedt thrombolyticus kezelés sokáig a STEMI ellátás egyetlen hatásos oki terápiájának számított. A '90-es években indultak a kétféle reperfüziós eljárást összehasonlító első vizsgálatok. 2003-ban jelent meg 23 nemzetközi,



1. ábra

A heveny szívinfarctus kórházi halálozásának alakulása az elmúlt évtizedekben

thrombolysist, illetve PCI-t összehasonlító vizsgálat metaanalízise, amely egyértelműen igazolta az ST-elevációval járó heveny szívizominfarctus ellátásában a PCI előnyét a thrombolysissel szemben (korai halálozás: PCI / thrombolysis: 7%/9%, későbbi halálozás: 9%/13%) (4). Ezen túlmenően a thrombolysissel kezelt betegek körében több volt a stroke (agyvérzés/ agyérthrombosis), az újabb infarctus, illetve az ismételt revaszkularizációk száma. A ma érvényes nemzetközi STEMI ajánlások (3, 4) legalább 5-6 évvel ezelőtt befejeződött randomizált vizsgálatokra épülnek. Mindemellett ismert tény, hogy a study- ba a „való világ” populációjának kevesebb, mint a fele „fér” bele.

A gyógyszeres vérrögoldás újabb „fegyverének” tűnt a helyszínen, bólusban beadható thrombolyticumok alkalmazása. Ezen szerek előnyét kevés, nem túl nagy esetszámú vizsgálatra alapozták. Ezzel a kezeléssel elméletileg időben hamarabb nyitható meg az elzárt koszorúér, fontos megjegyezni azonban, hogy a gyógyszeres koszorúér-megnyitás maximális nyitási sikerrátája 50–60% körül van, szemben a PCI 90% feletti arányával. A TIMI flow-t (coronariaáramlást) vizsgálva a különbség még jelentősebb. Több nemzetközi randomizált tanulmány vizsgálta azt a kérdést, hogy jobb-e a helyszíni thrombolysis mint a PCI? (5) Úgy tűnik, hogy a végleges választ a közelmúltban megjelent, óriási betegszámot feldolgozó svéd infarctus regiszter alapján publikált RIKS-HIA vizsgálat adja meg. (6) Ez a „való világ” adatait elemző regiszter 26 205 konsekutív heveny infarctusos beteg adatait vizsgálta, akik 1999 és 2004 között a tünetek kezdetétől számított 15 (!) órán belül részesültek a coronaria megnyitását célzó kezelésben. A regiszterben az infarctuson átesett betegek 96%-a szerepel, ezáltal igen jól reprezentálja a napi gyakorlatot. 7 084 beteg kezelése PCI-vel, 3 078 beteg prehospitalis thrombolysissel (továbbiakban PHT), és 16 043 beteg kórházon belüli thrombolysissel (továbbiakban IHT) történt. A két kezelési stratégia közötti különbséget a halálozás, a reinfarctus, illetve az újbóli kórházi kezelés előfordulása szerint vizsgálták. Az eredmények önmagukért beszélnek (1. táblázat)

1. táblázat

RISK-HIA Svéd Nemzeti Infarctus Regiszter halálozási adatai az infarctus kezelési formája szerint

	PCI	PHT	IHT
30 napos halálozás	4,9%	7,6%	11,4%
1 éves halálozás	7,6%	10,3%	15,9%

PCI: percutan coronaria intervenció; PHT: prehospitalis thrombolysissel; IHT: kórházon belüli thrombolysissel

Thrombolysissel facilitált PCI

Bár logikusnak tűnt az elmélet, miszerint a beteg feltalálási helyén érdemes thrombolyticummal megnyitni az elzárt coronariát, majd ezután coronariaintervencióra szállítani, az ezzel foglalkozó első nagy nemzetközi multicentrikus vizsgálat, az ASSENT 4 váratlanul kudarcra fejeződött be. A vizsgálatba 4000 beteg bevonását tervezték, de a kedvezőtlen eredmények miatt azt idő előtt, 1320 beteg bevonásánál leállították. A thrombolysissel (tenecteplase) facilitált PCI csoportban a kórházi mortalitás kétszeresnek bizonyult (6% vs. 13%, $P=0,0105$), szignifikánsan magasabb volt a primer végpontok száma (19% vs. 13% $p=0,0045$), és több stroke is előfordult (1,8% vs. 0, $p<0,0001$) (7). Mindemellett a thrombolyticummal facilitált PCI vizsgálatok metaanalízise is kedvezőtlen eredményt mutatott. (8) Jelenleg ezért thrombolysissel facilitált PCI nem javasolt.

Hazai viszonyok

Országos adatok

Hazánkban évente országosan mintegy 16–17 000 heveny szívizominfarctusos beteg kórházi ellátásával kell számolni. Ezen belül az ST-elevációval és ST-elevációval nem járó infarctusos betegek arányát csak becsülni tudjuk. Valószínűleg a nem ST-elevációs infarctus előfordulása valamivel gyakoribb. Tudott, hogy az acut infarctusos betegek jelentős része (20–30%) az első orvosi segítség előtt meghal. Nehéz erre vonatkozó pontos adatokat nyerni, és még nehezebb e betegcsoport „kezelése” (jobb, szélesebb körű egészségügyi felvilágosítás, laikusok által végzett reanimáció, jól szervezett gyors mentőszolgálat, automata defibrillátorok elterjedése stb). Az infarctust elszenvedett betegek korcsoport szerinti megoszlása 2000–2004 között jelentősen nem változott, a betegek száma mérsékelt növekedést mutatott. Ez utóbbi részben a pontosabb diagnózisnak, részben a javuló mentésnek tulajdonítható (1).

Az átlagos infarctushalálozás még mindig elfogadhatatlanul magas. A 60–69 éves korosztály egy hónapos

halálozása 15%, egy éves mortalitása 25% körül van. Ugyanakkor 2004-es adatok szerint a szívinfarctus magyarországi 30 napos halálozása katéteres primer intervenció elvégzése esetén mintegy 6%, míg anélkül 20% feletti.

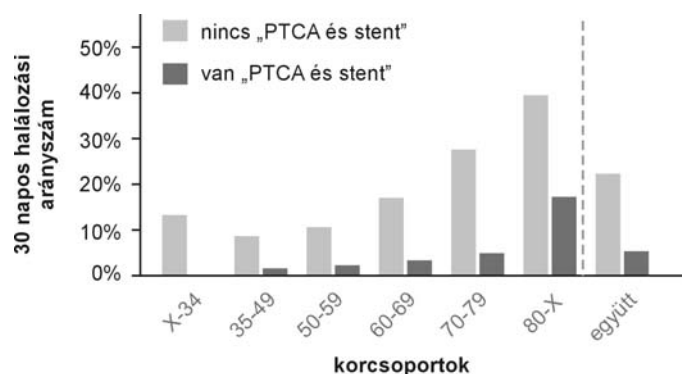
Sajnálatos módon még 2004-ben is, a kórházba került infarctusos betegek csak 37%-a kapott oki, azaz reperfüziós kezelést (25,2% katéteres tágitás és 11,2% vérrögoldás). Ugyanakkor a tendencia már javuló: 2000-ben még 3,2% volt a PCI aránya, míg a 2004-es 25,2% már jó irányt mutat. A hazai viszonyokat tükröző (OEP által készített) infarctusadatok messzemenőig megfelelnek a fenti nemzetközi adatoknak (2. ábra). Hasonló (vagy még élesebb) különbség van a thrombolysissel, illetve a coronariaintervencióval kezelt betegek halálozási adatai között. (9)

A hazai adatok a nagy nemzetközi regiszterekkel összhangban igazolják a heveny szívizominfarctus (AMI) ellátásában a PCI előnyét a vérrögoldó kezeléssel (thrombolysis) szemben.

12 órán belüli heveny szívizominfarctus korszerű ellátása 2007-ben – a legújabb nemzetközi vizsgálatok eredményeinek tükrében

A heveny szívizominfarctus ellátás helyzete ma

A jelen ajánlások úgy fogalmaznak, hogy a heveny szívizominfarctusban a primer percutan coronaria intervenció (pPCI) hatékonyabb módszer a vérrögoldásnál, azonban a beszállítással, átszállítással járó késés felemészteti a két módszer között észlelt halálozási különbséget, ha a szállítás 90 percnél tovább tart. Egészen pontosan 90 perc késés a 3 óránál frissebb esetekben, 120 perc késés pedig a 3 és 12 óra közötti esetekben az az időablak, amikor az azonnal megkezdett vérrögoldó kezelés helyett a katéterezésre szállítás még javasolható. Ennél nagyobb késés már nem fogadható el. Az időadat az ezredfordulón végzett randomizált tanulmányok együttes elemzése alapján került az ajánlásokba. A mai ajánlások és intézeti protokollok tarka keverékei



2. ábra

A hazai adatok a nagy nemzetközi regiszterekkel összhangban igazolják a heveny szívizominfarctus (AMI) ellátásában a PCI előnyét a vérrögoldó kezeléssel (thrombolysis) szemben.

(30 napos halálozási arányszám AMI betegek körében korcsoportonként, aszerint, hogy volt-e együtt PTCA és stent vagy sem 2004-ben)

a primer PCI-nek, a vérrögoldással facilitált PCI-nek, a nem katéteres centrumba érkező beteg vérrögoldó kezelésének, majd későbbi időpontban történő PCI-nek. Kellő statisztikai erővel nem rendelkező vizsgálatokra alapozva a helyszíni vérrögoldó kezelés inkább terjedőben van mint a kórházban végzett vérrögoldó terápia. Számos egészségfinanszírozással foglalkozó nemzetközi tudományos közlés állítása, hogy nemzeti szinten nem tarthatóan költséges, hogyha egy beteg 24 órán belül egyaránt részesül vérrögoldó és primer PCI kezelésben. Ezen közben a nagy betegforgalmú primer PCI centrumok mindenhol, így hazánkban is jelentősen fejlesztették módszereiket, javították eredményességüket. A primer PCI nehéz és összetett beavatkozás, ezért jól begyakorolt szakemberekből álló csapat, megfelelő logisztika és eszközök, de elsősorban sok sikeres eset révén válik optimális hatékonyságúvá.

A RIKS-HIA összehasonlítás

24 változót (életkor, nem, társbetegségek, előzetes gyógyszeres kezelés, a kórház felszereltsége, PCI hozzáférhetősége) a Cox regressziós analysis során figyelembe véve, a primer PCI-t a kórházi vérrögoldó kezeléshez hasonlítva a 30 napos halálozás 4,9% versus 11,4 %, az egy éves halálozás pedig 7,6 versus 15,9 % volt (6). Hasonlóan meggyőző és szignifikáns különbség mutatkozott a primer PCI javára akkor is, ha a vérrögoldást prehospitalisan kezdték el.

A másik igen jelentős megfigyelés akkor született, amikor a fájdalom kezdetétől eltelt idő függvényében vizsgálták a vérrögoldás és a primer PCI kezeltek halálozását. Fontos, hogy itt nem az ajánlásokban megfogalmazott, első felelős orvosi érintkezéstől számított késés, hanem a fájdalom kezdetétől számított teljes késési idő került vizsgálatra. A „pain to needle” időt mérték, vagyis a mellkasi fájdalom kezdete és a vérrögoldó szer vagy a katéterezéshez használt érzéstelenítő beszúrása közötti időtartamot. A svéd betegek átlagosan 167 perccel a fájdalom kezdete után kapták meg kórházi körülmények között a vérrögoldó szert. 47 perccel rövidebb volt a kezelés megkezdéséig eltelt idő prehospitalis lysis, 43 perccel pedig hosszabb primer PCI esetén. Ebben az összehasonlításban a primer PCI-t kapott betegek halálozása sokkal jobb volt a lysisben részesült betegek halálozásánál. A késéstöbblettel primer PCI céljából asztalra került szívinfarktusos beteg életkilátásai jobbák voltak a rövidebb késéssel vérrögoldásra került betegekenél. Még a prehospitalisan adott vérrögoldás esetén is csak a két órán belül ellátott betegek esetében mérhető össze a prehospitalis lysis hatékonysága a további 4 órával később asztalra került PCI-ra kerülő betegével. A 2 óránál hosszabb fájdalommal ellátott beteg esetén a prehospitalis lysis minden előnyét elvesztette még a kórházban elkezdett lysishez képest is. Svédország nagy, eléggé gyéren lakott és éghajlata miatt olykor nehezen autózható ország. A 4 óra, szállítás-

ból adódó teoretikus késéstöbblet még ott sem gyakori (átlagosan 43 perc volt a hospitalis, 90 perc a prehospitalis lysis megkezdéséhez képest). Ha a képet hazánkra, a jelenleg telepített PCI centrumok számára és távolságára, az úthálózatunkra, mentésügyünkre, éghajlatunkra vetítjük, a svéd adatok alapján kimondható (lehet), hogy a primer PCI a választandó kezelés bárhol fellelt minden magyar beteg számára 12 órán belüli heveny szívizominfarktus esetén.

A Közép-magyarországi régió korszerű STEMI ellátása

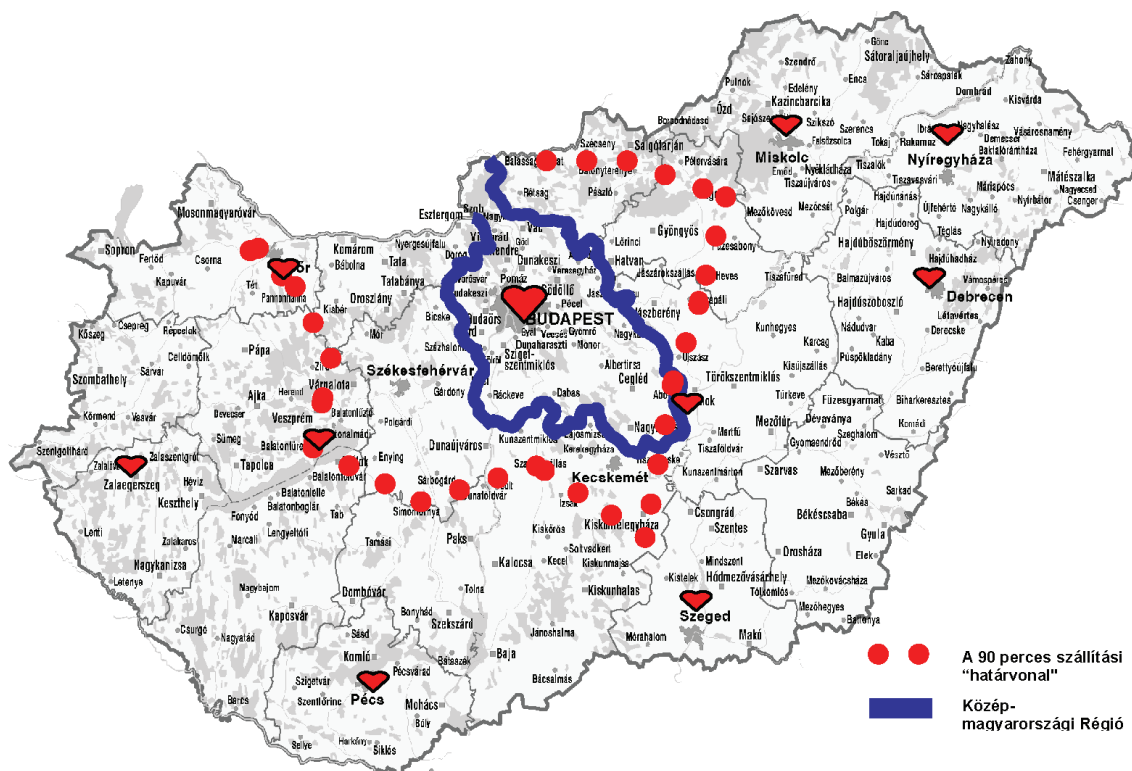
Az első szervezett primer PCI ellátás Zalaegerszegen indult 1999-ben. A Közép-magyarországi régió ST-elevációs infarctusos betegeinek ellátásában mérföldkő volt 2003. január 1. Ekkor indult meg Budapesten a szervezett primer PCI ellátás öt centrum (Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Országos Gyógyintézeti Központ, Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Budai Irgalmasrendi Kórház, Semmelweis Egyetem Ér- és Szívsebészeti Klinika Cardiovascularis Centrum) részvételével. Tekintettel az előre nem kiszámítható betegforgalomra, ekkor az öt centrummal egyetértésben “kötelező jelleggel” a 6 órán belüli, budapesti STEMI-s betegek ellátását követelte meg az ÁNTSZ. Ettől függetlenül a centrumok többsége – az európai ajánlásnak megfelelően – a 12 órán belüli, és nemcsak budapesti betegek ellátását is vállalta. 2006. január 1-jével újabb minőségi lépés következett be. Hivatalosan is ellátandóvá váltak a 12 órán belüli STEMI-s betegek. A beutalási rend szerint 2007. január 1-jétől Budapesten kívül, Pest megye területéről is direkt transzporttal érkeznek a betegek. A korszerű infarctus ellátás kulcsa az elzárt ér minél előbbi megnyitása. Éppen ezért a szervezett ügyeleti ellátás megkezdésétől folyamatos minőségi kontroll és párbeszéd biztosítja az ellátás javítását. Egyfelől az intervenció centrumok havonta jelentik az ÁNTSZ felé az adott hónapban ellátott betegek adatait. Másfelől 2007. január 1-jétől az eddigieknél pontosabb, jobban mérhető adatfeldolgozást és értékelést biztosító digitális formában, e-mailen történik a jelentés.

A korszerű ellátás mérhető mutatói

Időablak, direkt transzport

A jelenlegi transzport időhatára 90 perc késés. Mint a 3. ábrán látható, a 90 perces szállítási határ jóval meghaladja a Közép-magyarországi régió határait. Így a budapesti és pest-megyei betegek mindegyike (megfelelő mentőszállítás esetén) bőven 90 percen belül valamilyen budapesti katéteres laborba szállítható.

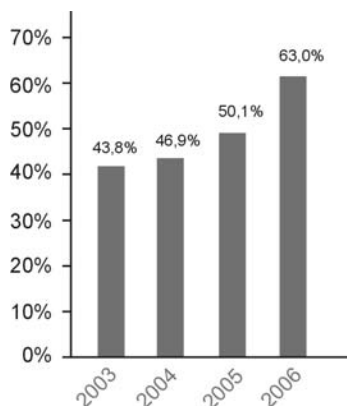
A felesleges idővesztés elkerülése végett a primer PCI-re alkalmas beteget feltalálási helyéről gyors és pontos helyszíni diagnosztika és ellátás után a lehető



3. ábra

A közép-magyarországi régió és a 90 perces szállítási „övezet”

leg hamarabb, egyenesen (közbülső non-PCI centrum, kórház, sürgősségi osztály stb. érintése nélkül) PCI centrumba kell szállítani. Az egyértelmű esetekben teljesen felesleges a fenti közbülső „megálló” beiktatása. A szervezett ellátás kezdetén a primer transzport aránya még örvendetesen magasnak volt mondható, azonban ez az arány az első három évben sajnálatosan alig növe-



4. ábra

A közép-magyarországi régióban 2003-2006 között direkt transzporttal primer PCI-re szállított betegek aránya. PCI centrumok személyi és tárgyi feltételei, ügyeleti ellátás

kedett. A legfrissebb ÁNTSZ adatok alapján 2006-ban a direkt transzport aránya már 63% volt, vagyis a tendencia kedvezőbb (4. ábra, forrás ANTSZ: Dr. Petróczy Györgyi, Dr. Csabafi Csaba).

A közép-magyarországi ügyelet működését a 2. táblázat mutatja. Munkanapokon 8-18 óráig valamennyi katéteres centrum saját régióját látja el. Munkanapokon 18-8 óráig és munkaszüneti napokon 8-8 óráig rotációs rendszerben (1-2-3-4) látják el a centrumok a közel 3,5 millió lakosú Közép-magyarországi területet. (A Semmelweis Egyetem Cardiovascularis Centruma – CVC – fix napokon, szerdán és vasárnap vállal közép-magyarországi ügyeletet).

Tekintettel arra, hogy az esetszám kiszámíthatatlan, és éjszaka (4-5 beteg), illetve hétfőn (8-10 beteg) is jelentős betegforgalomra lehet számítani, fontos az ellátás magas színvonalának 24 órában történő biztosítása. Nemzetközi közlemények figyelemre méltóan rosszabb kórházi mortalitási adatokat találtak a hétfőn, illetve éjszaka ellátott betegek esetében (10, 11). Véleményünk szerint, amit már néhány hazai szerző közleménye is alátámaszt, a centralizált infarctus-ügyelet, mint pl. a közép-magyarországi régió primer PCI ügyeletének megfelelő ellátásához legalább 3 gyakorlott szakorvosra (1-2 intervenciós kardiológusra, illetve 1-2 intenzív ellátásban jártas kardiológusra, illetve aneszteziológusra) van kórházon belül szükség.

2. táblázat

Közép-magyarországi primer PCI ügyelet

	Hétfő	Kedd	Szerda	Csütörtök	Péntek	Szombat	Vasárnap
8-18 h	régió	régió	régió	régió	régió	1	CVC
18-08 h	1	2	CVC	3	4	1	CVC

Mindemellett a coronaria őrzőben legalább 3-4 gyakorlott intenzív nővér és a katéteres laborban két asztal működéséhez minimálisan két műtősnő, egy röntgenasszisztens, valamint egy műtős szükséges. A biztonságos ellátáshoz alapfeltétel a két asztal. Ez jelenleg nem minden centrumban adott, ami komoly problémát jelenthet egy esetleges géphiba esetén. Ezen túlmenően értelemszerűen nem nélkülözhető a kellő számú respirátor, intraaortikus ballonpumpa sem.^(12,13) Mind ezen feltételek esetén elérhető, hogy az éjszaka, illetve hétvégén ellátásra kerülő betegek gyógyulási esélyei azonosak legyenek a munkaidőben ellátott betegekével.

Halálozás

A legmegbízhatóbb minőségi mérőszám a betegek halálózása. A kórházi mortalitás megadása önmagában kevés, az adatok nem jól hasonlíthatók össze. Sokkal precízebb, értékelhetőbb a 30 napos és az egy éves halálozás. Az eddigi ÁNTSZ, ill. OEP adatok 6–7%-os 30 napos mortalitást mutatnak primer PCI-vel kezelt esetekben. Ezek az adatok megegyeznek azokkal a nemzetközi adatokkal, ahol a primer PCI-t centralizálva végzik, és jobbak azokénál, ahol a primer PCI-t nem szerveztek, hanem több kisebb laborban látják el.⁽⁵⁻⁸⁾

Következtetések

A nemzetközi és a hazai adatok, vizsgálatok, a magyarországi úthálózat és a már meglévő, illetve befogadás/megnyitás alatt álló hemodynamikai centrumok ismeretében a Közép-magyarországi, 12 órán belüli STEMI-s betegek primer PCI-vel történő ellátása már a jelenlegi feltételek mellett elvégezhető. Kivételt képez, ha a beteget az invazív beavatkozásba nem egyezik bele, vagy ha az időjárás okozta útviszonyok a beteg 90 percen belül a centrumba történő szállítását nem teszik lehetővé. A helyszíni diagnosztika fejlesztése, a direkt transzport arányának növelése, az intervenció centrumok mindegyikének katasztrófás tételé, és a megfelelő személyi és tárgyi feltételek biztosítása esetén az ellátás akár az átlagos európai színvonalat is meghaladva tehető, ezzel is csökkentve a jelenlegi igen rossz országos halálozási mutatókat.

Irodalom

1. Kardiológiai Szakmai Kollégium: Magyar Nemzeti Kardiológiai Fejlesztési terv. A heveny koszorúér-események (akut szívinfarktus) és szövődményeinek (szívelég-telenség) optimális kezelése. Regionális ellátási tervek. Nemzeti Fejlesztési terv II. 2006
2. Józán Péter: Válság és megújulás a Második Világháború utáni epidemiológiai fejlődésben Magyarországon. MTA Társadalomkutató Központ, 2008
3. Keeley EC, Boura JA, Grines CL: Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
4. Van de Werf F, Ardissino O, Betriu A. et al: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2003; 24 (1): 28-66.
5. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A et al. on behalf of the Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction (CAPTIM) study group: Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002; 360: 825-829.
6. Stenestrand U, Lindback J, Wallentin L. for the RIKS-HIA Registry: Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2006; 296: 1749-1756.
7. Van de Werf F, Ross A, Armstrong R, Granger C. Group Author(s): ASSENT-4 PCI Investigators: Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. Assessment of the safety and efficacy of a new treatment strategy with percutaneous coronary intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. *Lancet* 2006; 367: 569-578.
8. Keeley C. E, Boura J. A, Grines C. L: Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006; 367:579-588.
9. Belicza É, Takács E, Boncz I: Országos Egészségbiztosítási Pénztár dokumentáció, 2004
10. Magid D. J, Wang Y, Herrin J. et. al: Relationship between time of day, day of week, timeliness of reperfusion, and in-hospital mortality for patients with acute STEMI. *JAMA* 2005; 294 (7): 803-812.
11. Becker O, Fülöp G, Szabó G. és mtsai: Importance of time of day and day of week in the treatment of ST-elevation myocardial infarction with primary PCI. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (Abstract Suppl): 908.
12. Merkely B, Becker O, Szabó Gy: Az intervenció kardiológia fejlődése és helyzete Magyarországon, Hazai kommentár. *JACC Magyar Kiadás* 2006,1: 144-148.
13. Becker O, Szabó G, Geller L. és mtsai: ST-elevációval járó akut myocardialis infarctus primer percutan coronaria interventioval történő ellátása. *Orv. Hetil.* 2004; 145: 619-623.

A kamrai tachycardia nemfarmakológiai kezelése

Nonpharmacological therapy of ventricular tachycardia

Gellér László

ÖSSZEFOGLALÁS A hirtelen szívhalál gyakori halálok a fejlett országokban, mely leggyakrabban kamrai ritmuszavarok miatt jön létre. A hirtelen szívhalálra hajlamosító kamrai tachycardiák (VT) kezelésének gold standardja a defibrillátor-pacemaker kezelés. Az ICD implantáció indikációi szempontjából szekunder és primer indikációk léteznek, szekunder indikációról az abortált szívhalált, vagy VT epizódust túlélte betegek esetében, míg primer indikációs körről a hirtelen halált vagy VT-t még nem elszenvedett, de arra az átlagnál esélyesebb paciensek esetében beszélhetünk. A kamrai ritmuszavarok másik nem gyógyszeres terápiás lehetősége a VT ablációja, amelynek során a kialakulás szempontjából jelentőséggel bíró fókuszokat azonosítjuk idiopathiás VT-k esetén, postinfarctusos VT-knél pedig az infarctusos hegben elektrofiziológiai módszerekkel identifikáljuk az ablációs terápia szempontjából jelentőséggel bíró isthmus régiót és exit pontot. Idiopathiás VT esetén az abláció leggyakrabban kuratív terápia, postinfarctusos VT-nél kevés kivételtől eltekintve az ICD melletti kiegészítő terápiaként javasolható. Az ICD, valamint a katéterablációs technikák terápiás alkalmazása jelentősen javítja a magas mortalitású betegcsoport túlélését és életminőségét.

KULCSSZAVAK ICD, VT abláció

SUMMARY Sudden cardiac death (SCD) is a frequent cause of mortality in the developed countries. In the majority of cases the reason of SCD is ventricular tachycardia (VT). The gold standard of VT therapy is presently the implantable defibrillator-pacemaker (ICD) implantation. Secunder prevention indication is present in those patients who have already survived an SCD or a VT episode, and those patients, whose chance is high to have an SCD episode or a VT episode have primary prevention indication. The other nonpharmacological therapy of VTs is catheter ablation. During an electrophysiological study foci of idiopathic VTs are identified, or in case of postinfarction VTs scar-related reentry circuits, isthmus regions and exit points are mapped with electrophysiological and electroanatomical methods. Catheter ablation is a curative technique in idiopathic VTs but only adjunctive therapy to an ICD in the majority of postinfarction VT patients. Both ICD and catheter ablation improves significantly the mortality and quality of life in the postinfarction patient group.

KEY WORDS ICD, VT ablation

Semmelweis Egyetem
Kardiológiai Központ

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Gellér László
1122 Budapest,
Városmajor u. 68.
e-mail:
laszlo.geller@kardio.sote.hu

Bevezetés

A ma elfogadott meghatározás szerint hirtelen szívhalálnak (HSZH) nevezzük azt a tünetegyüttest, ahol a természetes, váratlan halál a tünetek megjelenését követő 1 órán belül beáll. Ez a forma a természetes halálozás 13%-ért felelős, mely esetén továbbra is döntő tényező a szív eredetű okok aránya. Az ischaemiás szívbetegség (ISZB) mintegy 50%-a hirtelen hal meg. A HSZH éves incidenciája fejlett országokban 0,1–0,2%/1000 fő/év. Az incidencia nő az életkorral, férfiaknál 2-3-szor gyakoribb, mint nőknél. A hirtelen meghalt betegek 82%-a idősebb 65 évesnél, az átlag életkor férfiaknál 70,0 év, nőknél 82,4 év (USA). A 35 évnél idősebbek rizikója 100-szoros a 30 évesnél fiatalabbakhoz képest.

HSZH-ra nagy kockázatú a postinfarctusos beteg, amennyiben egyéb arrhythmia-rizikófaktorkkal is rendelkezik (pl. alacsony ejekciós frakció). E betegek mintegy 30%-a hal meg hirtelen. A HSZH-ban meghaltak számának azonban csak töredékét teszik ki, mivel e populáció aránya alacsony a teljes népességhez viszonyítva.

Patomechanizmus

A betegek döntő hányadánál a HSZH hátterében strukturális szívbetegség áll. Anatómiai és funkcionális szubsztrát talaján, tranziens események vezetnek a hirtelen szívhalál leggyakoribb okaként szereplő szívritmuszavarokhoz.

A HSZH-hoz vezető primer ritmuszavar 62%-ában kamrai tachycardia (VT), mely kamrafibrillációvá degenerálódik, elektromechanikus disszociáció és asystolia 30%-ban, torsades de pointes kamrai tachycardia 13%-ban, primer kamrafibrilláció (VF) 8%-ban. Bradyarrhythmiai a HSZH 17%-ért felelősek.

A hirtelen szívhalál okai között legnagyobb szerepet játszó kamrai tachycardiák és kamrafibrilláció kezelésében kezdetben a gyógyszeres terápiának volt nagy és kizárólagos szerepe, azonban ezen szerekekkel végzett nagy mortalitásvizsgálatok a legtöbb szer esetében paradox módon mortalitáscsökkenés helyett növekedésről számolt be. A kamrai tachycardiák terápiáját alapjaiban változtatta meg a beültethető cardioverter defibrillátor (ICD) terápia. A kamrai tachyarrhythmiai másik újabb terápiás lehetősége a katéteres abláció, amely kezdetben kiegészítő terápiaként, jelenleg már bizonyos alacsony hirtelen szívhalál valószínűséggel járó kamrai ritmuszavarok esetén primer terápiaként is szóba jön.

ICD terápia

Az ICD beültetésének indikációi két nagy csoportra oszthatók: primer és szekunder prevenció. A szekunder prevenció csoportban a betegeknek korábban már volt malignus tachyarrhythmia, és az ismételt megjelenés valószínűsége magas. A primer prevenció csoportban malignus tachyarrhythmia még nem volt, de létrejöttének valószínűsége nagy. Több jelentős szekunder prevenció tanulmány (AVID, CIDS, CASH) bizonyította, hogy az ICD a halálozást bármely kezeléshez képest hatékonyan csökkenti. A szekunder prevenció bizonyított indikációi mellett az újabb vizsgálatok eredményei alapján az ICD terápia profilaktikus indikációval alkalmazva is egyre nagyobb jelentőségűvé válik. Nagy vizsgálatok eredményei alapján a primer prevenció csoportban elért halálozás csökkenés legalább akkora, mint a szekunder prevenció csoportban (MADIT, MUSTT, MADIT II).

Primer prevenció indikáció esetén gyakorlatilag a bal kamrai ejekciós frakciós és a szívelégtelenség foka alapján eldönthető az ICD beültetés indokoltsága.

Szív-elektrofiziológiai vizsgálat az indikáció elbírálása céljából két esetben szükséges: ha a betegnél ismeretlen eredetű syncope jelentkezik, illetve ha a postinfarctusos szívelégtelen betegnél spontán nem tartós kamrai tachycardia jelentkezik.

Az ICD implantáció jelenleg legszélesebb körben elfogadott indikációi az ACC, AHA, ESC és a NASPE 2006-os közös ajánlásán alapulnak (1).

▶ I. osztály (ICD implantáció javasolt)

1. Abortált hirtelen szívhalál dokumentált kamrafibrilláció vagy kamrai tachycardia miatt, melyet nem átmeneti kiváltó ok (pl. ionháztartási zavar, ischaemia, gyógyszerhatás) hozott létre (*A evidencia*).

2. Spontán tartós kamrai tachycardia strukturális szívbetegség mellett (*B evidencia*).
3. Ismeretlen eredetű syncope, ha az elektrofiziológiai vizsgálat során keringésmegingást okozó tartós kamrai tachycardia vagy kamrafibrilláció jelentkezik, és a gyógyszeres kezelés nem hatékony, nem tolerált vagy nem kívánatos (*B evidencia*).
4. Nem tartós kamrai tachycardia, ha az anamnézisben akut myocardialis infarktus és alacsony ejekciós frakció szerepel (*A evidencia*).
5. Spontán, egyéb terápiára refrakter kamrai tachycardia organicus szívbetegség nélkül (*C evidencia*).

Strukturális szívbetegség hiányában ma a katéteres abláció vagy gyógyszeres terápia az első választandó kezelési mód e betegcsoportban, ezek hatástalansága esetén ICD beültetése indokolt (*C evidencia*).

▶ II/a. osztály (ICD implantáció inkább javasolt)

1. 30%, vagy az alatti ejekciós frakció, ha az anamnesisben legalább 1 hónappal megelőzően akut myocardialis infarktus, vagy 3 hónappal korábban CABG szerepel (*B evidencia*).

▶ II/b. osztály (ICD implantáció inkább nem javasolt)

1. Szívmegállás feltehetőleg kamrafibrilláció miatt, ha elektrofiziológiai vizsgálat valamely ok miatt nem végezhető (*C evidencia*).
2. Tartós, súlyos panaszokat (pl. syncope) okozó kamrai tachyarrhythmiai szívtranszplantációra váró betegeknél (*C evidencia*).
3. Családi filmozódást mutató vagy öröklődő betegségek, melyek az életveszélyes kamrai tachyarrhythmiai fokozott kockázatával járnak, pl. veleszületett hosszú QT szindróma, hypertrophiás cardiomyopathia (*B evidencia*).
4. Nem tartós kamrai tachycardia ischaemiás szívbetegség és csökkent bal kamra funkció mellett, ha szív-elektrofiziológiai vizsgálat során tartós kamrai tachycardia vagy kamrafibrilláció váltható ki (*B evidencia*).
5. Ismeretlen eredetű, recurráló syncope bal kamra diszfunkció mellett, ha az elektrofiziológiai vizsgálat során kamrai arrhythmia provokálható, és a syncope egyéb lehetséges okait kizárták (*C evidencia*).
6. Ismeretlen eredetű syncope vagy családban előfordult ismeretlen eredetű hirtelen szívhalál, ha az EKG-n típusos vagy atípusos jobb-Tawaraszár-blokk látható ST-elevációval (Brugada-szindróma) (*C evidencia*).
7. Syncope súlyos strukturális szívbetegség mellett, ha a részletes non-invazív és invazív kivizsgálás sem vezetett diagnózishoz (*C evidencia*).

▶ **III. osztály (ICD implantáció nem javasolt)**

1. Ismeretlen eredetű syncope strukturális szívbetegség nélkül, ha kamrai tachyarrhythmia nem indukálható (*C evidencia*).
2. Incessant kamrai tachycardia vagy kamrafibrilláció (*C evidencia*).

A jelenlegi ICD-k nem képesek az igen gyakran recidiváló malignus kamrai tachyarrhythmia tartós kezelésére. Ezen esetben a gyógyszeres kezelés optimalizálását, továbbá a reverzibilis okok elhárítását követően jöhet szóba ICD implantáció.

3. Sebészi vagy ablációs kezeléssel megszüntethető ritmuszavarok (pl. pitvari arrhythmia WPW szindróma mellett, jobb kamra kiáramlási pálya tachycardia, idiopathiás bal kamrai tachycardia, fasciculáris tachycardia) (*C evidencia*).
4. Tranziens vagy reverzibilis ok által indukált kamrai tachyarrhythmia (pl. akut myocardialis infarktus, elektrolit-eltérések, gyógyszerek, trauma), ha az ok elhárítható és megszüntetése várhatóan csökkenti a recurrens arrhythmia kockázatát (*B evidencia*).
5. Súlyos pszichiátriai betegség, melyet az implantáció súlyosbíthat, vagy lehetetlenné teszi a rendszeres utánkötést (*C evidencia*).
6. Terminális állapot, 6 hónapnál kevesebb várható élettartammal (*C evidencia*).
7. Tervezett coronaria bypass műtét ischaemiás szívbetegség, károsodott bal kamra funkció és széles QRS mellett, ha nincs spontán és indukálható nem tartós vagy tartós kamrai tachyarrhythmia (*B evidencia*).
8. Terápiarezisztens NYHA IV stádiumú szívelégtelenség, ha a szívtranszplantáció nem jön szóba (*C evidencia*).

Egyes betegcsoportokban az ICD implantáció indikációit egyedi szempontok módosíthatják. A szekunder és primer prevenció szerint két nagy csoportra lehet osztani a betegeket (1, 27-30).

Speciális szempontok a szekunder prevencióban

Ischaemiás szívbetegség. Minél rosszabb bal kamra funkcióval rendelkezik a beteg, annál nagyobb haszon várható az ICD kezeléstől. Az ICD implantációja előtt az aktív, reverzibilis ischaemia kizárása szükséges.

Hosszú QT szindróma. A veleszületett rendelkezés főleg polimorf kamrai tachycardiára hajlamosít. Mivel a betegek kamrafunkciója általában jó, ezért a ritmuszavarok kontrollálása mellett a prognózis kiváló. A megfelelő dózisban adott béta-blokkoló mellett előfor-

duló syncope, illetve családon belül hirtelen halál előfordulása esetén az ICD implantáció gyermekkorban is egyértelműen indokolt.

Idiopathiás kamrafibrilláció. A hirtelen szívhalál miatt sikeresen reanimált fiatal betegek körülbelül 10%-ban a részletes kivizsgálás sem tudja a szívmezgálás eredetét kimutatni. Mivel az elektrofiziológiai vizsgálattal optimalizált gyógyszeres terápia mellett is évi 11% a halálozás, ezért e betegeknél az ICD beültetése az első választandó kezelési forma. A Brugada-szindróma az ismeretlen eredetű kamrafibrilláció egy speciális csoportját képezi jellegzetes EKG eltéréssel (jobb-szár-blokk és ST-eleváció V1-2 elvezetésekben).

Ismeretlen eredetű kamrai tachycardia. Strukturálisan ép szívű betegeknél a kamrai tachycardia általában jobb kamrai kiáramlási pálya vagy bal kamrai eredetű. Gyógyszeres vagy ablációs kezelés az elsőként választandó terápia, ICD csak e kezelésekre rezisztens esetben jön szóba.

Hypertrophiás cardiomyopathia. Fiataloknál, sportolóknál a hirtelen szívhalál hátterében sokszor hypertrophiás cardiomyopathia áll. Gyakran életveszélyes kamrai tachyarrhythmia a betegség első tünete. A hypertrophiás cardiomyopathiás betegek 34%-a szekunder prevenció céljából kap ICD-t. Az éves adekvát sokk leadási ráta, amikor a készülék valóban életveszélyes ritmuszavart szüntet meg, e csoportban mintegy 11%.

Arrhythmogen jobb kamrai dysplasia és cardiomyopathia. Az ICD az első választandó terápia, amit kiegészíthet katéterabláció, gyakori ritmuszavar előfordulás esetén, különösen ha a fájdalomtalan antitachycardia ingerlésre nem reagál.

Syncope és elektrofiziológiai vizsgálat során indukálható tartós kamrai tachycardia strukturális szívbetegség mellett. E betegek éves mortalitása 20%, melynek nagy részéért a hirtelen szívhalál felelős. Egyedül az ICD képes hatékonyan csökkenteni a halálozást.

Speciális szempontok a primer prevencióban

Ischaemiás szívbetegség. Postinfarctusos, csökkent bal kamra funkcióval rendelkező betegeknél, ha spontán nem tartós kamrai tachycardia is jelen van, a 2 éves mortalitás 30%, melynek felét a hirtelen szívhalál teszi ki. Több nagy klinikai vizsgálat eredményei alapján az ICD hatékonyabb a hirtelen szívhalál megelőzésében, mint a gyógyszeres kezelés. A MADIT II vizsgálat egyik utólagos alcsoport elemzése szerint, ha a QRS szélessége a 120 ms-ot meghaladja, a hirtelen

szívhalál esélye a szélességgel arányosan nő. Az USA-ban 2003 júniusától a Medicare egészségügyi finanszírozó a következő esetekben biztosítja ICD beültetését a hirtelen szívhalál primer prevenciójában:

1. Postinfarctusos betegek, ha az $EF \leq 35\%$ és szív-elektrofiziológiai vizsgálat során tartós kamrai tachycardia vagy kamrafibrilláció indukálható.
2. Postinfarctusos betegek, ha az $EF \leq 30\%$ és a QRS >120 ms.

A hazai ICD elérhetőség utóbbi időben bekövetkezett jelentős javulásával a fenti két indikáció alkalmazása nálunk is reálisnak látszik.

Híd a szívtranszplantációig. A várólistán levő betegek kb. 20%-a hal meg a transzplantáció előtt, melynek jelentős részét a hirtelen szívhalál teszi ki. Az ICD hatékonyan képes csökkenteni a mortalitást, azonban a mechanikus funkció romlásából eredő halálozást nem képes befolyásolni (kivéve speciális esetben a reszinkronizációs terápiát).

Alacsony ejekciós frakció dilatív cardiomyopathiás betegeknél. A betegek mortalitása a diagnózis felállítását követő 2 évben magas, az 5 éves túlélés igen alacsony. A halálozás felét hirtelen szívhalál okozza. Csökkent bal kamra funkció és spontán nem tartós kamrai tachycardia a hirtelen szívhalál fokozott kockázatát jelzi. Nehezíti a rizikó becslését ezen betegcsoportban a szív-elektrofiziológiai vizsgálat alacsonyabb prediktív értéke. A DEFINITE vizsgálatban az ICD nem volt képes szignifikánsan csökkenteni az összmortalitást nemischaemiás etiológia esetén (az arrhythmia-mortalitás szignifikánsan csökkent). Ugyanakkor az SCD-Heft vizsgálatban nem volt különbség az ICD terápia hatékonyságában ischaemiás és non-ischaemiás etiológia esetén.

Ismeretlen eredetű syncope súlyos strukturális szívbetegségben. Az ICD beültetése megelőző szív-elektrofiziológiai vizsgálat nélkül is hatékony terápia lehet.

Brugada szindróma. A Brugada EKG-s, de p-naszmentes férfiaknál elektrofiziológiai vizsgálat során indukálható kamrai ritmuszavar esetén ICD implantáció indokolt a Brugada-regiszter adatai alapján.

Hypertrophiás cardiomyopathia. A hypertrophiás cardiomyopathiás betegek 66%-a a hirtelen szívhalál primer prevenciójaként kap ICD-t. A valós, indokolt ICD terápia előgördülése ebben a csoportban mintegy 5%. A hirtelen szívhalál rizikófaktorai a korábbi malignus tachyarrhythmia, egyenesági elsőrendű rokon hirtelen szívhalála, 30 mm-nél vastagabb bal kamra, recidív, effort vagy fiatal betegnél jelentkező syncope, illetve gyakori NSVT.

Katéterabláció

A megfelelő gyógyszeres kezelés és az ICD beültetés ellenére a VT-s betegek egy részénél a VT-k gyakori visszatérése (és az esetek egy részében gyakori, kellemtelen terápiája) észlelhető. Ezekben az esetekben a katéterabláció hatékony alternatívát jelent. Az abláció során alkalmazott térképezési és ingerlési protokollok a VT típusától függenek. A leggyakrabban azoknál a VT-knél jön szóba az abláció, amelyek monomorf jellegűek, ilyenkor a kamrai aktivációs szekvencia alapján azonosíthatjuk az arrhythmia szubsztrátot, amely az abláció célpontja.

A legtöbb kamrai arrhythmia reentry alapú, ez leggyakrabban a kamrai izomzatban az infarctus után kialakuló hegekben jön létre, de létrejöhet pl. a Tawara-szárak között is.

Amennyiben a VT strukturális szívbetegség nélkül jön létre, idiopathiás VT-ről beszélünk, a reentry alapú és fokális VT-k esetében az ablációs stratégia, valamint az elektrofiziológiai protokollok különbözhetnek. A katéterabláció bizonyos esetekben hatékony lehet rekuráló polimorf VT-k esetén is, ilyen esetben a triggerelő fókusz katéteres eliminálása a cél.

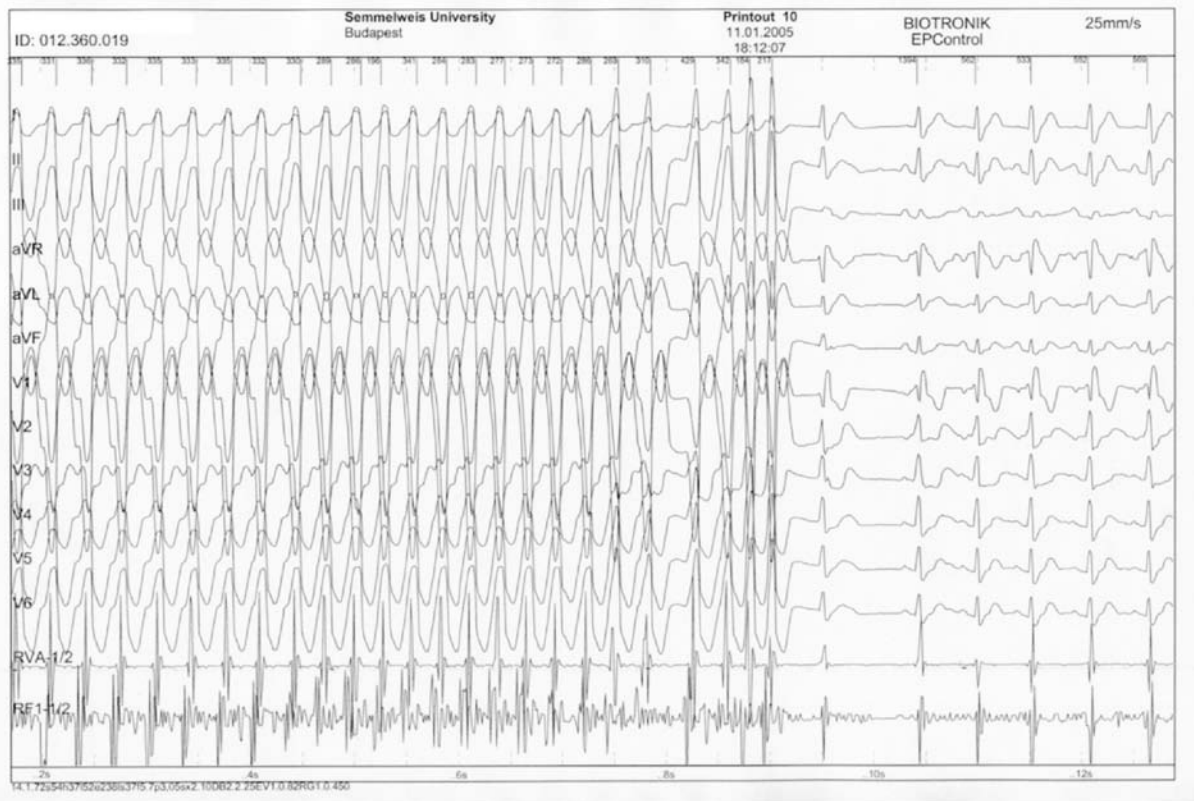
Idiopathiás jobb kamra kiáramlási tachycardia (RVOT). Az idiopathiás VT leggyakoribb formája a jobb kamrai kiáramlásból ered. Ez a ritmuszavar fokális eredetű, típusosan a pulmonalis billentyűk alatt a jobb kamrai kiáramlás bal-septalis részén, a QRS bal-Tawara-szár-blokkos morfológiájú, inferior, jobbra deviáló tengelyállással (2. ábra).

A pace-mapping (az ablációs katéterrel való ingerlés az abláció tervezett pontjából) a megfelelő helyen gyakran tökéletesen megegyezik a VT morfológiájával. A katéteres abláció hosszú távú sikeressége 85% (2,3).

Idiopathiás bal kamra kiáramlási tachycardia (LVOT). A bal kamra kiáramlási pálya tachycardiák EKG-képe hasonló a jobb kamraiakéhoz, de az R-hullám gyakran nagyobb, mint az S, vagy széles r hullám van jelen V1-ben, illetve a precordiális elvezetésekben a tranzíció V3-nál korábban jelenik meg. A sikeres abláció helye az aortabillentyű alatt, vagy a Valsalva-tasakok valamelyikében lehet (4, 5).

Tawara-szár reentry kamrai tachycardia. A Tawara-szár reentry a strukturális szívbetegségek (cardiomyopathiák és billentyűbetegségek) kapcsán kialakuló kamrai tachycardiák közel 8%-ában fordul elő (6,7). Általában a His-Purkinje-rendszer betegségével, valamint csökkent balkamra-funkcióval jár együtt. A kamrai tachycardia QRS-e a bal szárblokkos sinusritmus alatti QRS morfológiára hasonlíthat (8).

A jobb Tawara-szár ablációja kuratív lehet, de az esetek 60%-ában egyéb heg-reentry típusú kamrai tachycardiák is indukálhatóak, ezért az ICD beültetés a legtöbb esetben javasolt, a legtöbb betegnél az alapbe-



1. ábra

Típusos RVOTT EKG képe és megszűnése az abláció alatt

tegség miatt a reszinkronizáció szükségessége is felmerül.

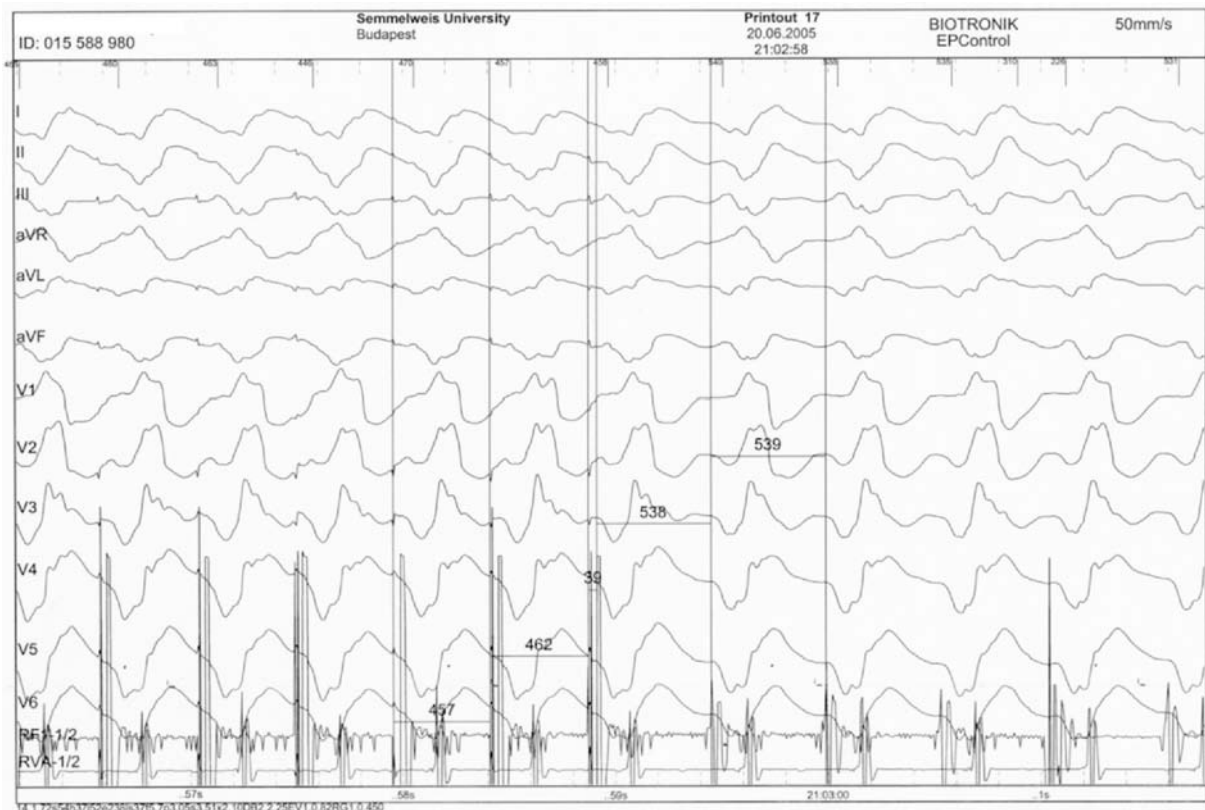
Heg-reentry alapú kamrai tachycardiák. A myocardialis infarctus, cardiomyopathiák, sarcoidosis, arrhythmogen jobb kamrai dysplasia (ARVD), vagy bizonyos szívsebészeti beavatkozások a szívben heget hoznak létre, amely a kamrai tachycardia kialakulásának előfeltétele. A definitív hegekkel vagy esetleg a bilentyű annulusokkal körülvett vezetni még képes területek az ún. isthmus régiók, amelyek kulcsfontosságúak a legtöbb reentry körben. Az isthmus régiók leggyakrabban subendocardialis elhelyezkedésűek, azonban az endocardiumtól mélyebben is megtalálhatók, valamint subepicardialis elhelyezkedésűek is lehetnek (9-11). A VT indukciója során előfordulhat többféle morfológia is, ilyenkor ezek a heg különböző területeiből erednek, ilyen esetben az isthmus régió sikeres ablációja során több eltérő morfológiájú VT is sikeresen megszüntethető (25-29).

Postinfarctusos stabil kamrai tachycardia ablációja. A kritikus reentry kör isthmusának ablációja aktivációs, valamint entrainment mappinggel jól kivitelezhető és az esetek kb. 70%-ában viszonylag kevés

számu ablációval is hatékony. Az akut siker ellenére a betegek 20–44%-ánál a ritmuszavar ismételten fellép. Ezek egy része az eredeti ritmuszavar rekurrenciája, amely az ablációk helyének gyógyulására utalhat. A rekurrencia más esetekben olyan ritmuszavarok kialakulása miatt történhet, amelyek az abláció időpontjában indukálhatóak voltak, azonban nem voltak klinikailag relevánsak, vagy olyan VT-k alakulhatnak ki, amelyek az abláció idején nem voltak kiválthatóak, és a szubsztrát modifikálása révén jönnek létre.

A rekurrencia ellenére a haemodinamikailag jól tolerálható VT-vel rendelkező betegekben a hirtelen halál esélye kevesebb mint 3–5%. Mindazonáltal az ICD implantáció szükségének kérdése természetesen felmerül, a hazai gyakorlatban ilyen esetekben is javasoljuk az ICD implantációját (9-12).

Sinusritmus alatti szubsztráttérképezés az instabil kamrai tachycardiák ablációja során. A postinfarctusos kamrai tachycardiás betegeknek gyakran többfajta kamrai tachycardiájuk is van, amelyek egy része haemodinamikailag nem tolerálható, vagy nem lehet kiváltani (11). Ilyen esetben három dimenziós elektroanatómiai térképezés történik, melynek során nemcsak a szív vagy a VT szempontjából releváns



2. ábra

Entrainment mapping epicardiális VT elektrofiziológiai vizsgálata során. A VT ciklushossza 540 ms, az ingerlési ciklushossz 460 ms. Az S-QRS távolság 40 ms, az ingerlés utáni első spontán VT ciklushossz a VT ciklushosszával megegyezik (538 ms). Az elektrofiziológiai adatok alapján az exit régióban van a katéter.

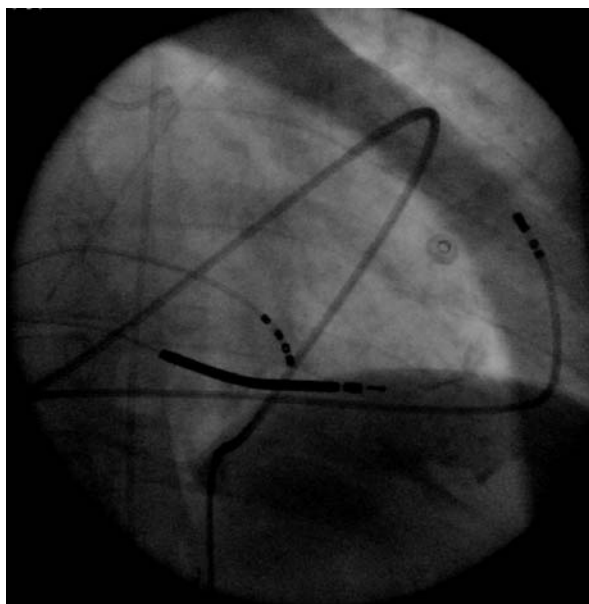
kamra anatómiai térképezése történik meg, hanem feszültség térkép is készül, amelyen jól láthatóvá válnak a normál potenciálú, az alacsony potenciálú (az infarctus széli zónájára jellemző), valamint a heges, elektromosan inaktív területek is (13-18).

Az alacsony potenciálú területeken belül pace mappinggel a heges területek azonosíthatóak, amelyek gyakran a reentry körök határát képezik. A reentry körök exit pontját pace-mappinggel lehet meghatározni, amennyiben a pacelt QRS a VT QRS-ével egyező morfológiájú (2. ábra). A ritmuszavarok kialakulásában kulcsszerepet játszó isthmus régiók tehát pace-mappinggel feltérképezhetőek, jellemzőjük a VT-vel azonos QRS morfológia, és az exit ponthoz közelebb rövidebb, attól távolabb pedig hosszabb stimulus-QRS (S-QRS) távolság. Amennyiben ritmuszavar alatt végzünk entrainment-mappinget, akkor az előbbieken túl az ingerlés utáni első ciklushossznak egyeznie kell a VT ciklushosszával (2. ábra) (19-23).

Epicardiális eredetű VT ablációja. Az endocardialis katéter abláció sikertelenségének egyik lehetséges oka gyakran az epicardialis, vagy a katéter szá-

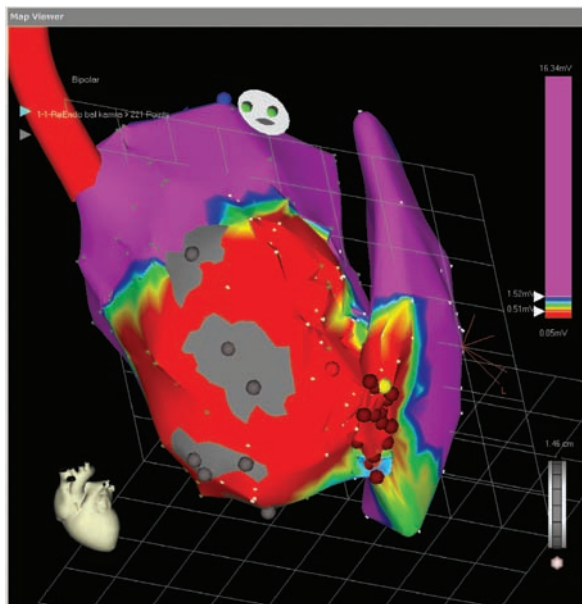
mára nehezen elérhető intramuralis reentry körök jelenléte. A *Sosa és munkatársai* (24) által kidolgozott percután ablációs módszert munkacsoportunk alkalmazta elsőként hazánkban VT ablációjára (3., 4. ábra). Amennyiben az endocardialis VT abláció sikertelen, illetve nem kapunk endocardialisan a spontán VT-vel azonos morfológiájú pace mappinget, az epicardialis abláció szóba jön, továbbá abban az esetben is, amennyiben az endocardialis ablációnak valamilyen kontraindikációja van (pl. kombinált mitrális és aorta műbillentyű implantáció utáni állapot) (24-26).

Összefoglalva elmondható, hogy az ajánlásoknak megfelelően a legtöbb életet veszélyeztető kamrai tachycardia esetén az ICD terápia a leghatékonyabb megoldás a hirtelen halál megelőzésében. A másik terápiás megoldás, a katéter abláció hatékonysága függ a VT etiológiájától, valamint a ritmuszavar helyétől. Az abláció magas hatékonyságú idiopathiás VT-k esetén. A heg alapú postinfarctusos VT-k ablációja nagy gyakorlatot igényel, amely hatékonyan képes csökkenteni az ICD sokkok számát, valamint megszüntetni a más-keppen nem uralható ún. incessant kamrai tachycar-



3. ábra

Katéterpozíció epicardiális abláció során, az elektróda az exit pontban van



4. ábra

Endocardialis és részleges epicardialis bipoláris feszültségtérkép az előbbi betegnél. A piros pontok a sikeres epicardiális abláció helyét jelölik, a lila rész a normál potenciálú terület, a piros az alacsony potenciálú terület, a szürke a definitív heg területe

diákat. A nagy centrumokban a beavatkozás mortalitása 0-3% között van, és jelentősebb komplikációk 7-11%-ban fordultak elő, saját centrumunk tapasztalatai az előbbieknél lényegesen kedvezőbbek.

A reentry körök elhelyezkedésének, az isthmus régió és exit pont azonosításának sinus ritmus alatti szubsztrát térképezésen alapuló módszerével a VT alatti térképezéssel kapcsolatos rizikó csökkenthető, és rendkívül ígéretes a többféle morfológiájú VT-k ablációja során. Mindazonáltal jelenleg az instabil VT ablációja csak az ICD implantáció utáni kiegészítő terápiás megoldás.

Irodalom

1. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al American College of Cardiology/American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society: ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Circulation* 2006; 114:e385-484.
2. Dixit S, Gerstenfeld EP, Callans DJ, et al: Electrocardiographic patterns of superior right ventricular outflow tract tachycardias: distinguishing septal and free-wall sites of origin. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14:1-7.
3. Vestal M, Wen MS, Yeh SJ, et al: Electrocardiographic predictors of failure and recurrence in patients with idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia and ectopy who underwent radiofrequency catheter ablation. *J Electrocardiol* 2003; 36:327-332.

4. Ouyang F, Fotuhi P, Ho SY, et al: Repetitive monomorphic ventricular tachycardia originating from the aortic sinus cusp: electrocardiographic characterization for guiding catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:500-508.
5. Hachiya H, Aonuma K, Yamauchi Y, et al: How to diagnose, locate, and ablate coronary cusp ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13:551-556.
6. Li YG, Gronefeld G, Israel C, et al: Bundle branch reentrant tachycardia in patients with apparent normal His-Purkinje conduction: the role of functional conduction impairment. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13:1233-1239.
7. Guo H, Hecker S, Levy S, et al: Ventricular tachycardia with QRS configuration similar to that in sinus rhythm and a myocardial origin: differential diagnosis with bundle branch reentry. *Europace* 2001; 3:115-123.
8. Merino JL, Peinado R, Fernandez-Lozano I, et al: Bundle-branch reentry and the postpacing interval after entrainment by right ventricular apex stimulation: a new approach to elucidate the mechanism of wide-QRS-complex tachycardia with atrioventricular dissociation. *Circulation* 2001; 103:1102-1108.
9. de Chillou C, Lacroix D, Klug D, et al: Isthmus characteristics of reentrant ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 726-731.
10. Soejima K, Stevenson WG, Maisel WH, et al: Electrically unexcitable scar mapping based on pacing threshold for identification of the reentry circuit isthmus: feasibility for guiding ventricular tachycardia ablation. *Circulation* 2002; 106:1678-1683.
11. Soejima K, Suzuki M, Maisel WH, et al: Catheter ablation in patients with multiple and unstable ventricular tachycardias after myocardial infarction: short ablation lines guided by reentry circuit isthmuses and sinus rhythm mapping. *Circulation* 2001; 104:664-669.
12. Delacretaz E, Stevenson WG: Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with coronary heart disease: part I: Mapping. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24:1261-1277.

13. Schilling RJ, Peters NS, Davies DW: Feasibility of a noncontact catheter for endocardial mapping of human ventricular tachycardia. *Circulation* 1999; 99:2543–2552.
14. Soejima K, Stevenson WG, Maisel WH, et al: The N + 1 difference: a new measure for entrainment mapping. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1386–1394.
15. Della Bella P, De Ponti R, Uriarte JA, et al: Catheter ablation and antiarrhythmic drugs for haemodynamically tolerated post-infarction ventricular tachycardia; long-term outcome in relation to acute electrophysiological findings. *Eur Heart J* 2002; 23:414–424.
16. Delacretaz E, Stevenson WG: Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with coronary heart disease. Part II: clinical aspects, limitations, and recent developments. *PACE* 2001; 24:1403–1411.
17. Kottkamp H, Wetzel U, Schirdewahn P, et al: Catheter ablation of ventricular tachycardia in remote myocardial infarction: substrate description guiding placement of individual linear lesions targeting noninducibility. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14:675–681.
18. Kautzner J, Cihak R, Peichl P, et al: Catheter ablation of ventricular tachycardia following myocardial infarction using three-dimensional electroanatomical mapping. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26:342–347.
19. Reddy VY, Wroblewski D, Houghtaling C, et al: Combined epicardial and endocardial electroanatomic mapping in a porcine model of healed myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107:3236–3242.
20. Furniss S, Anil-Kumar R, Bourke JP, et al: Radiofrequency ablation of haemodynamically unstable ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Heart* 2000; 84:648–652.
21. Brunckhorst CB, Delacretaz E, Soejima K, et al: Identification of the ventricular tachycardia isthmus after infarction by pace mapping. *Circulation* 2004; 110:652–659.
22. Strickberger SA, Knight BP, Michaud GF, et al: Mapping and ablation of ventricular tachycardia guided by virtual electrograms using a noncontact, computerized mapping system. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:414–421.
23. Della Bella P, Pappalardo A, Riva S, et al: Non-contact mapping to guide catheter ablation of intolerated ventricular tachycardia. *Eur Heart J* 2002; 23:742–752.
24. Sosa E, Scanavacca M, d'Avila A, et al: Nonsurgical transthoracic epicardial catheter ablation to treat recurrent ventricular tachycardia occurring late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1442–1449.
25. Soejima K, Stevenson WG, Sapp JL, et al: Endocardial and epicardial radiofrequency ablation of ventricular tachycardia associated with dilated cardiomyopathy: the importance of low-voltage scars. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1834–1842.
26. Brugada J, Berrueto A, Cuesta A, et al: Nonsurgical transthoracic epicardial radiofrequency ablation: an alternative in incessant ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2036–2043.
27. Merkely B, Lubiński A, Kiss O et al: Shortening the second phase duration of biphasic shocks: effects of class III antiarrhythmic drugs on defibrillation efficacy in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001 Jul; 12(7):824-7.
28. Merkely B, Zima E, Gellér LA et al: A new detection algorithm for implantable cardioverter defibrillator. *Biomed Tech (Berl)*. 2001 Sep; 46(9):226-9.
29. Szücs A, Keltai K, Zima E et al. Effects of implantable cardioverter defibrillator implantation and shock application on serum endothelin-1 and big-endothelin levels. *Clin Sci (Lond)*. 2002 Aug; 103 Suppl 48:233S-236S
30. Merkely B. Pacemaker és implantálható cardioverter-defibrillátor kezelés legújabb eredményei. *Orv Hetil* 2005; 146 (20 Suppl 2): 1088-1098.

Pacemakerkezelés: indikációk, eredmények, a betegellenőrzés módszerei

Pacemaker therapy: indications, results and methods of patients' follow up

ÖSSZEFOGLALÁS A dolgozat tömör összefoglalást nyújt a pacemaker kezelés fontosabb kérdéseiről. Az AV vezetési zavarokban, sinus csomóm betegségekben és a carotis sinus szindrómában ma is a pacemaker kezelés az egyedüli terápiás lehetőség. Részletes leírás mutatja be a beültethető pacemaker rendszer felépítését: az elektróda biztosítja az érzékelést és az ingerlést, míg a telep tartalmazza az energia-forrást és a bonyolult elektronikát. A különböző ingerlési módokat (pitvari, kamrai, pitvar-kamrai) EKG ábrák szemléltetik. A pacemaker kezeléssel foglalkozó legfontosabb nagy tanulmányok eredményei is ismertetésre kerülnek. A szerző foglalkozik az ellenőrzés jelentőségével és ismerteti a lehetséges szövődményeket is. A dolgozatot az orvosoknak és a pacemakeres betegeknek szóló néhány hasznos tanács zárja.

KULCSSZAVAK pacemakerkezelés, ingerlési módok, pacemakerkezelés szövődményei, pacemakerrendszer működése

SUMMARY The article gives a concise overview about the traditional indication of pacemaker treatment. The AV conduction disorders, sick sinus syndrome and carotid sinus syncope are the most important rhythm disturbances where pacemaker implantation is the only therapeutic possibility. There is a detailed description of the structure of the implantable pacemaker system: the pacing lead senses and paces the atria and/or the ventricles, while the pulse generator incorporates the sophisticated electrical circuits and the battery. There are ECG illustrations of various mode of pacing: atrial (AAI), ventricular (VVI), and atrio-ventricular (DDD) stimulation respectively. The paper presents the results of the most important publications concerning the achievement of pacemaker therapy. The author reviews the importance of the follow-up of pacemaker patients and that of the possible complications. Last but not least there are some practical advices for doctors and pacemaker patients.

KEY WORDS pacemaker treatment, mode of stimulation, pacemaker complications

Bóhm Ádám

Állami Egészségügyi
Központ,
Kardiológiai Osztály

LEVELEZÉSI CÍM:
Dr. Bóhm Ádám
1134-Budapest,
Róbert Károly krt. 44
e-mail:
abohm@freemail.hu

Bevezetés

Az első pacemakerbeültetés 1958-ban történt Svédországban. Ezt követően évekig epicardialis elektródával működő pacemakereket ültettek be, ami komoly műtéti terhelést jelentett a betegeknek. A fejlődés szempontjából nagy jelentőségű volt a transzvenás úton bevezethető elektródák bevezetése. A ma is használatos első transzvenás definitív pacemaker beültetése 1962-ben történt. Hazánkban az első beültetést *Sárközi és Lónyai* végezte 1962-ben.

Az elmúlt csaknem 50 évben a pacemakertechnológiai terén rendkívüli gyors fejlődésnek lehettünk tanúi. Ezzel párhuzamosan a beültetések száma az egész világon gyors tempóban emelkedett. Jelenleg Magyarországon a beültetések száma csaknem eléri az 5000-t (450/1 millió lakos). E betegek nagy száma is indokolja, hogy a kardiológusok, belgyógyászok és a családorvosok is járatosak legyenek a pacemakerkezelés kérdéseiben (indikáció, pacemakerműködés értékelése).

A beültetés indikációja tekintetében külön kell választani a hagyományos javallatokat – amikor bradycardia teszi szükségessé a beültetést – az elmúlt években egyre gyakrabban alkalmazott biventricularis pacemakerbeültetéstől. Ez utóbbi esetben a beültetés a szív-éltelenség kezelése céljából történik.

A bradycardiák kezelésében pacemakerbeültetés javasolt különféle vezetési zavarokban (AV-vezetési és intraventricularis vezetési zavarok), sinuscsomó-betegségben és carotis sinus szindrómában (1, 2, 3).

Az atrioventricularis (AV) vezetési zavarok lehetnek tünetmentesek, amennyiben azonban a kamrai frekvencia alacsony, súlyos tünetek léphetnek fel: syncope, praesyncope, cardialis dekompenzáció, különösen idősebb korban zavartság, csökkent terhelhetőség. Az alacsony kamrai ritmus egyik fő veszélye, hogy a bradycardia kamrai ectopiás tevékenységet (kamrai tachycardia, fibrilláció) indukálhat.

Az (AV) blokkok megítélésében két további szempontot kell figyelembe venni: a blokk helyét és a blokk fokát. A vezetési zavar lehet az AV-csomóban, a His-kötegtben (ritkán fordul elő) és a distalis vezetés rendszerben (infra-His vagy His–Purkinje-blokkok). Az AV-csomó-blokkok prognózisa általában jó, gyakran reverzibilisek, sokszor gyógyszerek okozzák (digitális, béta-blokkolók, verapamil). A His-kötegtől distalis felépő blokkok prognózisa kedvezőtlen, irreverzibilisek, rendszerint pacemakerbeültetést tesznek szükségessé. A felszíni EKG általában elegendő a blokk helyének megítélésben, csak ritkán szükséges e célból elektrofiziológiai vizsgálatot végezni. A blokk fokát illetően első-, másod- és harmadfokú AV-blokkot különböztünk el.

Elsőfokú AV-blokk: minden P-hullám átvezetődik, de a PR távolság megnyúlt, hosszabb, mint 0,20 s. Rendszerint tünetmentes, a blokk az AV-csomóban keletkezik.

A *másodfokú AV-bloknál* nem minden P-hullám vezetődik át a kamrára. Két típusát különböztük el:

- ▶ II/I. vagy Mobitz I. vagy Wenckebach-blokk és
- ▶ II/II. vagy Mobitz II. AV-blokk.

A II/I. típusú blokk helye – ha a QRS keskeny – az AV-csomóban van. Ha a QRS széles, a blokk lehet az AV csomóban, His-kötegtben vagy distalisán. EKG-jellegzetességek: a PR távolság fokozatosan nyúlik, majd egy P-hullám nem vezetődik át a kamrára, a blokkolt P-hullámot követő pauza rövidebb, mint két PP intervallum összege. Ez a folyamat periodikusan ismétlődik. A PR távolság megnyúlása az első és a második P-hullám között a legnagyobb, ezután a nyúlás mértéke rövidül, ebből adódik, hogy az R-hullámok egymáshoz közelebb kerülnek. Leggyakrabban 3:2, 4:3 blokkarány fordul elő. Az AV-csomó-blokkok egy része mutatja a típusos Wenckebach-periodicitást, atípusos esetben a blokkolt P-hullámot követő pauza utáni PR távolság rövidebb, mint a pauza előtti AV-vezetési idő. A II/I. AV-blokkok ritkán okoznak komoly tüneteket. Strukturális szívbetegség nélkül is előfordulnak (pl. fokozott vagotoniás egyéneknél alvás közben).

II/II. AV-blokk-nál egy P-hullám váratlanul nem vezetődik át a kamrára. A pauza előtti és utáni PR távolság egyforma, a pauza megfelel két RR (vagy PP) távolságnak. A blokk a distalis vezetőszerben lép fel, ritkán intra-His elhelyezkedésű. Legtöbbször szárblokk is kíséri. Gyakran vezet Adams–Stokes-rohamhoz, ezért rendszerint pacemakerbeültetést igényel.

Harmadfokú AV-blokk: egyetlen P-hullám sem vezetődik át a kamrára, a pitvarok és kamrák működése egymástól teljesen független. A blokk helye lehet az AV-csomóban, ilyenkor az EKG-n keskeny QRS-t látunk, a kamrai pótritus 30–50/min körül van. Ha blokk helye a His-kötegtől distalisán van, a QRS széles, a kamrai frekvencia 20–40/min.

Pacemakerbeültetés szükséges felnőttkori, szerzett AV-blokk-ban (I. osztályú ajánlás):

- ▶ teljes vagy magas fokú AV-blokk, függetlenül attól, hogy a blokk milyen anatómiai szinten helyezkedik el;
- ▶ ha a bradycardia tüneteket okoz;
- ▶ ha gyógyszeres kezelése tüneti bradycardiát okoz;
- ▶ ha tünetek nincsenek, de 3 s-ot meghaladó asystolia vagy 40/min alatti bradycardia észlelhető éber állapotban;
- ▶ His-kötegt-abláció után;
- ▶ szívműtét után kialakult teljes AV-blokk, ahol nem várható a blokk javulása.

II. fokú AV-blokk esetén pacemakerbeültetés javasolt, függetlenül a blokk helyétől, ha a bradycardia tüneteket okoz.

Tünetmentes AV-blokkban is szóba jön pacemakerbeültetés:

- ▶ ha a kamrai ritmus éber állapotban magasabb, mint 40/min, és egyidejűleg cardiomegalia vagy bal kamrai diszfunkció is fennáll;
- ▶ tünetmentes Mobitz II. blokk esetén.

Nem javasolt pacemakerbeültetés tünetmentes I. fokú AV-blokkban, tünetmentes II/I. fokú AV-blokkban, valamint ha az AV-blokk várhatóan megszűnik, illetve nem ismétlődik (pl. gyógyszer-intoxikáció, Lyme-betegség, tünetmentes alvási apnoe szindróma).

Krónikus bifascicularis blokk (jobbszár-blokk és bal anterior vagy posterior hemiblokk, vagy balszár-blokk) és trifascicularis blokkoknál (előzők bármelyikéhez még I. fokú AV-blokk is társul) a teljes AV-blokk kialakulása évi 2–5%. A vezetési zavar a társuló organikus szívbetegség jele, ez magyarázza a hirtelen szívhalál gyakori (10–20%) előfordulását.

Pacemakerbeültetés szükséges intraventricularis vezetési zavarokban (I. osztályú ajánlás): ha intermittálóan teljes AV-blokk vagy Mobitz II. típusú AV-blokk is jelentkezik.

Alternáló szárblokk (jobb-, illetve balszár-blokk figyelhető meg váltakozva) is beültetés javallatát képezi. Tünetmentes fascicularis blokk eseteiben pacemakerbeültetés nem szükséges.

Sinuscsozó-betegségekre jellemző eltérések: sinus bradycardia, sinusleállás, sinoatrialis blokk, paroxysmalis supraventricularis tachycardia társulása sinus bradycardiával vagy asystoliával (ez utóbbit, mint önálló entitást, tachycardia-bradycardia szindrómának is nevezzük). Az arrhythmia gyakran intermittálóan jelentkezik ezért sokszor nem könnyű a tünetek és a sinuscsozó-betegség közötti összefüggés bizonyítása (*1. táblázat*). Gyakran – különösen időseknél – a tünetek nem specifikusak, ami a diagnózist megnehezíti. Tachycardia-bradycardia szindrómában a gyakori par-

1. táblázat

Sinuscsomó-betegség tünetei	
Súlyos tünetek	Kevésbé specifikus tünetek
Syncope Praesyncope Szívelégtelenség	Palpitáció Gyengeség, fáradékonyság Csökkent terhelhetőség Memóriazavarok, demencia Nem pihentető alvás Chronotrop elégtelenség

oxysmusok jelentkezése a betegek életminőségét nagyban rontja. A diagnózis felállításában igen hasznos módszer a Holter-monitorozás. Sinuscsomó-betegségben szenvedők 20–60%-a chronotrop elégtelenségben szenved (4), azaz a frekvencia terheléskor nem éri el az életkornak megfelelő (220 – életkor) maximális frekvencia 80%-át. Számos gyógyszer deprimálja a sinuscsomó működését és az AV-vezetést is, ezek közül a fontosabbak: digitális, béta-blokkolók, verapamil, diltiazem, amiodarone. A gyakori pitvarfibrillációs paroxysmusok miatt fokozott a thromboemboliás veszély sinuscsomó-betegségben (5).

A pacemakerbeültetés a tüneteket kedvezően befolyásolja, de az élettartamot nem befolyásolja. Újabb vizsgálatok arra utalnak, hogy sinuscsomó-betegségben a pitvar ingerlése csökkenti a pitvarfibrilláció előfordulását (6), a thromboemboliás szövődmények gyakoriságát, a cardialis dekompenzáció előfordulását és a mortalitást is (7).

Pacemakerbeültetés javasolt sinuscsomó-betegségben: tüneteket okozó sinus bradycardia, sinusleállások; gyógyszer okozta iatrogen sinus bradycardia; tünetekkel járó chronotrop elégtelenség (I. osztályú ajánlás). Tünetmentes betegeknél pacemakerbeültetés nem javasolt.

A carotis sinus syncope mechanizmusa nem ismert, a carotisszállásban elhelyezkedő baroreceptorok túlérzékenysége szerepet játszik a tünetek kiváltásában. Idősebb korban, férfiakon előfordulása gyakoribb, gyakran társul coronariabetegséggel. A syncope hirtelen, legtöbbször prodromális tünetek nélkül lép fel, a betegek csupán felénél mutatható ki valamilyen provokáló tényező (szűk gallér, borotválkozás, fej elfordítása) (8). A baroreceptor reflexre adott kóros válasz ritmuszavar vagy vérnyomásesés lép fel. A cardioinhibitoros formában (60–80%) 3 s-ot meghaladó sinusleállás vagy AV-blokk okozza a syncopét. A ritka vasodepressor formában (5–10%), a syncopét 50 Hgmm-t meghaladó vérnyomásesés okozza. 20–40%-ban kevert formáról van szó. Ismeretlen eredetű syncope kivizsgálásakor carotis sinus masszázis elvégzése feltétlenül javasolt (9). Kórosnak tekintjük, ha a masszázusra 3 s-nál hosszabb asystolia vagy a frekvencia 50%-nál nagyobb csökkenése, illetve 50 Hgmm-t meghaladó systolés vérnyomásesés lép fel. A tünetekkel nem járó carotis-

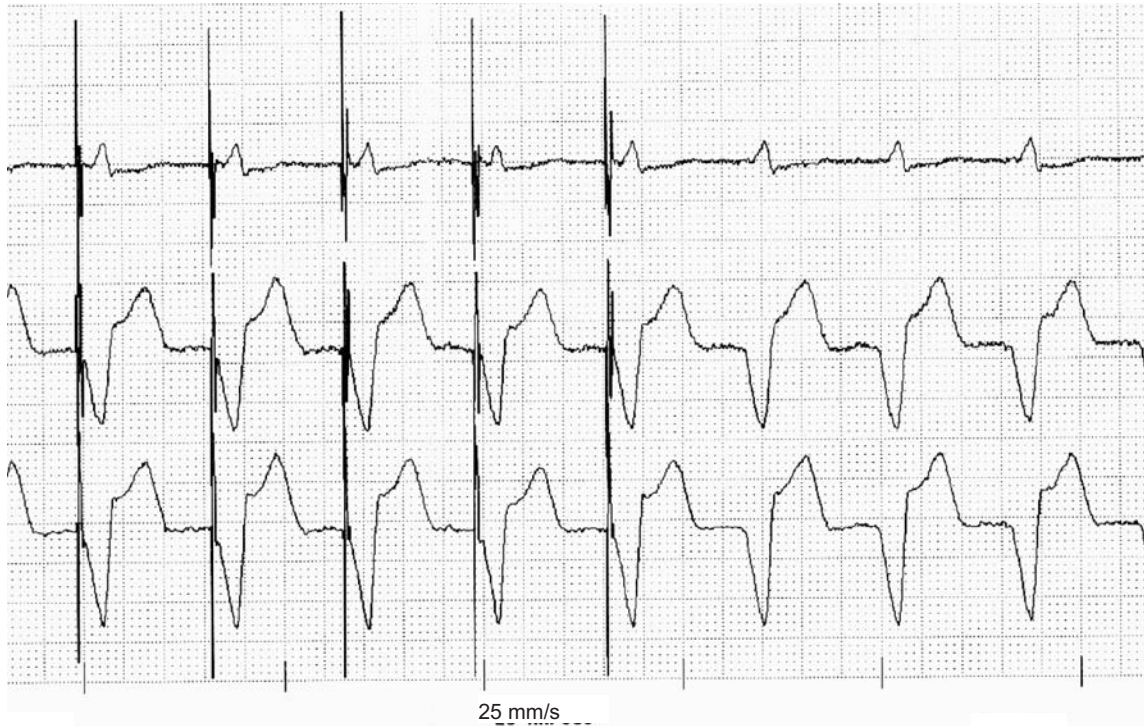
masszázsra adott kóros válasz – amit sokan carotis sinus hyperaesthesiaként különítenek el – gyakran fordul elő, különösen az idősebb korosztályban, coronariabetegeken és bizonyos gyógyszerek (digitális, béta-blokkolók, Ca-csatorna-blokkolók) szedése mellett. A carotis masszázis 1%-ben neurológiai szövődményt okozhat, ezért a carotisok felett hallható zörejt, 3 hónapon belüli stroke /TIA esetén a vizsgálat kerülendő.

A pacemaker működéssel kapcsolatos fontosabb alapfogalmak

Az **elektródák** a szívüregek elektromos ingerlésére és az elektromos tevékenység érzékelésére szolgálnak. Típusos helyzetük: jobb kamra csúcs a kamrai ingerléshez, jobb fülcse a pitvari ingerléshez. Az elektródákat a vena cephalicán vagy subclavián keresztül vezetjük a jobb szívfélbe. Az elmúlt években egyre inkább előtérbe kerültek egyéb ingerlési helyek, melyek kedvezőbb hemodinamikai vagy antiarrhythmias hatással bírnak (jobb kamrai, jobb pitvari septalis ingerlés). Az unipoláris elektródáknál az ingerlő áramkör egyik pólusa a pacemakertelep fémháza (anód), míg a másik pólus (katód) az elektróda vég. Bipoláris elektródák esetében a két pólus egymástól pár centiméter távolságban helyezkedik el. Az unipoláris ingerlésnél a pacemaker spike a felszíni EKG-n jól látható, jelentős nagyságú artefactum, míg bipoláris ingerlésnél a spike sokkal kisebb, sokszor nem vagy alig látható (1. ábra). A bipoláris elektródák fő előnye, hogy külső elektromos jeleket kevésbé érzékelnek.

A pacemakertelep a készülék energiaforrását (lítium-jodid) és a bonyolult elektronikai komponenseket tartalmazza, kívülről hermetikusan zárt titániumház borítja. A beültetés során a telepet az infraclavicularis régióban helyezük el. A ma használatos telepek súlya 30 g-nál kevesebb. Energiaforrásként ma kizárólag lítium-jodid elemet használnak, mely igen hosszú (7–10 év) működési időt biztosít. A pulzsgenerátor kimerüléskor a készülék frekvenciája csökken és az impulzus időtartama nő. A korszerű készülékeknél telemetriás úton leolvasható a telep állapota. A teljes kimerülést nem szabad megvárni, mivel ez pacemakerdependens betegnél súlyos következményekkel járhat.

Az ingerlés során a pacemaker igen rövid időtartamú (<1 ms) elektromos impulzust ad le. A hatásos ingerlés jele a pacemaker-spike-ot követő P-hullám, illetve QRS. Jobb kamrai csúcsi ingerléskor az EKG-n bal-szár-blokkot látunk kifejezett bal deviációval a frontális síkban: pozitív R-hullám az I., negatív a II-III. elvezetésben (1. ábra). A mellkasi elvezetésekben legtöbbször QS-minta látható, de nem kóros, ha a V5-6 elvezetésben R-hullám észlelhető (V1-ben mindig QS-komplexus van). A beültetés során fontos meghatározni az ingerlési küszöböt, ami azt a legkisebb energiamennyiséget jelenti, amely még képes ingerelni a pitvart vagy a kamrát.



1. ábra

Az első 5 stimulus unipolaris, ezt követően bipolaris. I-II-III. elvezetés: balszár-blokk minta

A megfelelő érzékelés elengedhetetlen a pacemaker hibátlan működéséhez. A pitvari csatorna a P-, a kamrai az R-hullámot érzékeli. Minél nagyobb a pacemaker érzékenysége, annál kisebb jelet képes érzékelní a rendszer. Mind a túlérzékelés (oversensing), mind az alulérzékelés (undersensing) hibás működéshez vezet. Bipoláris elektródáknál oversensing ritkán fordul elő. Az érzékenység neminvazív úton történő beállításával ezek a hibák sok esetben kiküszöbölhetők.

Ha az EKG-n nem látunk pacemakerműködést, a telep fölé helyezett mágnessel az ingerlési tevékenységről is meggyőződhetünk. A pacemaker fix ingerlési módra kapcsol át, azaz a pacemaker nem érzékel, csak impulzusokat ad le. Együregű készülékeknél rendszerint a programozott frekvenciánál gyorsabb tevékenységet látunk. Kétüregű készülékeknél mindig két spikeot látunk az EKG-n. Ha a frekvencia kevesebb, mint a gyárilag megadott mágnes módnak megfelelő érték, akkor ez kezdődő kimerülésre utal.

A ma használatos korszerű készülékekben számos paraméter neminvazív úton változtatható egy gyártóspecifikus programozó segítségével. A programozás révén a készülék élettartama jelentősen megnyújtható, működése optimalizálható, és számos mellékhatás is kiküszöbölhető. Fontosabb programozható paraméterek: frekvencia, impulzus amplitúdó/időtartam, érzékenység, refrakter szak, hysteresis. A kétüregű készülékekben fentiekén kívül programozható még az átvezetési idő, alapfrekvencia, maximális pitvari követési

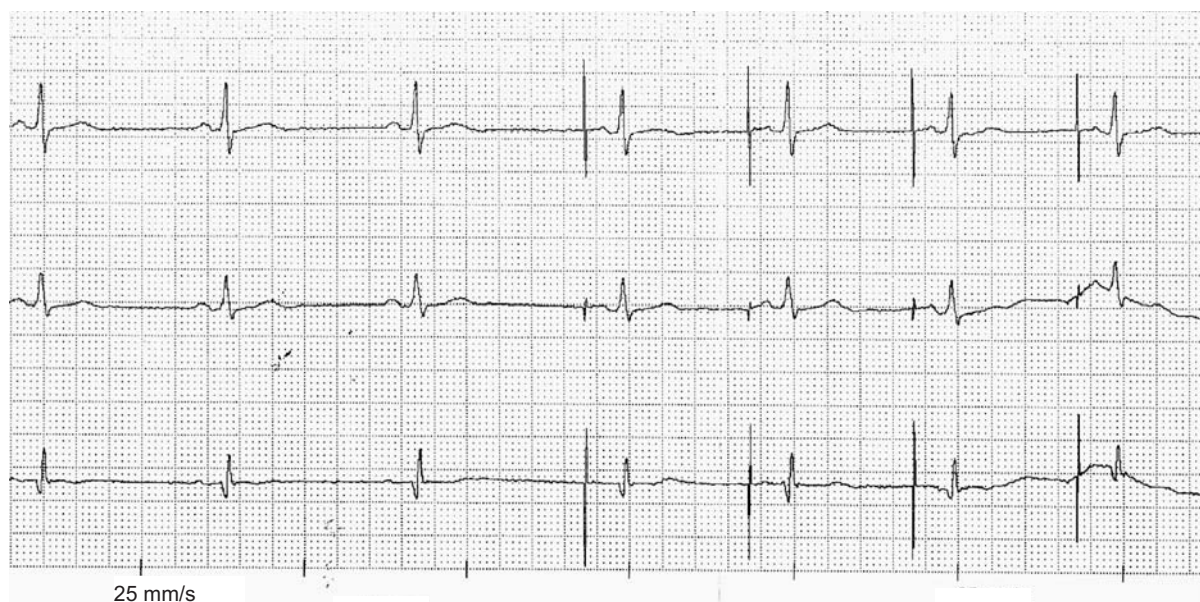
frekvencia, a készülék válasza a maximálisan követhető frekvenciát meghaladó pitvari ritmus esetén, különböző refrakter szakok.

A **telemetria** kétirányú adatátvitelt jelent a programozó és a telep között. A programozóval neminvazív úton változtathatjuk a beállított paramétereket, továbbá pedig lekérdezhethetjük a telepben elraktározott adatokat, illetve közvetlenül lemérhetünk számos paramétert. A telemetria révén nyerhető információk: adminisztratív adatok (pacemakertelep azonosítása, beteg adatai); programozott paraméterek (mód, frekvencia, refrakter szakok, hysteresis, pulzus amplitúdó/időtartam); mért paraméterek (aktuális frekvencia, pulzusamplitúdó, pulzusenergia, elektróda ellenállása, telep belső ellenállása, telep által leadott áramerősség); tárolt adatok (Holter-funkció, ritmus histogram); intracavitális elektogram; ingerlést és érzékelést jelölő szimbólumok (marker signal), melyek az EKG elemzését segítik.

A hysteresis azt jelenti, hogy az érzékelt ütés és a következő spike közötti távolság hosszabb, mint két ingerelt ütés közötti távolság (2. ábra). A hysteresis mértéke is programozható funkció. A sinustevékenység lehetőség szerinti fenntartására szolgál.

A pacemaker működése

A különféle ingerlési módok leírására egy 5-betűs kódrendszer használatos (2. táblázat), a mindennapi



2. ábra

Pitvari ingerlés és hysteresis. Sinus alapfrekvencia csökkenésekor pitvari ingerlés lép be. A P-hullám és az első pacemaker-spike közötti távolság 1200 ms, míg két spike közötti távolság 1000 ms

gyakorlatban azonban elegendő egy 3-betűs jelölés. Ha rate responsive készülékről van szó, ezt a 4. helyen levő R betűvel jelöljük.

VVI-ingerlés (1. ábra): a készülék a kamrát ingerli, kamrai érzékelt eseménykor nem ad le impulzust [gátolt (inhibited) mód]. Előnye, hogy egy elektródát kell beültetni, az EKG elemzése egyszerű, lényegesen olcsóbb, mint a kétüregű készülék. Hátránya, hogy nem biztosítja a pitvar-kamrai synchroniát. Bradyarrhythmia absolutában és pitvari paralysisben javasolt ennek a típusnak az alkalmazása. Ha nincs retrograd vezetés, carotis sinus szindrómában is alkalmazható. Az EKG-n egy, kamrai stimulust látunk. Ha a saját tevékenység gyorsabb, mint a pacemaker frekvenciája, akkor spike nem látható, mivel a készülék csak érzékel.

AAI-ingerlés (2. ábra). A készülék a pitvart ingerli, pitvari érzékelt eseménykor nem ad le impulzust. Sinuscsomó-betegségben javasolt, ahol jó az AV-vezetés. Előnye, hogy fiziológiás ingerlést biztosít, az AV-

synchronia megtartott, ugyanakkor olcsóbb, mint a kétüregű típus.

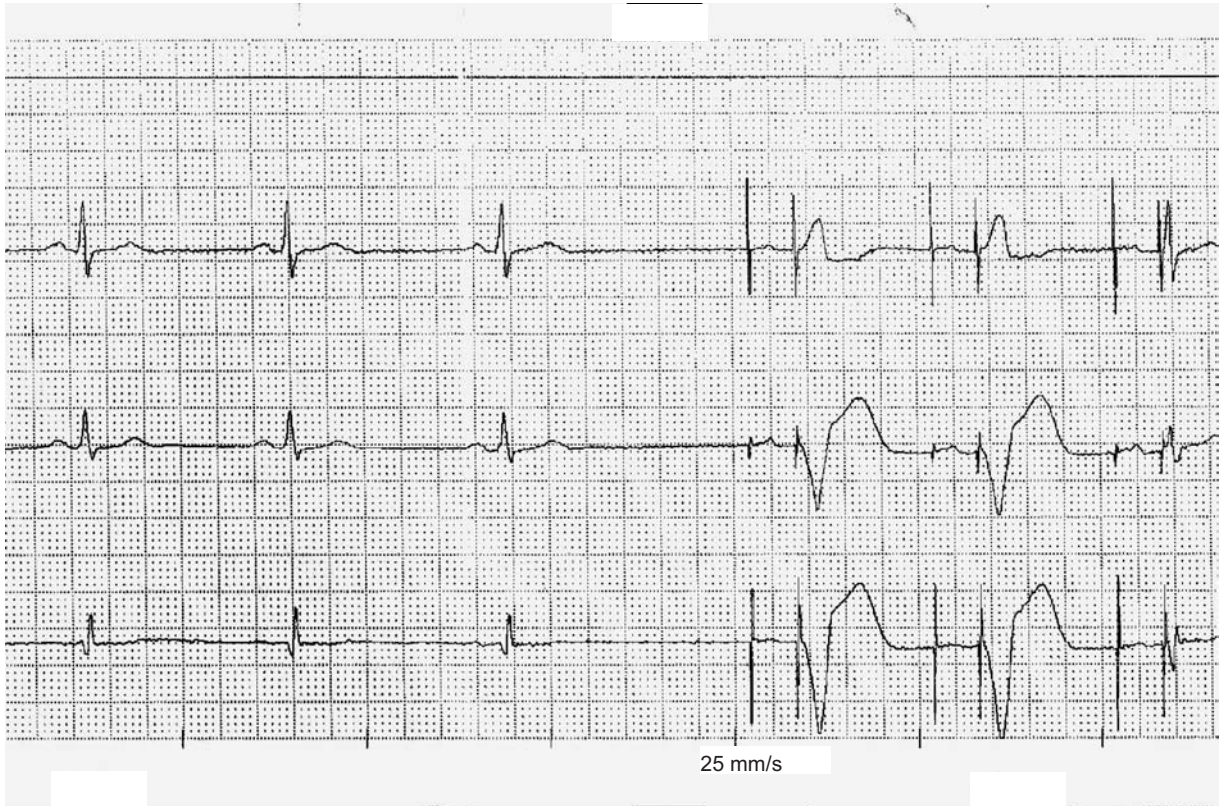
Ritkán alkalmazott, nem megfelelően kihasznált ingerlési mód. Az EKG-n 1 spike látható, melyet P-hullám követ. Érzékelést vagy ingerlést követően a készülék refrakter állapotban van. A refrakterszakot úgy célszerű beállítani (> 400 ms), hogy az átvezetett QRS-t a pacemaker ne érzékelje.

DDD-ingerlés (3. ábra). Ingerli és érzékeli a pitvart és a kamrát, átvezetés hiányában biztosítja az AV-vezetést. Bradyarrhythmia absoluta kivételében minden kórképben használható ingerlési mód. Fő előnye a megtartott AV-synchronia. Hátránya, hogy két elektródát kell bevezetni, ami valamivel hosszabb műtéti időt és több szövödményt jelent. Az EKG elemzése nehéz, néha igen bonyolult. Ezt megkönnyítendő a modern készülékekben számos diagnosztikus lehetőség van (marker channel, IEGM), mely az EKG értékelését megkönnyíti. DDD-ingerlésnél az EKG-n négyféle elrendeződés figyelhető meg (4. ábra):

2. táblázat

Pacemakerműködés ötbetűs kódrendszere

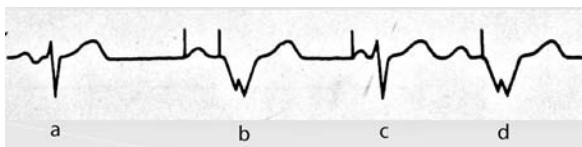
I	II	III	IV	V
Ingerelt szívüreg	Érzékelt szívüreg	Érzékelésre adott válasz	Frekvenciaadaptáció	Multisite ingerlés
A=pitvar V=kamra D=dual(A+V)	A=pitvar V=kamra D=dual(A+V)	I=inhibited T=trigger D=dual(I+T)	O=nincs R= rate responsive	O=nincs A=pitvar V=kamra D=dual(A+V)



3. ábra

DDD ingerlés és hysteresis

- a) sinusritmus, natív átvezetéssel, spike nem látható; a sinusfrekvencia magasabb a programozott frekvenciánál, a natív AV-ide hosszabb a programozott AV-késleltetésnél;
- b) pitvar-kamrai ingerlés, 2 spike látható, sinusfrekvencia alacsonyabb a pacemaker programozott frekvenciánál, a natív AV-ide hosszabb a programozott AV-késleltetésnél;
- c) pitvari ingerlés natív átvezetéssel, 1 (pitvari) spike látható, sinusfrekvencia alacsonyabb a pacemaker programozott frekvenciájánál, natív AV-ide rövidebb a programozott AV-késleltetésnél (sinus bradycardiában látjuk ezt az ingerlési módot);
- d) sinusritmus, pacemakerközvetített átvezetés, 1 (kamrai) spike látható; sinusfrekvencia gyorsabb mint a programozott frekvencia, natív AV-ide rövidebb a programozott AV-késleltetésnél (AV-blokkra jellemző kép).



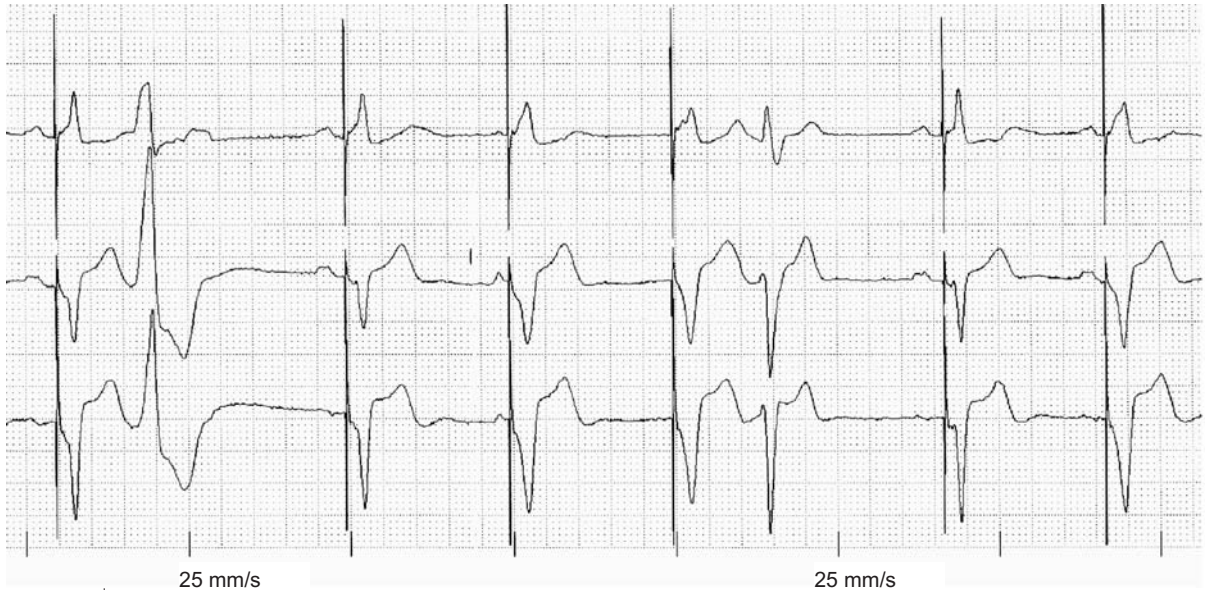
4. ábra

DDD ingerléskor lehetséges ingerlési módok

DDD pacemaker beültetése javasolt AV-blokkban, és carotis sinus syncopében.

VDD-ingerlés (5. ábra). Működése hasonló a DDD-ingerléshez, kivéve, hogy nincs pitvari ingerlés. Nagy előnye, hogy csak egy elektródát kell bevezetni, ami rövidebb műtéti idővel és kevesebb szövőd-ménnyel jár. Az elektróda pitvari szakaszán „lebegő” két fémgyűrű révén érzékeli a pitvari tevékenységet, de nem tudja ingerelni a pitvart. Amennyiben pitvari eseményt nem érzékel a készülék, a beállított minimális frekvenciával kamrai ingerlés van csupán. Ez a típus csak AV-blokkban használható, ha a sinustevékenység is megfelelő. Az EKG-n természetesen csak egy kamrai spike látható.

Rate Responsive ingerlés. Ezek a készülékek képesek a fizikai terhelés során fellépő változásokat érzékelni, és ennek függvényében az ingerlési frekvenciát emelni (10). Számos szenzorral történtek próbálkozások, legjobban az aktivitást érzékelő készülékek váltak be. A telepbe beépített piezoelektromos kristály képes érzékelni a mozgáskor keletkező alacsony frekvenciájú izomhangokat vagy a modernebb típusokban a testmozgással járó gyorsulást (akcelerométer). Bár az aktivitást érzékelő pacemakerek egy nemfiziológiás paramétert érzékelnek, előnyös tulajdonságaik révén a leg-



5. ábra

VDD-ingerlés. Pitvari érzékelés után kamrai ingerlés. Ha nincs P-hullám (4. spike előtt) a pacemaker a kamrát ingerli

elterjedtebbek. Jóval ritkábban használatosak a légzési perctérfogatot érzékelő és a QT-távolságot érzékelő szenzorok.

A következő paraméterek programozásával állíthatjuk be a megfelelő frekvenciaválaszt:

- ▶ küszöb: az a minimális aktivitási szint, amelynél a szenzor működésbe lép;
- ▶ minimális és maximális frekvencia;
- ▶ frekvenciaemelkedés meredeksége (slope) a minimális és maximális frekvencia határok között, a frekvencia csökkenés lejtője a terhelés befejezése után.

A frekvenciaválasz beállítása lehet egyedi, de sok készülékben automatikus beállításra is lehetőség van.

Együregű rate responsive pacemaker (VVIR) javasolt bradyarrhythmia abszolútában. Sinus bradycardiában, jó AV-vezetés mellett pitvari rate responsive (AAIR) pacemaker javasolt. Sinuscsomó-betegségben, ha az AV-vezetés is károsodott (binodális betegség) DDDR típus szükséges.

A különböző ingerlési módok összehasonlítását a 3. táblázat mutatja.

3. táblázat

A különböző ingerlési módok összehasonlítása

	VVI	VVIR	AAI	AAIR	DDD	DDDR
Egyszerűség	+++	+++	++	++	+	-
AV synchronia	-	-	+	+	+	+
Pacemaker szindróma lehetősége	+	+	-	-	-	-
Normál balkamra-aktiváció	-	-	+	+	- ¹	- ¹
ELT lehetősége	-	-	-	-	+	+
SVT átvitele a kamrára	-	-	-	-	+	+
AV-blokkban ellenjavallt	-	-	+	+	-	-
Frekvencia-emelkedés pitvari chronotrop elégtelenségben	-	+	-	+	-	+
Költségek	-	+	-	+	++	+++

¹ Ép AV vezetés és hosszú AVI esetén a kamrai aktiváció normalis
Rövidítések: ELT: endless loop tachycardia, SVT: supraventricularis tachycardia

A pacemakerkezelés eredményei

A megfelelő pacemaker kiválasztásakor a következő tényezőket kell figyelembe venni:

- ▶ a beültetést igénylő ritmuszavar;
- ▶ a beteg általános állapota;
- ▶ társuló betegségek;
- ▶ terhelési kapacitás;
- ▶ terhelésre adott chronotrop válasz;
- ▶ az ingerlési mód hatása a morbiditásra és mortalitásra.

Számos tanulmány vizsgálta a különböző ingerlési mód hatását a morbiditásra és mortalitásra. Bár a retrospektív tanulmányok bizonyító ereje kisebb, nem szabad figyelmen kívül hagyni a korábbi retrospektív vizsgálatok nagyon hasonló eredményeit, amelyek alacsonyabb mortalitást és kevesebb pitvarfibrillációs eseményt mutattak az AAI/DDD csoportban a VVI-csoporttal szemben (11, 12).

Az első prospektív, randomizált vizsgálat, mely az ingerlési mód és a túlélés összefüggését vizsgálta egy dán tanulmány volt (13). Sinuscsomó-betegségben szenvedő betegeket vizsgáltak (n=225), akiket randomizált AAI- vagy VVI-ingerlésre soroltak be. A 3,3 éves utánkövetéskor csak a thromboemboliás események szignifikánsan alacsonyabb előfordulását észlelték az AAI-csoportban, az 5 éves követéskor viszont szignifikánsan alacsonyabb volt a mortalitás, a pitvarfibrilláció, a stroke és a szívelégtelenség előfordulása is. A vizsgálatot több bíráló is érte, elsősorban a kis esetszám miatt.

A PASE (Pacemaker Selection in Elderly) tanulmányban (14) 407 beteget randomizáltak DDDR vagy VVIR üzemmódba (minden beteg DDDR készüléket kapott), az életminőség vizsgálata volt az elsődleges végpont. E tekintetben nem volt különbség a kétféle üzemmód között, a sinuscsomó-betegségben szenvedőknél valamivel előnyösebbnek mutatkozott a DDD-ingerlés. Megjegyzendő viszont, hogy a VVIR-csoportban igen magas (26%) volt a pacemaker-szindróma előfordulása, ami a pacemaker átprogramozását tett szükségessé.

A CTOPP (Canadian Trial of Physiological Pacing) (15) nagy mintaszámú (n=2568) prospektív, randomizált tanulmány, melybe AV-blokkos és sinus csomó diszfunkciós betegeket soroltak be VVI- vs. DDD- vagy AAI-ingerlésre. Az elsődleges végpont tekintetében (cardiovascularis mortalitás vagy stroke) nem volt különbség a két csoport között, ritkább volt a pitvarfibrilláció a DDD/AAI csoportban, a fiziológiás (DDD/AAI) ingerlés a pacemakerdependens betegeknél volt kedvezőbb.

A MOST (MOde Selection Trial) (16) vizsgálat csak sinuscsomó-diszfunkciós betegeket (n=2010) vizsgált, a betegeket VVIR-, illetve DDDR-csoportba randomizálták. A két csoport között nem volt külön-

ség az elsődleges végpontban (összmortalitás és stroke). A DDD-csoportban szignifikánsan csökkent a pitvarfibrilláció incidenciája, valamivel jobbnak bizonyult az életminőség, mint a VVIR-csoportban.

Az UKPACE (United Kingdom Pacing and Cardiovascular Events) vizsgálatban AV-blokkos betegeket (n=2000) randomizáltak DDD (50%), VVI (25%) és VVIR (25%) ingerlésre. Az 1977-ben elindított vizsgálatban (17) nem találtak különbséget az összmortalitásban, ami az elsődleges végpont volt, és nem volt különbség a másodlagos végpontot illetően sem (cardiovascularis halálozás, pitvarfibrilláció, szívelégtelenség miatti hospitalizáció).

Ellenőrzés, követés (18)

A rendszeres ellenőrzés célja a szövődmények korai észlelése, a pacemakertelep élettartamának maximalizálása, a telep kimerülésének időbeli észlelése és a pacemaker optimális beállítása. A beültetés után 4-8 héttel, ezután pedig 3-6 havonta javasolják legtöbb centrumban a betegek ellenőrzését. Különösen fontos a telep környékének megtekintése, mivel a *lokális szövődmények* korai észlelése igen fontos a további súlyos komplikációk (decubitus, infekció) megelőzése céljából.

A beültetés során ritkán *pneumothorax* alakul ki. A korszerű elektródák használata mellett igen ritka a jobb kamra perforációja. Ha az EKG-n a korábbi balszár-blokk megváltozik és jobbszár-blokk látható, felmerül a *perforáció* gyanúja. Az elektróda helyzetének tisztázásában a radiológiai vizsgálat és echokardiográfia segít. A posztoperatív szakban telep környéki *haematoma* kialakulhat, ez ismételt feltárást igényel.

Elektródákkal kapcsolatos szövődmények: elektróda kimozdulása a leggyakoribb perioperatív szövődmény, (2% alatt a kamrai, 5% alatt pitvari elektródák esetén). Az elektróda törése és a szigetelés sérülése késői szövődmények számítanak. Teljes törés esetén nincs sem ingerlés, sem érzékelés, részleges töréskor ezek a jelenségek intermittálóan jelentkezhetnek. A szigetelés sérülése érzékelési és/vagy ingerlési hibát, gyakran izomrángást okoz.

Teleppel kapcsolatos szövődmények: bőrerósió, decubitus elsősorban idősebb, sovány, rossz turgorú betegeken fordul elő. Fenyegető decubitus esetén, mikor a bőr integritása még nem sérült, a telep sürgős át-helyezése szükséges. Decubitus esetén a rendszer fertőzöttnek tekinthető, ezért célszerű a telepet és az elektródát is (ha lehetséges) eltávolítani, és az ellenoldalról új pacemakert beültetni. Hasonló eljárás javasolt, ha a generátor zseb suppurációjára lép fel.

A pacemakerrendszer fertőződése érintheti a telepet és az elektródát vagy mindkettőt. Gyakorisága 1-2% körül van. A legsúlyosabb, életet veszélyeztető szövődmény, ha *pacemaker-endocarditis* alakul ki. Diagnózisában döntő a haemocultura és a transoesophagealis echokardiográfia során kimutatható elektródavegetá-

ció. Leggyakoribb kórokozók korai infekcióban a *Staphylococcus aureus*, késői infekcióban a *Staphylococcus epidermidis*. Végleges gyógyulást csak a telep és az elektróda teljes eltávolítása eredményez (19). Az elektródák eltávolításához nyitott szívűműtét szükséges, de ma már katéterterápiás módszerekkel is lehetséges az elektródák eltávolítása.

Izomrángás jelentkezhethet a telep környékén (pectoralis izomzatban). A jelenség az ingerlési áramerősség csökkentésével legtöbbször megszüntethető. Előfordulhat a rekeszizom rángása is. Ha az ingerlési paraméterek csökkentésével nem szüntethető meg, az elektróda ismételt pozicionálása vagy új elektróda bevezetése szükséges.

A rutin EKG-vizsgálat során is lehetőség van különféle *pacemakerhibák*, illetve működési rendellenességek kimutatására. *Ingerlési hibáról* beszélünk, ha a pacemaker spike-ot nem követi depolarizáció (exit blokk). Következő okai lehetnek: telep kimerülés, komponens hiba, elektróda kimozdulás, elektródatörés, szigetelés sérülése, az ingerlési küszöb emelkedése (hyperkalaemia, acidosis). Az érzékelési hiba egyik fajtája az undersensing, a pacemaker nem érzékeli a pitvari vagy kamrai elektromos aktivitást. Az EKG-n fix ritmusú pacemaker működést látunk, ha az ingerlés a refrakter szakra esik, hatástalan spike látható, a refrakter szakon kívül kiváltott potenciál figyelhető meg. Pitvari érzékelési hiba gyakrabban fordul elő. Gyakoribb kiváltó okok: alacsony amplitúdójú intracardialis jel (elektródakörnyéki késői hegesedés, vagy ischaemia), nem megfelelő elektródapozíció, elektródakimozdulás, szigetelési hiba. Az érzékenységet programozásával az esetek egy részében kiküszöbölhető, de sor kerülhet az elektróda igazítására is. Az érzékelési hibák másik csoportja a túlérzékelés (oversensing), a pacemaker a kamrai, illetve pitvari elektromos aktivitáson kívül egyéb elektromos jeleket is érzékel, mely megváltoztatja a készülék működését. Az EKG-n a ciklusidő megnyúlását vagy az ingerlés elmaradását észleljük. Bipoláris készülékeknél lényegesen ritkábban észleljük. Kamrai oversensing gyakoribb okai: T-hullám-érzékelés, pitvari stimulus érzékelése (cross-talk), fals jelek érzékelése az elektróda szigetelési hibájánál, pectoralis izomzat működésekor keletkező izompotenciálok érzékelése. Pitvari oversensing gyakoribb okai: R-hullám érzékelése, izompotenciálok, fals szignál. Számos, a szervezeten kívüli elektromos forrás is okozhat túlérzékelést, ezt a jelenséget elektromagnetikus interferenciának nevezzük (EMI). Leggyakoribb EMI-források: elektrocauter, diathermia, lithotripsia, elektrosokk-kezelés, elektromos cardioversio, illetve defibrilláció, MRI. Kórházon kívüli EMI források: ívhegesztés, fémdetektorok, mobil telefonon, transcutan idegstimulátor.

A pacemakeres betegek a beültetés után az életkoruknak megfelelő életmód vezetésére alkalmasak. Gépkocsit vezethetnek; mobil telefont használhatnak, de a

gyártó cégek azt javasolják, hogy a telefon a pacemaker teleptől 30 cm távolságra legyen. A különböző ellenőrző készülékek (fémdetektorok) rendszerint nem okoznak működési zavart, általában javasolt, hogy a betegek gyorsan haladjanak át az ellenőrző kapun.

Fokozott elővigyázatosságra elsősorban kórházi környezetben van szükség. E szempontból fontos tudni, hogy milyen fokú pacemakerdependencia áll fenn, mivel a különböző interakciók fő veszélye, hogy a pacemaker működését leállítják, ami dependens betegnél asystoliát okozhat. A gyártó cégek nem javasolják pacemakeres betegeknél MR-vizsgálat elvégzését. Extracorporealis lithotripsyánál célszerű a pacemakert ideiglenesen fix üzemmódba (VOO/DOO) átállítani. Terápiás besugárzás károsíthatja a telep elektronikáját, ezért a telep környékének megfelelő árnyékolása szükséges. Műtéti beavatkozás során a sebészi diathermia okozhat működési zavart. Mindenképp ajánlott a diathermia rövid ideig (pár másodperc) használata. Pacemakerdependens betegnél itt is ajánlott a pacemaker átprogramozása fix módba. Külső cardioversio/defibrilláció végezhető pacemakeres betegnél, a lapátok anteroposterior elhelyezése csökkenti a komplikációk lehetőségét, továbbá fontos, hogy a lapátok legalább 15 cm-re legyenek a pacemakerteleptől. Cardioversio során nem szabad a pacemakert fix módba állítani, mivel hibás szinkronizáció következtében kamra-fibrilláció léphet fel. Az egyre terjedő rádiófrekvenciás katéterabláció okozhat működési zavart, a beavatkozásnál programozó mindig legyen kéznél. Fontos alapszabály, hogy e beavatkozásokat követően a pacemaker működését ellenőrizni kell.

Irodalom

1. Csanády Z, Merkely B. Pacemaker és implantálható cardioverter- defibrillátor kezelés. Kardiológiai Útmutató. 2006/II. M edition Kiadó, Budapest 2006. pp. 85-105.
2. Gregoratos G, Abarams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, Kerber RE, Naccarelli GV, Schoenfeld MH, Silka MJ, Winters SW (Committee Members), Gibbons RJ, Antmann EM, Alpert JS, Gregoratos G, Hiratzka LF, Faxon DP, Jacobs AK, Fuster V, Smith S (Task Force Members). ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices – Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 40, 1703, 2002.
3. Vardas PE, Aurichio A, Blanc J-J, Daubert J-C, Drexler H, Ector H, Gaporini M, Linde C, Morgado BF, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluzka M. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur H J* 2007; 28: 2256-2295.
4. Gwinn N, Lemen R, Kratz J, White JK, Zile MR, Gillette P. Chronotrop incompetence: A common and progressive finding in pacemaker patients. *Am Heart J* 123: 1216, 1992.
5. Sutton R, Kenny RA. The natural history of sick sinus syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 9, 1110 1986.
6. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. Mode-Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction. Ventricular pacing or dual chamber pacing for sinus node-dysfunction. *N Eng J Med* 2002; 346: 1854-1862.

7. Andersen HR, Thuesen I, Bagger JP, Vesterlundt T, Thomsen PEB. Prospective randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick sinus syndrome. *Lancet* 344: 1523, 1994.
8. Sheldon RS, Jaeger FJ. Carotid Sinus Hypersensitivity and Neurally Mediated Syncope. In: Ellenbogen KA, Kay GN, Wilkoff BL (Eds). *Clinical Cardiac Pacing and Defibrillation*. 2nd Ed. W. B Saunders, Philadelphia, 2000; pp. 455-478.
9. Lőrincz I, Rudas L. A syncope diagnosztikája és terápiája. *Kardiológiai Útmutató 2006/II. Medition Kiadó, Budapest 2006 pp. 65-847.*
10. Leung SL, Lau CP, Camm AJ. An Overview of Sensors: Ideal Characteristic, Sensor Combination, and Automaticity. In: Ellenbogen KA, Kay GN, Wilkoff BL (Eds). *Clinical Cardiac Pacing and Defibrillation*. 2nd Ed. W. B Saunders, Philadelphia, 2000; pp. 219-248.
11. Santini M, Alexidou G, Ansalone G, et al. Relation of prognosis in sick sinus syndrome to age, conduction defects, and modes of permanent cardiac pacing. *Am J Cardiol* 65: 729, 1990.
12. Sgrabossa EB, Pinski SL, Maloney JD. The role of pacing modality in determining long-term survival in the sick sinus syndrome. *Ann Intern Med* 119: 359, 1993.
13. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, Thuesen L, Mortensen PT, Vesterlundt T, Pedersen AK. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick sinus syndrome. *Lancet* 350: 1210, 1997.
14. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, Ellenbogen KA, Sgrabossa EB, Huang SKS, Marinchak RA, Estes NAM, Mitchell GF, Lieberman EH, Manqione CM, Goldman L. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. *Pacemaker Selection in Elderly Investigators*. *N Eng J Med* 338: 1097, 1998.
15. Conolly SJ, Kerr CR, Gent M, Roberts RS, Yusuf S, Gillis S, Sami MH, Talajic M, Tang AS, Klein GJ, Lau C, Newman DM. Canadian Trial of Physiological Pacing Investigators: Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death to cardiovascular causes. *N Eng J Med* 342: 1385, 2000.
16. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. Mode-Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction. Ventricular pacing or dual chamber pacing for sinus node-dysfunction. *N Eng J Med* 2002; 346: 1854-1862.
17. Toff WD, Camm AJ, Skehan JD. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *N Engl J Med* 2005; 353: 202-204.
18. Merkely B. Pacemaker és implantálható cardioverter defibrillátor terápia. *Medicina Könykiadó Zrt, Budapest 20007. pp. 145-149.*
19. Bóhm A, Bányai F, Préda I, Zámolyi K. The treatment of late septicemia of pacemaker patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 1105-1111.

A szívelégtelenség pacemakerkezelése – reszinkronizációs terápia

Pacemaker therapy of heart failure – cardiac resynchronization therapy

ÖSSZEFOGLALÁS A reszinkronizációs terápia az intraventricularis vezetési zavarral bíró súlyos szívelégtelen betegek széles körben alkalmazott kezelési módja, melynek hatékonyságát számos klinikai vizsgálat eredménye támasztja alá. A kezelés mind a szubjektív, mind az objektív klinikai paramétereket szignifikánsan javítja. Az implantáció indikációi a súlyos szívelégtelenség (NYHA III-IV.) optimális gyógyszeres kezelés mellett, megnyúlt QRS időtartam (≥ 120 ms), echokardiográfias paraméterek (bal kamrai ejekciós frakció legfeljebb 35%). Új módszerek bevezetése (szöveti Doppler-echokardiográfia, CT, MRI, elektroanatómiai térképezés) segíthetnek a potenciálisan reszponder betegek kiválasztásában. Neminvazív és invazív módszerek segítségével a kezelés individuális beállítása elvégezhető, a hatékonyság reszponder betegeknél is fokozható. Jelenleg a beültetések száma elmarad a szükségestől, ezért törekedni kell az implantációk számának növelésére.

KULCSSZAVAK szívelégtelenség, reszinkronizációs terápia, biventricularis pacemaker

SUMMARY Cardiac resynchronization therapy is the therapy of choice in patients with severe congestive heart failure and intraventricular conduction disorder. The efficacy has been proven in several clinical studies. The therapy improves both objective and subjective clinical parameters significantly. Conventionally the therapy is indicated in severe drug refractory heart failure (NYHA III-IV) with optimal drug treatment, increased QRS duration (≥ 120 ms), echocardiographic parameters (left ventricular ejection fraction at most 35%). Implementation of new methods (tissue Doppler echocardiography, CT, MRI, electroanatomical mapping) can help to select potentially responding patients. Individual optimization of therapy can be performed with non-invasive and invasive methods, the efficacy can be improved even in responding patients. As the number of implantations has not reached the demand yet, it is necessary to improve the number of procedures performed.

KEY WORDS heart failure, resynchronization therapy, biventricular pacemaker

Merkely Béla

Semmelweis Egyetem,
Kardiológiai Központ

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Merkely Béla
1122-Budapest,
Városmajor u. 68.
e-mail:

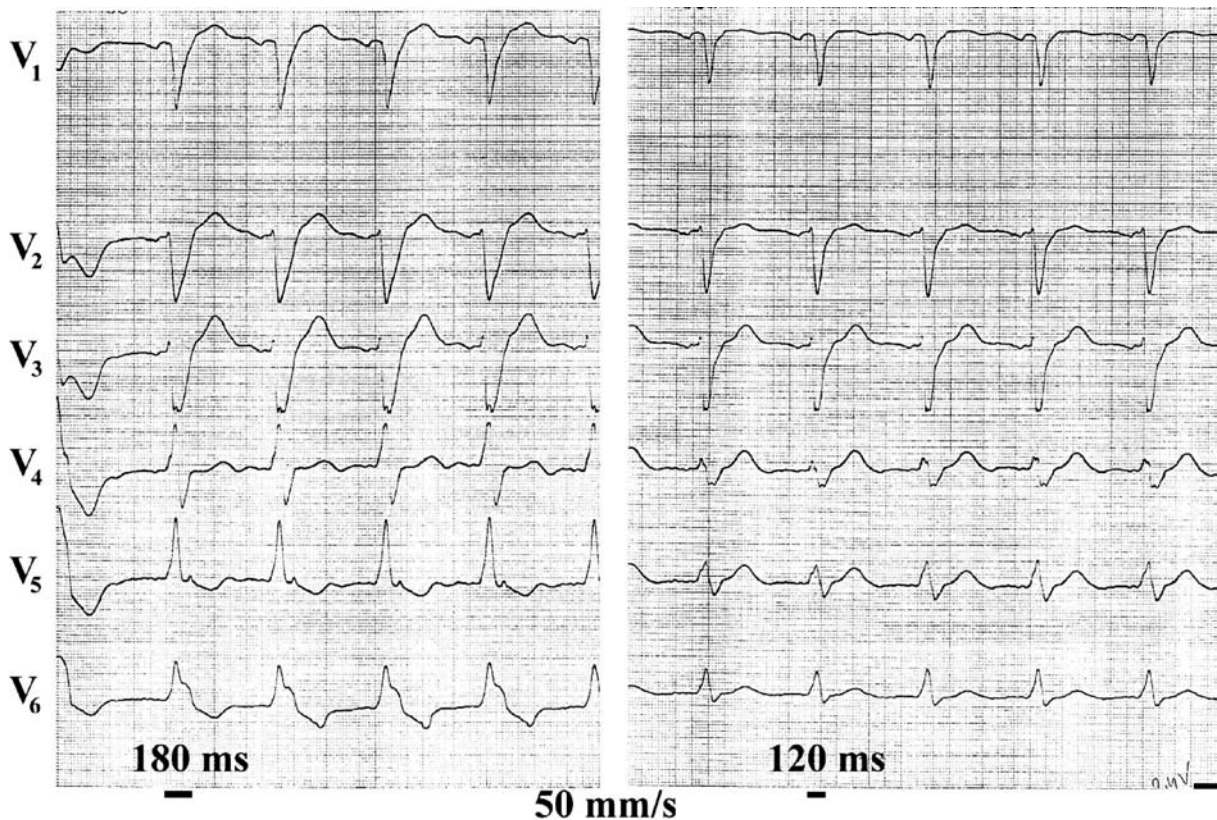
merkely.bela@kardio.sote.hu

Bevezetés

A gyógyszeres terápiában elért fejlődés ellenére a szívelégtelenség még mindig rossz prognózisú betegség (1). A halálozás túlnyomó többségét szívelégtelen betegeknél a hirtelen szívhalál (arrhythmia-mortalitás, döntően NYHA I-II. stádiumban) és a progresszív szívelégtelenség okozza (döntően NYHA III-IV. stádiumban). Az utóbbi években mindkét terület kezelésében jelentős fejlődést tapasztalhattunk: az implantálható cardioverter defibrillátor (ICD) a malignus kamrai tachyarrhythmia, a reszinkronizációs kezelés biventricularis pacemakerrel (cardiac resynchronization therapy, CRT) a súlyos szívelégtelenséggel gyakran társuló elektromechanikus disszinkronia hatékony kezelési módja. A reszinkronizációs terápiával kombinált ICD (CRT-D) a két előbbi terápia előnyeit egyesíti (2, 3).

Intraventricularis vezetési zavar szívelégtelenségben

Szívelégtelenségben a csökkent pumpafunkciót a társuló intraventricularis vezetési zavar tovább rontja. Ez a betegek mintegy 15%-nál igazolható, súlyos szívelégtelenség esetén (NYHA III-IV.) 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 elhúzódó 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 (4).



1. ábra

QRS időtartam csökkenése biventricularis stimuláció hatására. CRT hatására a QRS időtartama 180 ms-ról 120 ms-ra csökkent, a repolarizációs zavar megszűnt.

Reszinkronizációs eszköz működése

A részinkronizációs kezelést megvalósító atrio-biventricularis pacemaker a szív három üregében képes stimulálni. A rendszer segítségével optimális pitvar-kamrai, illetve kamrák közötti késleltetés állítható be, csökken a kamrai depolarizáció és repolarizáció időtartama (1. ábra). A pozitív inotrop kezeléssel szemben a biventricularis stimuláció egyedülálló jellegzetessége, hogy az inotropia növekedése során nem nő a myocardium oxigénigénye (5). Akutan csökken a praesystolés mitralis insufficiencia, a pulmonalis kapilláris éknyomás, nő a szívindex, valamint megnő a beteg terhelhetősége (6). Később javul a NYHA stádium, az életminőség, valamint a bal kamra reverz remodelációja figyelhető meg a terápiára reagáló (responder) betegeknél: csökken a bal kamra végsystolés és végdiastolés átmérője (7). A CRT csökkenti a sympathicus tónust, növeli a szívfrekvencia-variabilitást (8).

Reszinkronizációs klinikai vizsgálatok

A CRT hatékonyságát számos nagy randomizált klinikai vizsgálatban tanulmányozták (1. táblázat). A beválasztási kritériumok döntően NYHA III-IV. stádi-

umú szívelégtelenség, legfeljebb 35%-os ejekciós frakció, illetve széles QRS (>120 ms) voltak. A részinkronizációs kezelést a szívelégtelenség optimális gyógyszeres kezelése mellett alkalmazták.

A CRT-P kezelés (reszinkronizáció pacemakerrel) 2371 beteg metaanalízise alapján szignifikánsan, 29%-kal csökkenti az össz mortalityást. A progresszív szívelégtelenségből adódó halálozás szignifikánsan, 38%-kal, míg a hirtelen szívhalál incidenciája nem szignifikánsan, 8%-kal csökken. A szívelégtelenség miatti hospitalizáció 35%-kal mérséklődik NYHA III-IV. stádiumban CRT hatására (9).

Egyes esetekben kizárólag bal oldali ingerlés is a klinikai állapot javulásához vezethet (10, 11).

Reszinkronizációs kezelés indikációi

A részinkronizációs kezelés indikációit a 2. táblázat tartalmazza a 2007. évi ESC ajánlás alapján (12). A korábbi ajánláshoz képest újdonság, hogy a CRT-P és CRT-D külön lett választva, habár a két terápia hatékonyságának direkt összehasonlítását célzó vizsgálat még nem készült. Mivel a jobb kamrai stimuláció kamrai disszinkroniát okozhat, ezért pacemakerdependens szívelégtelen betegeknél megfontolandó a biventricu-

1. táblázat

Fontosabb reszinkronizációs klinikai vizsgálatok

Vizsgálat	Betegszám	Primer végpont	Eredmény
PATH-CHF8	41	6 perces járástávolság, maximális oxigénfogyasztás	6 perces járástávolság, NYHA stádium, életminőség javul, kevesebb hospitalizáció
MUSTIC-SR19	58	6 perces járástávolság	6 perces járástávolság, NYHA stádium, életminőség, maximális oxigénfogyasztás javul, bal kamra üregméretek és mitralis regurgitáció csökken, kevesebb hospitalizáció
MIRACLE2	453	6 perces járástávolság, NYHA stádium, életminőség	6 perces járástávolság, NYHA stádium, életminőség, bal kamrai ejekciós frakció, bal kamrai végdiastolés átmérő javul, mitralis regurgitáció csökken
MIRACLE-ICD63	555	6 perces járástávolság, NYHA stádium, életminőség	NYHA stádium, életminőség javul
COMPANION17	1520	Kombinált összsmortalitás és hospitalizáció	Kombinált összsmortalitás és hospitalizáció csökken
CARE-HF21	814	Összmortalitás	Mortalitás és morbiditás csökken, NYHA stádium, életminőség, bal kamrai ejekciós frakció, bal kamrai végsystolés átmérő javul
PATH-CHF II7	86	6 perces járástávolság, maximális oxigénfogyasztás	6 perces járástávolság, életminőség, maximális oxigénfogyasztás javul
CONTAk-CD39	490	6 perces járástávolság, NYHA stádium, életminőség	6 perces járástávolság, NYHA stádium, életminőség, bal kamrai ejekciós frakció, bal kamrai volumenek javulnak

laris ingerlés (ez az implantációk számának jelentős növekedéséhez vezethet). A PAVE vizsgálat eredményei alapján a CRT hatásos krónikus pitvarfibrilláció és 35%-ánál kisebb ejekciós frakció esetén, az AV csomó ablációját követően (13).

A szívelégtelen betegek mintegy 10–20%-a felel meg a CRT jelenlegi indikációinak, és ezek felénél egyidejűleg ICD indikáció is fennáll. Mivel a költség-hatékonysági adatok biztatóak, a közeljövőben az implantációk számának jelentős emelkedése várható a populáció öregedése és az indikációs kör kiszélesedése miatt.

A responder betegek kiválasztása

A hagyományos CRT indikációk használata esetén mintegy 30% a nonresponder betegek aránya (14). A CARE HF vizsgálatban a mortalitás és hospitalizáció rizikója csak 160 ms-ot elérő vagy meghaladó QRS időtartam esetén csökkent szignifikánsan (15). A PATH CHF II vizsgálat igazolta, hogy a klinikai javulás mértéke nagyobb volt 150 ms-nál szélesebb QRS esetén, mint 120–150 ms-ig (16). Azonban még 150 ms-os QRS esetén sem igazolható a betegek 30%-ánál intraventricularis diszszinkronia (17).

2. táblázat

Biventricularis pacemaker (CRT-P) és biventricularis ICD (CRT-D) beültetésének indikációi a 2007-es ESC ajánlás alapján

Indikáció	Eszköz	Ajánlás	Evidencia
NYHA III-IV osztályú szívelégtelenség optimális gyógyszeres kezelés ellenére, EF \leq 35%, BK tágulat (LVEDD >55 mm vagy 30 mm/m ² testfelszín vagy 30 mm/m testmagasság), sinusritmus, QRS \geq 120 ms	CRT-P vagy CRT-D (CRT-D jó életminőség mellett várhatóan 1 évet meghaladó várható élet-tartam esetén javasolt)	I	CRT-P: A (morbiditás, mortalitás) CRT-D: B
Permanens pacemaker implantáció indikációja szívelégtelen betegnél, NYHA III-IV. funkcionális stádium, BK-tágulat (új PM beültetése vagy upgrade)	CRT-P	IIa	C
ICD implantáció I-es osztályú indikációja szívelégtelen betegnél, NYHA III-IV. osztályú szívelégtelenség optimális gyógyszeres kezelés ellenére, EF \leq 35%, BK tágulat, QRS \geq 120 ms	CRT-D	I	B
NYHA III-IV osztályú szívelégtelenség optimális gyógyszeres kezelés ellenére, EF \leq 35%, BK-tágulat, permanens PF, AV-csomó abláció indikációja	CRT-P	IIa	C

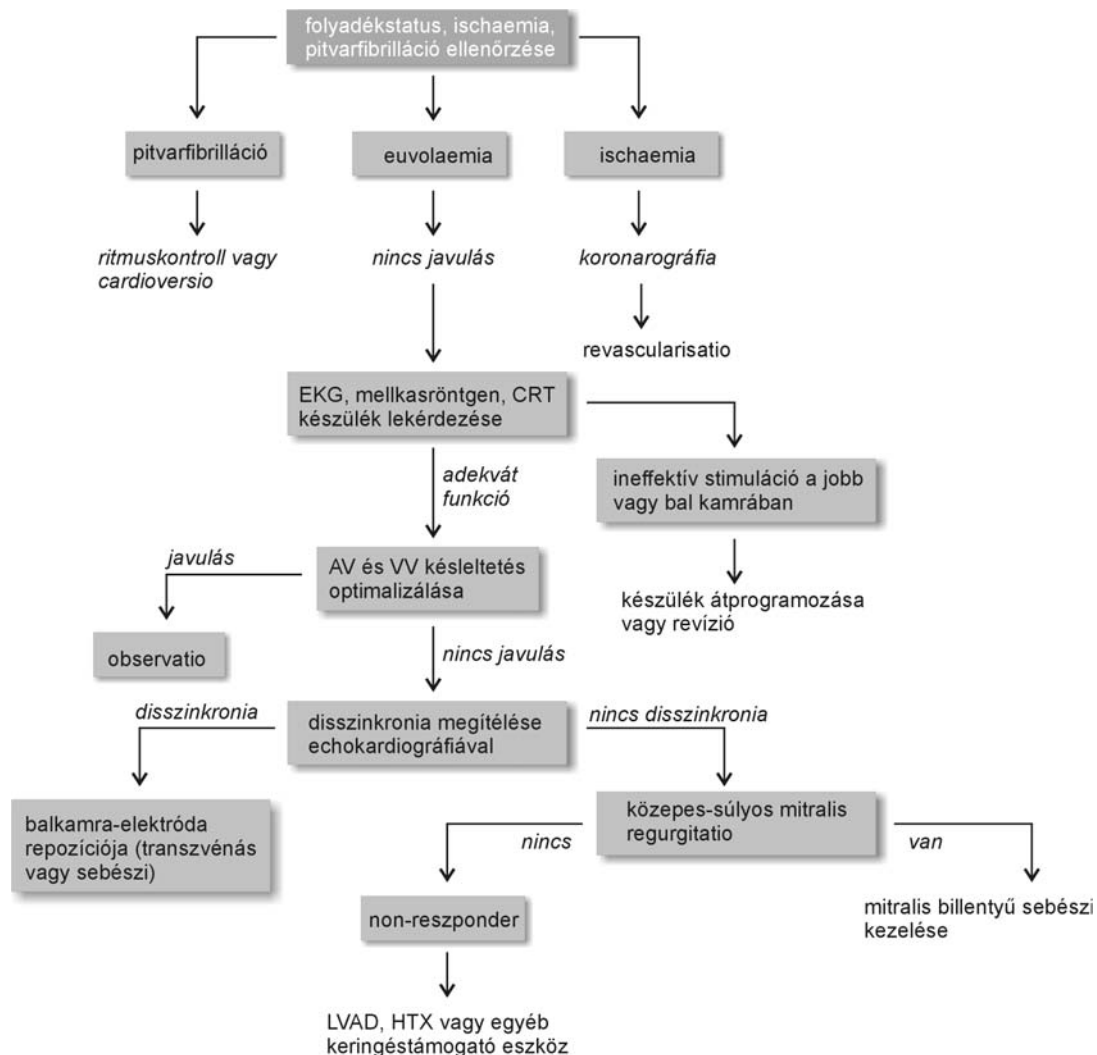
A QRS időtartam csökkenése CRT során szenzitív és specifikus markere a terápiás válasznak (18). TDI-vel (tissue Doppler imaging, szöveti Doppler-echocardiographia) igazolt disszinkronia szintén szenzitív előrejelzője a terápiás válasznak. A TDI hatékonyságát számos vizsgálatban tanulmányozták. Jelentős intraventricularis késés esetén a szenzitivitás 80–96%, a specificitás 78–92%, az alkalmazott módszer függvényében (19). Sajnos, az ígéretes előzetes adatok ellenére a PROSPECT vizsgálat nem talált olyan TDI paramétert, mely alkalmas lenne a betegek hatékonyabb kiválasztására (20).

Számos újabb módszer vizsgálata is zajlik, de ezekre nagy klinikai vizsgálat még nem készült. 3D echokardiográfia segítségével csaknem valós időben ítéltethetőek meg a falmozgások, a módszer a bal kamrai elektróda elhelyezésében is segítséget nyújthat (7). A disszinkronia MRI-vel is meghatározható, hatékonysága

meg egyezik a TDI-vel. MRI az optimális elektródapozíció meghatározására is alkalmazható (21). A kontraszt-echocardiographia és az elektronatómiai térképezés hatékonyságáról kevés adat áll rendelkezésre (22, 23).

A terápiás választ befolyásoló tényezők

A vénás rendszer egyéni anatómiai variációi sokszor megnehezítik a bal kamrai elektróda transzvenás implantációját. 10–30%-ban a vénás anatómia nem optimális, ezért azt érdemes a beültetést megelőzően tisztázni (koronarográfia, multislice CT) (24). A sikeres implantációk aránya gyakorlott centrumokban 90% körül van. A bal kamrai elektróda pozicionálásában intervencionális kardiológiai módszerek segíthetnek (pl. stent beültetése az elektróda stabilizálására) (25). Amennyiben a vénák elhelyezkedése nem megfelelő,



2. ábra

Terápiás protokoll non-reszponder betegeknél CRT során

szóba jön az elektróda sebészi elhelyezése minimálthoracotomiából. Sebészi beavatkozást követően a reintervenciók száma kisebb, de a hospitalizáció hosszabb, mint transzvenás módszer esetén, a hosszú távú hatékonyság hasonló.

A krónikus pitvarfibrilláció (PF) incidenciája NYHA II-III. stádiumban 10–15%, NYHA IV. stádiumban 50%. Sinus ritmusban a responder betegek aránya nagyobb, de a CRT pitvarfibrillációban is hatékony (26).

Optimális pitvar-kamrai késleltetés segítségével a bal kamra telődése javítható, optimalizálásának javasolt módszere a transmitralis áramlás Doppler-echokardiográfiával történő vizsgálata (5). Egyes esetekben a kamrák egymáshoz képest eltérő időben történő stimulációja hemodinamikailag hatásosabb, mint a rutinszerűen alkalmazott szimultán stimuláció (27). Az optimalizációt Doppler-echokardiográfia vagy hemodinamikai mérések segítségével lehet végezni. Egyelőre kevés adat van a CRT egyéni optimalizációjának hosszú távú hatékonyságára.

Beültetést követően a nemresponder betegeknél alkalmazható algoritmust a 2. ábra ismerteti.

Új indikációk: NYHA II., keskeny QRS

Enyhe szívelégtelenségben a CRT megakadályozhatja a progressziót. A MIRACLE ICD vizsgálatban NYHA II. stádiumban alkalmazott CRT-D hatására klinikai javulás nem következett be, de progresszió sem jelentkezett, szignifikáns reverz remodelling volt igazolható (28). A CARE-HF vizsgálat alcsoport-analízisében ellenben a szívelégtelenség mértéke nem mutatott korrelációt a CRT hatékonyságával (29). A REVERSE vizsgálat prospektíven vizsgálja a CRT alkalmazását enyhe szívelégtelenségben, a remodelling megelőzésére.

Habár 120 ms alatti QRS időtartam esetén is mintegy 30%-ban igazolható intraventricularis vezetési zavar szívelégtelen betegeknél, egyelőre nincs olyan nagyobb klinikai tanulmány, mely e betegcsoportban a CRT hatékonyságát bizonyította volna (30).

CRT-P vagy CRT-D, anti- és proarrhythmias hatásak

Nem eldöntött kérdés, hogy a reszinkronizációs kezelés során szükséges-e valamennyi betegnél – igen drága – defibrillátorral kombinált eszközt implantálni. Egyes közleményekben a biventricularis stimuláció antiarrhythmias hatását írták le. Az antiarrhythmias hatás hátterében egyrészt direkt elektrofiziológiai hatás állhat, másrészt a hemodinamikai állapot javulása indirekt módon csökkenti a malignus kamrai tachyarrhythmias incidenciáját (31, 32).

A COMPANION vizsgálatban a CRT-D és CRT-P között nem volt szignifikáns különbség a primer vég-

pontban (összmortalitás + hospitalizáció). Ellenben a mortalitást csak a CRT-D volt képes szignifikánsan csökkenteni, a CRT-P nem. A két kezelési módot közvetlenül összehasonlító vizsgálat azonban még nem készült.

Igen ritkán a biventricularis ingerlés proarrhythmias hatású lehet: a bal kamra epicardium felől történő stimulációja növelheti a repolarizáció diszperzióját (34). Nincs kellő adat a biztonságos posztoperatív monitorozás optimális időtartamának meghatározásához, illetve az arrhythmiazirikó előzetes felméréséhez.

Gazdaságossági kérdések, távlati lehetőségek

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 (35). A reszponder betegek arányának növelése, a készülékek árának csökkenése, az implantációs technika egyszerűsítése a költséghatékonysági mutatók javulásához fog vezetni (36).

A CRT, illetve a CRT-D alkalmazása az inter-ventricularis vezetési zavarral rendelkező súlyos szívelégtelen beteg igazoltan hatékony kezelési módja. Széles körű elterjedését nehezíti a készülékek drága volta és a nagy felkészültséget igénylő implantáció. Mivel a költséghatékonysági adatok biztatóak, a közeljövőben az implantációk számának jelentős emelkedése várható a populáció öregedése és az indikációs kör kiszélesedése miatt. Hazánkban a beültetések számának növekedése figyelhető meg, de az új esetek incidenciája még így is mintegy kétszerese az implantációknak (37).

A CRT optimalizációja és a reszponder betegek hatékonyabb kiválasztása révén (echokardiográfia, szöveti Doppler, MRI) a kezelésben részesülő betegeknél a klinikai állapot javulása még nagyobb mértékű lesz. A terápia széles körben való elterjedése számos kérdést vetett fel, melyre válaszokat a most zajló, illetve a jövőben induló klinikai vizsgálatok fogják megadni.

Irodalom

1. Czuriga I: (chronic heart failure—the epidemic of the 21st century). *Orv Hetil* 2005; 146:1075-1087.
2. Merkely B, Róka A, Tenczer J: Reszinkronizációs kezelés szívelégtelenségben. *Magyar Belorvosi Archivum* 2006; 59(4):239-247.
3. Barold SS: What is cardiac resynchronization therapy? *Am J Med* 2001; 111:224-232.
4. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, Lorell BH, Bourge RC, Jaski BE, Gottlieb SO, McGrew F3, DeMets DL, White BG: A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. *vesnarinone trial investigators. N Engl J Med* 1998; 339:1810-1816.
5. Merkely B, Vágó H, Bartha E, Zima E, Moravcsik E, Gellér L: (biventricular pacing in patients with severe heart failure). *Orv Hetil* 2001; 142:2835-2840.

6. Bilchick KC, Helm RH, Kass DA: Physiology of biventricular pacing. *Curr Cardiol Rep* 2007; 9:358-365.
7. McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C, Dryden DM, Page RL, Hlatky MA, Rowe BH: Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *JAMA* 2007; 297:2502-2514.
8. Gilliam FR3, Kaplan AJ, Black J, Chase KJ, Mullin CM: Changes in heart rate variability, quality of life, and activity in cardiac resynchronization therapy patients: results of the hf-hrv registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30:56-64.
9. 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.
10. Merkely B, Vágó H, Bartha E: Permanent left atrial and left ventricular single-lead ddd pacing with a coronary sinus electrode. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25:992-995.
11. Nelson GS, Berger RD, Fetics BJ, Talbot M, Spinelli JC, Hare JM, Kass DA: Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 2000; 102:3053-3059.
12. Vardas PE, Auricchio A, Blanc J, Daubert J, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M: Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the european society of cardiology. developed in collaboration with the european heart rhythm association. *Eur Heart J* 2007; 28:2256-2295.
13. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, Pires LA: Left ventricular-based cardiac stimulation post av nodal ablation evaluation (the pave study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16:1160-1165.
14. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, Breithardt OA, Fung JWH, Garrigue S, Gorcsan J3, Hayes DL, Kass DA, Knuuti J, Leclercq C, Linde C, Mark DB, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Schalij MJ, Stellbrink C, Yu C: Cardiac resynchronization therapy: part 1—issues before device implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:2153-2167.
15. Cleland JGF, Daubert J, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:1539-1549.
16. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, Böcker D, Block M, Kirkels JH, Kramer A, Huvelle E, : 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.
17. Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, Verwey HF, Holman ER, Boersma E, Steendijk P, Van Der Wall EE, Bax JJ: Relationship between qrs duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15:544-549.
18. Molhoek SG, VAN Erven L, Bootsma M, Steendijk P, Van Der Wall EE, Schalij MJ: Qrs duration and shortening to predict clinical response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27:308-313.
19. Bordachar P, Lafitte S, Reuter S, Sanders P, Jad's P, Had'ssaguerre M, Roudaut R, Garrigue S, Clementy J: Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:2157-2165.
20. Cleland JGF, Abdellah AT, Khaleva O, Coletta AP, Clark AL: Clinical trials update from the european society of cardiology congress 2007: 3cpo, aloft, prospect and statins for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:1070-1073.
21. Róka A, Simor T, Vágó H, Minorics C, Acsády G, Merkely B: Magnetic resonance imaging-based biventricular pacemaker upgrade. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27:1011-1013.
22. Kawaguchi M, Murabayashi T, Fetics BJ, Nelson GS, Samejima H, Nevo E, Kass DA: Quantitation of basal dyssynchrony and acute resynchronization from left or biventricular pacing by novel echo-contrast variability imaging. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:2052-2058.
23. Fung JW, Yu C, Yip G, Zhang Y, Chan H, Kum C, Sanderson JE: Variable left ventricular activation pattern in patients with heart failure and left bundle branch block. *Heart* 2004; 90:17-19.
24. Jongbloed MRM, Lamb HJ, Bax JJ, Schuijff JD, de Roos A, van der Wall EE, Schalij MJ: Noninvasive visualization of the cardiac venous system using multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:749-753.
25. Szilagyi S, Merkely B, Roka A, Zima E, Fulop G, Kutiyfa V, Szucs G, Becker D, Apor A, Geller L: Stabilization of the coronary sinus electrode position with coronary stent implantation to prevent and treat dislocation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18:303-307.
26. Hoppe UC: Resynchronization therapy in the context of atrial fibrillation: benefits and limitations. *J Interv Card Electrophysiol* 2007; 18:225-232.
27. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, Breithardt OA, Fung JWH, Garrigue S, Gorcsan J3, Hayes DL, Kass DA, Knuuti J, Leclercq C, Linde C, Mark DB, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Schalij MJ, Stellbrink C, Yu C: Cardiac resynchronization therapy: part 2—issues during and after device implantation and unresolved questions. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:2168-2182.
28. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K: Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the miracle icd trial. *JAMA* 2003; 289:2685-2694.
29. Cleland JG, Freemantle N, Daubert J, Toff W, Leisch F, Tavazzi L: Long-term effect of cardiac resynchronization in patients reporting mild symptoms of heart failure: a report from the care-hf study. *Heart* 2007.
30. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH2, Beau SL, Greenberg SM, Pires LA, Tchou PJ: Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow qrs complexes. *N Engl J Med* 2007.
31. Higgins SL, Yong P, Sheck D, McDaniel M, Bollinger F, Vadecha M, Desai S, Meyer DB: Biventricular pacing diminishes the need for implantable cardioverter defibrillator therapy. ventak chf investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:824-827.
32. Kičs P, Bax JJ, Molhoek SG, Bleeker GB, Zeppenfeld K, Bootsma M, St John Sutton M, van Erven L, van der Wall EE, Schalij MJ: Effect of left ventricular remodeling after cardiac resynchronization therapy on frequency of ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 2004; 94:130-132.
33. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM: Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350:2140-2150.
34. Kantharia BK, Patel JA, Nagra BS, Ledley GS: Electrical storm of monomorphic ventricular tachycardia after a cardiac-resynchronization-therapy-defibrillator upgrade. *Europace* 2006; 8:625-628.
35. 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.
36. Field ME, Sweeney MO: Socio-economic analysis of cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol* 2006; 17:225-236.
37. Merkely B, Roka A, Geller L: Electrophysiologic practice in hungary. *Heart Rhythm* 2007; 4:1123.

Az őssejt-transzplantáció lehetőségei a szívelégtelenség gyógyításában

Possibilities of stem cell therapy in the treatment of heart failure

ÖSSZEFOGLALÁS A szívelégtelenség kezelésében az elmúlt évtizedek jelentős előrelépéseket hoztak mind a gyógyszeres, mind az eszközös kezelések terén, a betegség mortalitása és morbiditása azonban mind a mai napig elfogadhatatlanul magas. Újabb és újabb terápiás lehetőségeket kell tehát keresnünk, hogy javítani tudjuk a szívelégtelenség prognózisát. Egy ilyen ígéretes új módszer a sejterápia alkalmazása. Az őssejt kezelés kedvezőnek tűnik részben a már kialakult ischaemiás, illetve nem ischaemiás szívelégtelenség gyógyításában, részben akut myocardialis infarktust követően alkalmazva, a bal kamrai remodelizáció csökkentése révén a szívelégtelenség megelőzésében is. A kedvező állatkísérletes eredmények után egyre nagyobb számú kontrolált randomizált humán vizsgálat igazolta e kezelési mód biztonságos alkalmazhatóságát és kedvező hatását a myocardium perfúzióra, valamint a globális és szegmentális bal kamra funkcióra egyaránt. Megszülettek az első hosszú-távú kedvező eredmények is. Az őssejt kezelés kardiológiai alkalmazásával kapcsolatosan azonban nagyon sok még a megválaszolatlan kérdés. Nem ismerjük az ideális sejtípust, vagy sejt kombinációt, a megfelelő őssejt beviteli módot, az őssejt terápia ideális időpontját, nem tudjuk, hogy szükséges-e, vagy elegendő-e bizonyos cytokinek alkalmazása, eredményesebbé tehető-e a kezelés genetikailag módosított sejtek alkalmazásával, milyenek a kezelés hosszú-távú morbiditási és mortalitási hatásai. A jelenleg folyó és a közel jövőben tervezett randomizált, kontrollált vizsgálatoknak ezekre a kérdésekre kell választ adniuk ahhoz, hogy a kardiológiai őssejt kezelés megalapozott terápiás modalitássá válhasson.

KULCSSZAVAK őssejt kezelés, szívelégtelenség

SUMMARY Despite many advances in treatment of heart failure, the morbidity and mortality of the disease is high unacceptably. The poor long-term prognosis of heart failure patients, and immense public health implication has fuelled interest in finding new therapeutic modalities. One of the new, promising possibilities is stem cell therapy. The application of stem cells seems to be effective both in treatment of heart failure with ischaemic or non-ischaemic origin and in prevention of heart failure by means of decreasing of left ventricular remodelling after acute myocardial infarction. After beneficial results of animal experiments, clinical studies suggested that this approach is feasible, safe and potentially effective in humans. Nowadays, there are available the first long-term results. In connection with cardiac cell therapy, and especially heart failure cell therapy there are many questions remain to be answered. The choices of adequate cell type, or cell combination, mode of cell delivery, use or not of cytokines, or genetic modification of cells, long-term morbidity and mortality effects of stem cell therapy are just some of the questions to answer. Further carefully designed controlled randomized trials should give us this indispensable information.

KEY WORDS stem cell therapy, heart failure

Nyolczas Noémi

Állami Egészségügyi
Központ,
Kardiológiai osztály

LEVELEZÉSI CÍM:
Dr. Nyolczas Noémi
1134-Budapest,
Róbert Károly krt. 44.
e-mail:
nyolczas@yahoo.com

Bevezetés

A szívelégtelenség egyre nagyobb népegészségügyi problémát jelent a világ csaknem valamennyi országában. Európában megközelítőleg 10 millió, az Egyesült Államokban több mint 5 millió ember szenved szívelégtelenségben (1). S a betegség incidenciája és prevalenciája folyamatosan növekszik. Az elmúlt 40

évben a szívelégtelenség prevalenciája megduplázódott, s a következő 40 évre szintén hasonló tendencia várható. E kedvezőtlen folyamatok háttérben részben a népesség előregedése, részben a szívelégtelenséghez vezető kórképek prevalenciájának növekedése áll (2, 3). Egyre gyakoribb a hipertonia és a diabetes mellitus előfordulása, s e kórképek kezelése még mindig nem olyan effektív, hogy a hypertoniában, illetve a cukorbe-

tegségben szenvedő betegek esetében megakadályozná a szívelégtelenség kialakulását. Bár az akut myocardialis infarctus incidenciája nem növekedett az elmúlt években, e kórkép kezelésében azonban olyan kedvező változások történtek (fibrinolysis, primer percutan coronaria intervenció), melyeknek következtében egyre több beteg éli túl az infarctus akut szakát, s válik veszélyeztetetté az infarctust követő bal kamrai remodelizáció következtében a krónikus szívelégtelenség kialakulására (4).

Az elmúlt évtizedekben a krónikus szívelégtelenség kezelésében hatalmas előrelépések történtek mind a gyógyszeres (ACE-inhibitorok, béta-blokkolók, aldosteronantagonisták stb.), mind az eszközös kezelések (CRT, ICD stb.) vonatkozásában, a betegség morbiditása és mortalitása azonban napjainkban is megengedhetetlenül magas. A szívelégtelenségben szenvedő betegek 25–30%-a a diagnózist követő 2,5 évben meghal. A kedvezőbb mortalitás és morbiditás elérését célozva részben jobban ki kell használnunk a rendelkezésünkre álló terápiás lehetőségeket, részben folyamatosan új lehetőségeket kell keresnünk a betegség gyógyítására. Egy ilyen új, ígéretes lehetőség a szívelégtelenség kezelésében az őssejtterápia alkalmazása.

A szívelégtelenség kezelésében az őssejt-alkalmazás több területen is reménnyel kecsegtet. A szívelégtelenség megelőzésében lehet nagy jelentősége az akut myocardialis infarctust követően, a bal kamrai remodelizáció megelőzése céljából alkalmazott őssejtkezelésnek. S az elmúlt években számos kedvező experimentális és klinikai adat látott napvilágot az ischaemiás és nemischaemiás eredetű krónikus szívelégtelenség őssejt kezelésével kapcsolatban.

A kardiológiai őssejtkezelés előzményei

Egyre több adat bizonyítja, hogy a szív a korábban elfogadott dogmával szemben nem terminálisan differenciált szerv, hanem részben a rezidens cardialis őssejtek, részben más szövetekből, így a csontvelőből származó őssejtek révén regenerációra képes (5-6). Legújabb adatok szerint a humán szív cardiomyocytái az élet folyamán normális körülmények között is kb. 18 alkalommal cserélődnek új sejtekre (7). Kóros körülmények között a szívizomsejtek turnover tovább fokozódik. Myocardialis infarctust követően a normális 50-szeresére, ischaemiás, illetve nemischaemiás eredetű szívelégtelenségben a sejtek kicserélődése a normális érték 10-szeresére növekszik (6). Ez a spontán sejtregenerációs folyamat, azonban a kóros állapotok döntő többségében elégtelen. Ésszerűnek látszik, különösen azokban a patológiai állapotokban, ahol a mitotikus aktivitás jelentős növekedése figyelhető meg további őssejtbevitellel a spontán sejtregenerációs folyamatok erősítése.

A kardiológiában alkalmazott őssejttípusok

Experimentális adatok számos őssejttípus cardialis regenerációra kifejtett kedvező hatását igazolták, humán vizsgálatok azonban csak autológ módon alkalmazható őssejtekkel (csontvelői eredetű őssejtek, keringő progenitor sejtek, skeletalis myoblastok) történtek döntően a kedvezőtlen immunológiai hatások kiküszöbölése miatt.

Csontvelői eredetű őssejtek és keringő progenitor sejtek

A csontvelői eredetű őssejt felhasználás előnye az autológ alkalmazhatóságon túl, hogy egyszerűen hozzáférhető, és számos olyan őssejtet (mesenchymalis őssejtek, haematopoieticus őssejtek, multipotens felnőtt progenitor sejtek, ún. „side-population” őssejtek és más sejtpopulációk) tartalmaz, amely a szívizom regenerációjában szerepet játszhat. A különböző experimentális és klinikai vizsgálatokban részben csontvelői eredetű nem szelektált mononukleáris őssejt populációkat, részben szelektált specifikus szubpopulációkat (pl. CD 34+, CD133+ sejtek) alkalmaztak. Bár meggyőző evidenciák nincsenek, a rendelkezésre álló adatok alapján az őssejtek kombinált alkalmazása kedvezőbbnek tűnik (8).

Számos adat bizonyítja, hogy csontvelői eredetű őssejtek, illetve keringő progenitor sejtek implantációja akut myocardialis infarctust követően, illetve ischaemiás cardiomyopathiában csökkenti az infarctusos terület nagyságát, javítja a globális és a szegmentális balkamra-funkciót, valamint kedvezően befolyásolja a myocardiumperfúziót.

Azonban mind a mai napig az extenzív kutatások ellenére nem tisztázott, hogy mi a szívizomzat csontvelői eredetű őssejtek segítségével történő regenerációjának alapvető mechanizmusa. Számos állatkísérletben igazolták, hogy az infarctusos myocardium más egyedből származó csontvelői eredetű őssejttel történő kezelését követően, bizonyíthatóan a donor őssejtekből származtatható szívizomsejtek, endothelsejtek és simaizomsejtek proliferációja figyelhető meg (transzdifferenciáció) (9). Más kutatócsoportok azonban nem tudták reprodukálni ezeket az eredményeket, s vagy azt találták, hogy az implantált őssejtek csak a saját sejtvonaluk sejt felszíni markereit hordozták, vagy tetraploid sejtek kialakulását észlelték, melyek felszínén a donor őssejtek sejt felszíni markerein túl a recipiens szöveti sejtek sejt felszíni markerei is megtalálhatók voltak (fúzió) (10-11). Humán tanulmányokban azonban az experimentális vizsgálatokban észlelhető sejtregenerációs folyamatok (transzdifferenciáció, fúzió stb.) egyikét sem sikerült megbízhatóan bizonyítani. Ez feltételezhetően azért jelenti, hogy az emberi szív regenerációs kapacitása lényegesen alacsonyabb. Itt a kedvező hatás hátterében

különböző növekedési faktorok és citokinek paracrin hatását feltételezik, amelyek többek között indirekt módon elősegítik a szívizomsejtek túlélését (pl. a cardiomyocita apoptózis gátlása révén), mobilizálják az endogén progenitor sejteket, illetve elősegítik a neovaszkularizációt.

Skeletalis myoblastok

A cardialis összejtkezelés különös kihívását jelenti a hegszövet „rekonstrukciója”, különösen a megfelelő vérellátás és a „homing faktorok” (az összejtek myocardiumba történő megfelelő beépülését elősegítő faktorok) hiányában.

A hegszövet rekonstrukciójára a leginkább alkalmas összejttípusnak nagyfokú ischaemiaturó képességük miatt a skeletalis myoblastok tekinthetők, melyek normális körülmények között a harántcsíkolat izomzat regenerálásban játszanak alapvető szerepet (12).

A skeletalis myoblastok azonban nem képesek integrálódni a környező élő szívizomszövetbe, a donor myoblastok és a recipiens cardiomyocyták között nem képződnek gap junctionok és desmosomák (13). Ennek megfelelően a beültetett skeletalis myoblastok részben nem alkalmasak koordinált szinkron kontrakcióra, részben az elektromos izoláltság miatt arrhythmia focusnak tekinthetők. Ez utóbbi tulajdonság számos klinikai vizsgálatban igazolódott, ahol skeletalis myoblast implantációt követően malignus kamrai ritmuszavarok kialakulását észlelték.

Mindezek ellenére, a skeletalis myoblastok infarctusos hegszövetbe történő transzplantációját követően, számos experimentális és klinikai vizsgálatban a myocardium systolés és diastolés funkciójának javulását észlelték.

Úgy tűnik, hogy a skeletalis myoblastok részben kedvező elasztikus tulajdonságuk folytán képesek megakadályozni a postinfarctusos heg nagyságának növekedését (14, 15), részben paracrin mechanizmusok révén elősegítik a rezidens cardialis összejtek differenciációját és környező cardiomyocyták replikációs képességének fennmaradását. Az angiogenezis stimulációja és az extracelluláris matrix stabilizációja szintén szerepet játszhat a skeletalis myoblastok kedvező hatásában.

Az arrhythmogen hatás azonban a skeletalis myoblastok alkalmazásának komoly limitációját jelenti.

A kardiológiában alkalmazott összejtbeviteli módok

Az összejtkezelés különböző módszereinek legfontosabb célja, hogy segítségükkel megfelelő mennyiségű összejtet tudjunk a szívizom adott területére juttatni, és minél nagyobb számú sejtet tudjunk a kezelt szívizom területen meg is tartani.

A helyi mikrokozonyzatnak igen nagy jelentősége van az összejtkezelés hatásának kialakulásában; az összejtek érfalon keresztül történő átjutásában, a megtapadásában, a sejteknek a kezelés helyén való megmaradásában, a sejtek túlélésében és differenciálódásában.

Intracoronariás alkalmazás

Ezzel a módszerrel a sejtbevitel egy speciális infúziós ballonkatéter segítségével történik. Az ismételt ballonfelfújás megnyújtja azt az időt, amit a sejtek az infarctust okozó érben (az infarctust okozó érhez tartozó mikrocirkulációs rendszerben) töltenek, feltételezhetően javítva ezáltal a sejtek megtapadásának esélyét.

A módszert elsősorban akut myocardialis infarctust követően alkalmazzák.

Az intracoronariás összejt alkalmazás során a sejtbevitel egy speciális infúziós ballonkatéter segítségével, az esetek döntő többségében az infarctust okozó érbe történik. Az ismételt ballonfelfújás megnyújtja azt az időt, amit a sejtek az érben (az infarctust okozó érhez tartozó mikrocirkulációs rendszerben) töltenek, feltételezhetően javítva ezáltal a sejtek megtapadásának esélyét.

A módszer *előnyei*: a beavatkozás egyszerű, nem időigényes, nagyszámú sejt bevitelére van lehetőség, a sejtek relatíve homogén eloszlását teszi lehetővé a periinfarctusos zónában.

A módszer *hátrányai*: a kezelendő terület (pl. elzárt infarctust okozó ér és kollaterálisok hiányában) nem mindig közelíthető meg kellően, a sejtek megtapadása, a kezelt területen való ott maradásuk kétséges. Nagyméretű sejtek (pl. skeletalis myoblastok, mesenchymalis sejtek) bevitelére a jelentős distalis emboliaveszély miatt a módszer nem alkalmas.

Sinus coronariuson keresztül történő intravénás alkalmazás

A módszer segítségével az összejtek beadása a sinus coronarius felől, a sinus coronarius átmeneti elzárásával történik.

A módszer *előnyei*: a beavatkozás egyszerű, nem igényel hosszú időt, nagyszámú sejt bevitelére van lehetőség, elérhetővé válnak azok a myocardiumterületek, amelyek a coronaria occlusio és a kollaterálisok hiánya miatt artériás úton megközelíthetetlenek.

A módszer *hátrányai*: az áramlási viszonyok miatt a sejtek megtapadásának, a kezelt területen való ott maradásának esélye az intracoronariás alkalmazásnál is lényegesen kisebb.

Intramyocardialis alkalmazás

Mind az intracoronariás, mind a sinus coronariuson keresztül történő intravénás alkalmazás biztonságos és az állatkísérletekben és a klinikai vizsgálatokban is ha-

tékonynak tűnő eljárás, de mindkét sejtbeviteli módszer során a sejtek döntő többsége a vérárammal kimosódik az alkalmazás helyéről.

Ezt a problémát próbálta megoldani az intramyocardialis összejtalkalmazás, melynek különböző módszerei vannak:

- a) CABG műtét során az epicardium felől,
- b) balkamra-katheterezéssel az endocardium felől (elektromechanikus – NOGA- vagy MRI-irányításal),
- c) a sinus coronariuson keresztül.

A módszert elsősorban krónikus ischaemiás szívbetegségben és a szívelégtelenség különböző formáiban alkalmazzák.

► **Intramyocardialis alkalmazás CABG-műtét során az epicardium felől**

Ezekben az esetekben lehetőség nyílik arra, hogy az összejtek nyitott szívűműtét kapcsán, szem ellenőrzése mellett, közvetlenül a myocardialis hegbe vagy a heget körülvevő myocardiumba juttassuk.

A módszer *előnye*: a sejterápia lokalizálása ebben az esetben a legpontosabb.

A módszer *hátrányai*: ugyanúgy, mint a többi myocardialis alkalmazási mód esetén, csak kis számú sejt bevitele lehetséges, a sejtek eloszlása nem egyenletes, a szígszerűen bejuttatott sejtalmazok arrhythmia veszélyét rejtik magukban (ez csontvelői eredetű összejtek klinikai alkalmazása során mindeddig nem igazolódott). A módszer kivitelezéséhez mellkasmegnyitás szükséges, ami szívűműtét nélkül, csak a sejterápia céljából, egyelőre túlságosan invazívnak tűnik. CABG műtéttel együtt végzett összejterápia esetén pedig a kezelés hatásának értékelése problematikus, mivel nehéz elkülöníteni, hogy a kedvező hatás milyen hányadéért felelős maga a CABG műtét és mely részéért a sejterápia.

► **Intramyocardialis alkalmazás balkamra-katheterezéssel az endocardium felől**

A Kornowski és mtsai (16) által bevezetett endocardialis elektromechanikus térképezés nagyban hozzájárult a balkamra-katheterezéssel az endocardium felől történő intramyocardialis összejtkelés biztonságos alkalmazhatóságához. A térképezés során pontosan meghatározható az infarctusos terület, az azt körülvevő életképes, de hibernált myocardium, kijelölhető a kezelendő terület és pontosan regisztrálhatók az injekciós pontok.

A módszer *előnyei*: a kezelni kívánt terület minden más ismert módszernél pontosabban lokalizálható, a sejteláramlás az alkalmazás helyéről lényegesen kisebb, mint intracoronariás vagy intravénás alkalmazás esetén.

A módszer *hátrányai*: kisszámú sejt bevitele lehetséges, a sejtek eloszlása nem egyenletes, a módszer meglehetősen komplikált és költséges.

► **Intramyocardialis alkalmazás a sinus coronariuson keresztül**

Az összejtkelés ezzel a módszerrel egy speciális katéteren keresztül a sinus coronarius felől történik. A sinus coronariusból a katéterrel, a kívánt lokalizációnak megfelelően, az anterior, a lateralis, a septalis vagy inferior vénába lehet jutni, s fluoroszkópia mellett, intravascularis ultrahang-irányítással lehet a sejteket a véna felől a myocardiumba juttatni.

A módszer *előnye*: a sejteláramlás az alkalmazás helyéről lényegesen kisebb, mint intracoronariás vagy intravénás alkalmazás esetén.

A módszer *hátrányai*: kisszámú sejt bevitele lehetséges, a sejtek eloszlása nem egyenletes, az összejtkelés csak a coronaria vénáknak megfelelő lokalizációban lehetséges. A módszer nagy gyakorlatot igényel és rendkívül munkaigényes.

A klinikai vizsgálatok eredményei

Tekintettel arra, hogy mind a mai napig a klinikai vizsgálatokban leggyakrabban alkalmazott és legígéretesebbnek tűnő összejtípus a csontvelői eredetű összejtpopuláció, ebben az összefoglalóban döntően a csontvelői eredetű összejtekkel végzett klinikai vizsgálatok eredményeit ismertetjük.

1. Akut myocardialis infarctust követően

Akut myocardialis infarctust követően az összejtkelés legfontosabb célja a myocardialis infarctust követő kedvezőtlen bal kamrai remodelizáció kivédése, s ezáltal a postinfarctusos szívelégtelenség kialakulásának megakadályozása.

Az első kis klinikai vizsgálat, melyet 2002-ben publikáltak *Strauer és mtsai* (17), az intracoronariásan alkalmazott csontvelői eredetű összejt kezelés alkalmazhatóságát és biztonságosságát igazolta. A szerzők a 3 hónapos követési idő végén az infarctus területének csökkenését a balkamra-funkció javulását észlelték lényeges klinikai mellékhatások jelentkezése nélkül.

A TOPCARE-AMI vizsgálat (18) 3 hónapos megfigyelést követően szintén a balkamra-funkció és a myocardiumperfúzió javulását igazolta. A vizsgálatban a kedvező hatás az egy éves követési periódus végén is fennmaradt.

Az 1. táblázat az akut myocardialis infarctust követően végzett legjelentősebb kontrollált, randomizált vizsgálatok (19-25) eredményeit mutatja be. Az összejtek alkalmazása valamennyi bemutatott vizsgálatban intracoronariásan történt, az akut myocardialis infarctust követően néhány nappal.

A vizsgálatok döntő többségében – kivételt csupán *Janssen és mtsai* tanulmánya (23) és az ASTAMI vizsgálat (24) jelent – a bal kamrai ejekciós frakció különböző módszerekkel mért szignifikáns javulását észlelték, az esetek nagy részében a bal kamrai végsystolés vagy végdiastolés átmérő csökkenésével együtt. Ezek a

1. táblázat

Az akut myocardialis infarctust követően végzett legjelentősebb kontrollált, randomizált vizsgálatok (19-25) eredményei

	n	PCI-tr. idő (nap)	FUP (hó)	Kedvező hatás	LVEF változás
Chen et al (19)	69	18,4±0,5	6	LVEF ↑, LVEDV ↓, perf. deff. ↓	49,9±9% → 67±11% (ang.)
Ge et al (20)	20	1	6	LVEF ↑, LVEDV -, perf. deff. ↓	53,8±9,2% → 58,6±9,9%(echo)
Ruan et al (21)	20	1	6	LVEF ↑, LVEDV ↓, LVESV ↓	53,4±8,92% → 59,3±12,9% (echo)
Meyer et al, BOOST (22)	60	4,8±1,3	18	LVEF	50,0±10,0% → 56,7±12,5% (MRI)
Janssens et al (23)	67	1-2	4	LVEF -, LVEDV -, Inf. terület ↓	48,5±7,2% → 51,8±8,8%(MRI)
Lunde et al, ASTAMI (24)	100	6±1,3	6	LVEF-, LVEDV-, Inf. terület -	54,8±13,6% → 56,2±14,9% (MRI)
Schächinger, REPAIR AMI (25)	204	4,3±1,3	4	LVEF ↑, LVESV ↓	48,3±9,2% → 53,8±10,2% (ang.)

változások azonban aligha tekinthetők klinikailag relevánsnak, hiszen mind a bal kamrai ejekciós frakció, mind a bal kamrai volumenek kiindulási értékei is normálisak vagy közel normálisak voltak. Így ezek bár statisztikailag szignifikáns, de kismértékű kedvező irányú változása egy-egy individuális beteg vonatkozásában nem jelent lényeges klinikai javulást. Azonban az a tény, hogy ezek a változások a vizsgálatok többségében a myocardialis perfúzió javulásával, a perfúziós defektus, illetve az infarctusos terület csökkenésével jártak együtt, s végeredményben (ha kis mértékben is) reverz remodelizációhoz vezettek, megnövelik e megfigyelések értékét.

A BOOST vizsgálat a bal kamrai ejekciós frakció szignifikáns javulását igazolta a 6 hónapos követési idő után (26) a csontvelői eredetű összejtkezelésben részesülő betegcsoportban a kontrollhoz képest. Ez a különbség a két csoport között a 18 hónapos megfigyelési periódus végén már nem volt statisztikailag szignifikáns (22), s ez felveti azt a lehetőséget, hogy az összejt kezelés elsődleges hatása a természetes sejtregenerációs folyamat meggyorsítása és felerősítése.

A fenti vizsgálatok közül külön említést érdemel a REPAIR AMI vizsgálat (25), amely mind a mai napig a kardiológiai összejtalkalmazás legnagyobb placebo-kontrollált, kettős vak vizsgálata volt. A tanulmány nagyon fontos, új megfigyeléseket eredményezett. Egyrészt az alacsony ejekciós frakciójú betegek alcsoport-

jában végzett elemzés szerint valószínűsíthető, hogy a myocardialis infarctust követő összejtkezelésből az alacsony ejekciós frakciójú betegek profitálnak a legtöbbit, másrészt ez a vizsgálat szolgáltatja az első morbiditási és mortalitási adatokat is. Az akut myocardialis infarctust követően intracoronarián alkalmazott autológ csontvelői eredetű összejtkezelés az egyéves követési periódus végén szignifikánsan csökkentette a mortalitást, az ismételt myocardialis infarctus és a revaszkularizáció közös végpontját. A vizsgálat kedvező morbiditási és mortalitási eredményeit gyengíti az alacsony eseményszám, s az, hogy morbiditás és a mortalitás értékelése a vizsgálat másodlagos végpontja volt.

2. Krónikus ischaemiás szívbetegségben

Krónikus ischaemiás szívbetegségben, megtartott systolés balkamra-funkció mellett az összejtkezelés elsődleges célja az ischaemiás tünetek enyhítése és a bal kamrai remodelizáció megállítása, illetve megakadályozása, és ezáltal a szívelégtelesség kialakulásának megelőzése vagy lassítása lehet.

A megtartott systolés bal kamra funkcióval járó krónikus ischaemiás szívbetegségben végzett összejt kezeléssel kapcsolatosan meglehetősen kevés adat áll rendelkezésünkre.

A IACT vizsgálatban (27) *Strauer és munkatársai* az akut myocardialis infarctust követően hónapokkal-évekkel (5 hónap – 8,5 év) alkalmazott intracoro-

2. táblázat

Ischaemiás cardiomyopathiában végzett klinikai vizsgálatok (29-33) eredményei

	n	FUP (hó)	Kedvező hatás	LVEF változás
Perin, 2003 (29)	21	4	NYHA ↓, CCS ↓, LVEF ↑, ESV ↓, revers. deff. ↓	30,0±5,56% → 35,5±7,85%
Silva, 2004 (30)	5	6	Terhelési kapacitás ↑, myoc. peak O ₂ fogy. ↓	30,0±8,0% → 28,0±12,0%
Assmus, TOPCARE-CHD, 2006 (31)	92	3	LVEF ↑	41,0±11,0% → 43,0±10,0%(angio)
Chen, 2006 (32)	55	3	LVEF ↑, revers. deff. ↓, NYHA ↓	26,0±6,0% → 37,0±9,0
Yelda, 2007 (33)	10	6	LVEF ↑, infarct area ↓	30,0±6,6% → 36,2±7,3% (echo)

nariás csontvelői eredetű összejtkezelés kedvező hatását igazolták. A beavatkozás után 3 hónappal az infarctusos terület nagysága csökkent, a globális és szegmen-tális balkamra-funkció pedig szignifikánsan javult.

Erbs és mtsai vizsgálata (28) azt igazolta, hogy átlagosan több mint 7 hónappal a myocardialis infarctust követően, intracoronariásan alkalmazott keringő progenitor sejtek jelentősen javították a coronariaperfúziót, csökkentették az infarctusos terület nagyságát és szignifikánsan javították a bal kamrai ejekciós frakciót.

Ezek az eredmények ellene szólnak azoknak a korábbi feltételezéseknek, miszerint az összejt implantáció kedvező hatása kizárólag az infarctust követő spontán sejtregenerációs folyamatok felgyorsításának és felerősítésének következménye, s ennek megfelelően kedvező hatásra csak az infarctust követő napokban számíthatunk.

3. Ischaemiás cardiomyopathiában

A károsodott systolés balkamra-funkcióval járó, ischaemiás és nem ischaemiás eredetű cardiomyopathiában, az összejt alkalmazása egy új terápiás lehetőség lehet, a systolés balkamra-funkció javítására, a betegek klinikai állapotának, s merész feltételezések szerint kórkép prognózisának kedvező befolyásolására.

Az ischaemiás cardiomyopathiában végzett vizsgálatok kis számuk és alacsony betegpopulációjuk ellenére a legnagyobb jelentőségűnek tekinthetők (29-33).

Ebben a súlyos szívelégtelenségben szenvedő, súlyos ischaemiás tüneteket mutató, mindenféle revaszkularizációra alkalmatlan betegcsoportban a részben intracoronariásan, részben percutan intramyocardialisan alkalmazott összejtkezelés hatására a betegek klinikai állapotának javulását, a bal kamrai ejekciós frakció növekedését észlelték. A javulás mértéke pl. *Silva és mtsai* (30) vizsgálatában olyan mértékű volt, hogy az 5 szívtranszplantációra váró beteg közül 4 levehető volt a transzplantációs listáról.

E betegcsoport kezelésének észszerűségét támasztja alá az a logikus megfontolás is, hogy ennek a betegcsoportnak van a legnagyobb szüksége minden olyan beavatkozásra, amely javítani tud a betegek hemodinamikai állapotán, klinikai státusán és prognózisán, ennek megfelelően itt a legkedvezőbb a „risk-benefit” arány.

4. Nem ischaemiás cardiomyopathiában

A nem ischaemiás eredetű szívelégtelenségben még most folynak az első összejtkezeléssel végzett vizsgálatok (TOPCARE-CHF, MiHeart), melyek eredményei a közel jövőben várhatók. Előzetes adatok a TOPCARE-CHF vizsgálat kedvező eredményére utalnak.

A közelmúltban publikálták, az első, csontvelői eredetű összejtekkel akut myocardialis infarctust követően és krónikus ischaemiás szívbetegségben végzett, 18 randomizált, kontrollált vizsgálat, illetve kohort vizsgálá-

lat metaanalízisének eredményét (34). A metaanalízis a bal kamrai ejekciós frakció szignifikáns 3,66%-kal történő javulását ($p < 0,001$), az infarctusos terület 5,49%-os csökkenését ($p < 0,005$) és a bal kamrai végsystolés térfogat 4,8 ml-rel történő csökkenését ($p < 0,01$) igazolta.

Az összejtkezelés problémái

Miután a kezdeti ígéretes experimentális eredményeket követően, meglehetősen hamar elkezdődtek a cardialis összejtkezeléssel kapcsolatos klinikai vizsgálatok, számos megválaszolatlan kérdéssel kell szembenéznünk. Ezek közül a legfontosabbak, hogy mi az ideális összejttípus, s mi a megfelelő sejtszám, mi a legkedvezőbb összejtbeviteli módszer, mi az összejt-implantáció optimális ideje, melyik az a betegcsoport, amelyik a legtöbbet profitál az összejtkezelésből, van-e proliferatív kapacitása a beültetett összejteknek az emberi myocardiumban, s végül hogyan segíthetnénk elő a beültetett sejtek túlélését.

A sejtek túlélésének vizsgálatával kapcsolatos legfontosabb probléma, a megfelelő in vivo sejtjelölési módszerek hiánya. A jelenleg rendelkezésünkre álló, kisszámú experimentális és klinikai vizsgálat eredménye alapján a beültetett összejtek 90%-a néhány órán belül elpusztul. *Hou és mtsai* (35) adatai szerint intracoronariás összejtalkalmazás során néhány óra múlva csupán a sejtek 2,6%-a, retrográd transvenosus kezelés kapcsán a sejtek 3,2%-a és direkt intramyocardialis bevitel esetén a sejtek 11%-a található a myocardiumban. Az injektált sejtek többsége a tüdőbe, illetve a perifériás keringés révén a májba, illetve a lépbe kerül. A myocardiumban maradó sejtek jelentős része is fagocitózis, illetve apoptózis áldozta lesz.

A csontvelői eredetű sejtekkel kapcsolatos fontos probléma a rövid telomer, melynek következtében ezek a sejtek néhány sejtciklus alatt elvesztik replikációs képességüket (36).

Az összejtkezelés további jelentős problémáját jelenti az, hogy az összejtek mobilizációja és funkciója részben az életkor előrehaladtával, részben bizonyos rizikófaktorok jelenlétében jelentősen romlik. A keringő endothelialis progenitor sejtek száma és a kombinált Framingham rizikófaktor score között szignifikáns negatív korreláció van (37). Érdekes megfigyelést jelent az is, hogy a keringő endothelialis progenitor sejtek száma sokkal jobb prediktora a vascularis reaktivitásnak mint a konvencionális rizikó faktorok jelenléte, vagy hiánya.

A nem ischaemiás eredetű szívelégtelenségben még most folynak az első összejtkezeléssel végzett vizsgálatok (TOPCARE-CHF, MiHeart), melyek eredményei a közeli jövőben várhatók. Előzetes adatok a TOPCARE-CHF vizsgálat kedvező eredményére utalnak.

A közelmúltban publikálták az első, csontvelői eredetű összejtekkel akut myocardialis infarctust követően és krónikus ischaemias szívbetegségben végzett, 18 randomizált, kontrollált vizsgálat, illetve kohort vizsgálat metaanalízisének eredményét (34).

Új irányok az összejt kezelés kardiológiai alkalmazásában

▶ Embryonalis összejtek alkalmazása

Az embryonalis összejtek alkalmazása a cardialis összejtkezelésben meglehetősen kézenfekvő lenne, hiszen az embriyonális összejtek pluripotensek, azaz képesek bármilyen szövetspecifikus sejtté differenciálódni (cardiomyocytákká, endothelsejteké is), az embryonalis összejtekből képződő szívizomsejtek és a recipiens cardiomyocyták között desmosomák és gap junctionok alakulnak ki, s a szöveti hisztokompatibilitási antitestek csaknem teljes hiánya miatt immunogenitásuk alacsony. Állatkísérletekben ezek a sejtek a szívizomba történő implantációjukat követően tartósan életben maradtak, csökkentették az infarctusos terület nagyságát, javították a regionális és a globális balkamra-funkciót, valamint a kontraktilitást (38). A humán embryonalis összejtek, melyek sejtkultúrákban korlátlan ideig eltarthatók, ischaemiátűrő képességük pedig genetikai módszerekkel javítható, állatkísérletekben szintén kedvező eredményeket mutattak (39). Az embryonalis összejtek alkalmazását számos probléma nehezíti (pl. teratoma-képződés veszélye, arrhythmiaák jelentkezése, rejeckció az allogén alkalmazás miatt), illetve felhasználásukat gyakorlatilag lehetetlenné teszik az embryonalis összejtek alkalmazására vonatkozó megoldatlan jogi és etikai problémák.

▶ Egyéb sejttípusok

Az a felismerés, hogy a csontvelői eredetű összejt alkalmazás során az elérhető sejtszám meglehetősen alacsony, további összejttípusok vizsgálatához vezetett. Döntően experimentális vizsgálatokban elkezdődött többek között a zsírszöveti eredetű összejtek, endometrialis összejtek, a prostata eredetű összejtek, az amnionfolyadékából származó összejtek vizsgálata. A humán kardiológiai összejtalkalmazásban az előbbi sejtek igazi klinikai relevanciája még meghatározásra vár.

▶ Sejt alapú génterápia

Az elmúlt években elkezdődtek azok a vizsgálatok, melyekben a génterápia eszközeit használják az implantált összejtek funkciójának és túlélésének javítására. A kezdeti vizsgálatok a telomeráz, illetve a telomeráz reverz transzkriptáz aktív alegységének endothelialis progenitor sejtbe történő transzdukciójának kedvező hatását mutatták (40). A VEGF overexpresszió szintén kedvező hatásának bizonyult részben az angiogenezisben, részben a kamrafunkció javulásában. Ezentúl a

VEGF transzfekció javította a sejtek túlélését is. A VEGF transzfekció kedvező hatásának egyik lehetséges mechanizmusa, a fokozott angiogenezis és vaszkulogenezis, melynek révén javul az implantált sejtek tápanyag ellátása az alapvetően ischaemiás környezetben (41). A kedvező hatás másik magyarázata a VEGF vasodilatator hatása lehet, melyet a heg körüli terület arterioláira és kapillárisaira kifejt.

▶ „Tissue engineering” – mesterségesen előállított szívizomszövet

Az ex vivo létrehozott szívizomszövet kialakításának elvi alapját különböző sejtenyészési eljárások adják. A módszer lehetővé teszi a szívizomszövet „folt-szerű” vagy egy sejtrétegben történő pótlását. A beültetett szövet strukturális és elektromos integrációja azonban még nem egészen megoldott. *Miyahara és mtsai* (42) igazolták egy egy-sejtrétegű mesenchymalis összejtekből álló szövet növekedését és túlélését.

▶ Enhancement therapy

További módszerekre van szükség ahhoz, hogy javítsuk az implantált sejtek beágyazódását és túlélését. Ilyen módszerek lehetnek többek között a sejtek prekondicionálása túlélő „koktélokkal”, növekedési faktorokkal és signal faktorokkal (43). Korai vizsgálatokból kiderült, hogy a statinok is képesek növelni az endothelialis progenitor sejtek számát és funkcióját.

Konklúzió

A cardialis összejtkezelés ígéretes módszernek tűnik mind a szívelégtelenség megelőzésében, mind a már kialakult szívelégtelenség kezelésében, legyen az akár ischaemiás, akár nemischaemiás eredetű. A rendelkezésünkre álló vizsgálati eredmények alapján a percutan alkalmazott összejtkezelés biztonságos módszernek tűnik. Az adatok többsége a cardialis összejtkezelés kedvező hatását mutatja a globális és szegmentális balkamra-funkcióra, az infarctusos terület nagyságára és a myocardiumperfúzióra. A kedvező experimentális és klinikai vizsgálati eredmények ellenére számos kérdésre kell még válaszolni, míg eljutunk addig, hogy a megfelelően kiválasztott betegpopuláció a számára ideális sejttípussal, optimális időben részesül sejterápiában. Ezekhez a nélkülözhetetlen információkhoz csak szigorú tudományos igényességű experimentális vizsgálatokból, az előzetes klinikai adatok megfelelő értékeléséből és megfelelően tervezett randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok eredményeiből juthatunk.

Irodalom

1. Jessup M, Brozena M. Heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 2007-18.
2. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991; 121: 951-7.

3. Masoudi FA, Havranek EP, Krumholz HM. The burden of chronic congestive heart failure in older persons: magnitude and implications for policy and research. *Heart Fail Rev* 2002; 7: 9-16.
4. Menasche P. Cell transplantation in myocardium. *Ann Thorac Surg* 2003; 75 (Suppl 6): S20-S28.
5. Anversa P, Kajstura J. Ventricular myocytes are not terminally differentiated in the adult mammalian heart. *Circ Res* 1998; 83: 1-14.
6. Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Eng J Med* 2001; 344: 750-7.
7. Anversa P, Kajstura J, Leri A, Bolli R. Life and death of cardiac stem cells: a paradigm shift in cardiac biology. *Circulation* 2006; 113:1451-63.
8. Wollert KC, Drexler H. Cell based therapy for heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21: 234-239.
9. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410: 701-5.
10. Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H et al. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature* 2004; 428: 668-673.
11. Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL et al. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature* 2004; 428: 668-673.
12. Tambara K, Sakakibara Y, Sakaguchi G et al. Transplanted skeletal myoblasts can fully replace the infarcted myocardium when they survive in the host in large numbers. *Circulation* 2003; 108 (Suppl 1): I1259-63.
13. Leobon B, Garcin I, Menesche P et al. Myoblasts transplanted into rat infarcted myocardium are functionally isolated from their host. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 7808-11.
14. Tambara K, Sakakibara Y, Sakaguchi G et al. Transplanted skeletal myoblasts can fully replace the infarcted myocardium when they survive in the host in large numbers. *Circulation* 2003; 108 (Suppl 1): I1259-63.
15. Pagani FD, DerSimonian H, Zawadzka A et al. Autologous skeletal myoblasts transplanted to ischaemia-damaged myocardium in humans. Histological analysis of cell survival and differentiation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 879-88.
16. Kornowski R, Hong MK, Gepstein et al. Preliminary animal and clinical experiences using an electromechanical endocardial mapping procedure to distinguish infarcted from healthy myocardium. *Circulation* 1998; 98: 1116-24.
17. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002; 106: 1913-8.
18. Schachinger V, Assmus B, Britten MB, et al. Transplantation of progenitor cells and regenerative enhancement in acute myocardial infarction. Final one-year result of the TOPCARE AMI trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1690-9.
19. Chen SL, Fang WW, Ye F et al. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 94: 92-95.
20. Ge J, Li Y, Qian J et al. Efficacy of emergent transcatheter transplantation of stem cells for treatment of acute myocardial infarction (TCT-STAMI). *Heart* 2006; 92: 1764-1767.
21. Ruan W, Pan C, Huang G, Li Y, Ge J, Shu X. Assessment of left ventricular segmental function after autologous bone marrow stem cells transplantation in patients with acute myocardial infarction by tissue tracking and strain imaging. *Chin Med J* 2005; 118: 1175-1181.
22. Meyer GP, Wollert KV, Lotz J et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrow transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial. *Circulation* 2006; 113: 1287-1294.
23. Janssens S, Dubois C, Bogaert J et al. Autologous bone-marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 113-121.
24. Lunde K, Solheim S, Aakhus S et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction: *N Engl J Med* 2006; 355: 1199-1209.
25. Schachinger V, Erbs S, Elsasser et al; REPAIR-AMI Investigators. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 2006; 355: 1210-1221.
26. Wollert KV, Meyer GP, Lotz J et al. Intracoronary autologous bone marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised, controlled clinical trial. *Lancet*. 2004; 16: 364:141-8.
27. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Regeneration of human infarcted heart muscle by intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in chronic coronary artery disease: the IACT Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1651-1658.
28. Erbs S, Linke A, Adams V, et al. Transplantation of blood-derived progenitor cells after recanalization of chronic coronary artery occlusion: first randomized and placebo-controlled study. *Circ Res* 2005; 97: 756-762.
29. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 2294-2302.
30. Silva GV, Perin EC, Dohmann HF, et al. Catheter-based transendocardial delivery of autologous bone-marrow-derived mononuclear cells in patients listed for heart transplantation. *Tex Heart Inst J* 2004; 31: 214-219.
31. Assmus B, Honold J, Schachinger V, et al. Transcoronary transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 1222-1232.
32. Chen S, Liu Z, Tian N, et al. Intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cells for ischemic cardiomyopathy due to isolated chronic occluded left anterior descending artery. *J Invasive Cardiol* 2006; 18: 552-6.
33. Yelda T, Berrin U, Murat S, et al. Intracoronary stem cell infusion in heart transplant candidates. *Tohoku J Exp Med* 2007; 213: 113-20.
34. Abdel-Latif A, Bolli R, Tleyjeh IM. Adult Bone Marrow-Derived Cells for Cardiac Repair. A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167: 989-997.
35. Hou D, Youssef EA, Brinton TJ, et al. Radiolabeled cell distribution after intramyocardial, intracoronary and interstitial retrograde coronary venous delivery: implication for current trials. *Circulation* 2005; 112: 150-56.
36. Anversa P, Kajstura J, Leri A, et al. Life and death of cardiac stem cells: a paradigm shift in cardiac biology. *Circulation* 2006; 113: 1451-63.
37. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Eng J Med* 2003; 348: 593-600.
38. Min JY, Yang Y, Converso KL et al. Transplantation of embryonic stem cells improves cardiac function in postinfarcted rats. *J App. Physiol* 2002; 92: 288-96.
39. Gepstein L. Derivation and potential applications of human embryonic stem cells. *Circ Res* 2002; 91: 866-76.
40. Liu X, Chen Y, Zhang F, et al. Synergistically therapeutic effect of VEGF 165 and angiopoietin-1 on ischemic rat myocardium. *Scand Cardiovasc J* 2007; 41: 95-101.
41. Penn MS. Cell based gene therapy for the prevention and treatment of cardiac dysfunction. *Nature* 2007; 4: S83-S88.
42. Miyahara Y, Nagaya N, Kataoka M, et al. Monolayered mesenchymal stem cells repair infarcted myocardium after myocardial infarction. *Nat Med* 2006; 12: 459-465.
43. Seeger FH, Zeiher AM, Dimmeler S. Cell-enhancement strategies for the treatment of ischaemic heart disease *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4: S110-113.

Szívtranszplantáció végstádiumú szívelégtelenségben és a hazai eredmények

Heart transplantation in end stage heart failure – latest results in Hungary

ÖSSZEFOGLALÁS A szívtranszplantációra leggyakrabban végstádiumú szívelégtelenség miatt kerül sor. A háttérben ischaemiás vagy nemischaemiás cardiomyopathia állhat, ritkábban inoperabilis billentyűbetegség vagy congenitalis betegség az ok. Minden beteget először szívtranszplantációs várólistára kell helyezni. Maga a várólista nem annyira lista, mint inkább egy adatbázis, ami az egyes betegek részletes adatait tartalmazza annak érdekében, hogy segítse a sebészt annak a betegnek a kiválasztásában, akinél a felajánlott szerv transzplantációja a legnagyobb haszonnal jár. Életkor, nem, diagnózis, vércsoport, testméretek és a sürgősségi csoport a legfontosabb paraméterek, melyek befolyásolják a választást. A listán lévő betegek szoros követése feltétlenül szükséges. A transzplantáció után az elkezdett immunszuppresszív kezelés célja a beültetett szív rejekciójának kivédése. Az akut celluláris rejekció felismerésének legbiztosabb módja a rutin endomyocardialis biopsia. A késői érkárosodás, az ún. cardiac allograft vasculopathy (CAV) a késői halálozás legfőbb oka a szívtranszplantáltak körében. Minél több akut rejekciós epizód zajlik le a korai szakaszban, annál korábban alakul ki a CAV. A hazai szívtranszplantációs program 15 éve indult és 2007. december 31-ig 124 betegnek 126 szívtranszplantáció történt. Jelenleg 73 beteget gondozunk.

KULCSSZAVAK szívelégtelenség, szívtranszplantáció, waiting list

SUMMARY The indication for heart transplantation is mainly heart failure. Ischaemic and non-ischaemic cardiomyopathies represent the majority of indications but inoperable valvular or congenital diseases are also to consider for htx. All candidates for heart transplantation are to be enrolled to the transplant waiting list. The waiting list is a database with detailed patient data to support the surgeon in decision making with regard to the allocation the donor organ to a particular patient, who would gain the greatest benefit with the transplantation. Age, gender, diagnosis, blood group, body size and the urgency score are the main parameters influencing the allocation. A close follow up of the listed patients is required. After the procedure, immunosuppressive therapy is started in order to prevent rejection of the implanted heart. Routine repeated endomyocardial biopsy is the best method to reveal acute cellular rejection. Cardiac allograft vasculopathy (CAV) is the main late cause of death. The more number of acute rejection episodes, the earlier the development of CAV. The Hungarian heart transplant program has started 15 years ago and until December 31st 2007, 1126 transplantations were performed in 124 patients. 73 patients are now in the transplant program.

KEY WORDS heart failure, heart transplantation, várólista

Karlócai Kristóf

Semmelweis Egyetem
Pulmonológiai Klinika

LEVELEZÉSI CÍM:
Dr. Karlócai Kristóf
1125-Budapest,
Diósárok u. 1/c
e-mail:
kristof@karlocai.hu

A szívtranszplantáció definíciója

A szívtranszplantáció műtéti eljárás, melynek során cadaver donorból kivett szívet a beteg szívének helyére ültetik be úgy, hogy ettől kezdve az új szerv végzi a vérkeringését.

A szívtranszplantáció technikája

Várólistára kerülés

A szívtranszplantáció csak olyan személyen végezhető el, aki transzplantációs várólistára előzőleg felkerült. Ennek a szigorú szakmai és egyben jogszabályi követelménynek több oka is van. Az egyik, hogy minden alkalmas donor szerv esetén át kell tekinteni valamennyi szóbajövő beteget és az összes párosítási – allokációs – lehetőség átgondolása után szabad csak hozzá

beteg kiválasztani. Ezt az áttekintést épp a várólista teszi lehetővé. Másik ok, hogy a gondos transzplantáció előtti kivizsgálást a listára kerülés szigorú előírt pontjainak végrehajtása garantálja, így kerülhető el a legbiztosabban, hogy hibás kivizsgálás, illetve feledékenység miatt emelkedjék a beteg kockázata. Harmadik ok, hogy a listára mindig a várólistabizottság helyezi a beteget és több szakember együttesen nagyobb eséllyel hozza meg a legjobb szakmai döntést. Negyedik ok, hogy az egészséges listázási szempontok az egész transzplantációs tevékenység tudományos feldolgozását és időszakos korrigálását hatékonyra teszik (1. táblázat).

1. táblázat

Miért jó a kötelező várólista?

- ▶ Teljes lista áttekintése
- ▶ Hibátlan kivizsgálás
- ▶ Bizottsági döntés
- ▶ Eredmények összehasonlítása

A betegeket tehát a később részletezett kivizsgálás után várólistára helyezi a Szívtranszplantációs Várólista Bizottság (1). Sürgős esetben is szükséges a listára helyezés, ilyenkor is el kell végezni a megfelelő kivizsgálást, csak gyorsított ütemben. Annak nincsen akadálya, hogy akár már néhány órán belül a műtét megtörténhessen. Ugyancsak a bizottság jogosult a várólistáról való levételre. Erre akkor kerülhet sor, ha nincs már indikáció vagy kontraindikáció lép fel.

A várólistára helyezett betegnek már a felkerülés-kor mindent meg kell tennie annak érdekében, hogy az átültetés-kor kapott szervvel „jól gazdálkodjon”, az minél tovább működjön. Ha életmódján nem tud változtatni, az kontraindikációt jelent. Teljesen és véglegesen el kell hagynia a dohányzást. Legalább fél éves dohányzásmentes időszak szükséges ahhoz, hogy a szervezetből kiürüljenek a toxinok, és hogy esély legyen az állapot tartósságára. A poszttranszplantációs vasculopathia esélye dohányzás mellett olyan nagy, hogy értelmét veszti a transzplantáció. Hasonlóan teljes alkoholtiltalom is szükséges. Az immunosuppresszív gyógyszerek a májban metabolizálódnak, az ugyancsak májban lebomló alkohol ezt jelentősen befolyásolja. Az immunosuppresszió nem lesz tartós és egyenletes, ami graftvesztést okozhat. A beteg táplálkozásának megváltoztatásához diétás szakember segítségére szükség lehet. Sószegény diéta a folyadékretenció veszélye miatt műtét előtt és utána is kötelező. Fel kell készülni a szteroidok étvágygerjesztő és diabetogén hatásának megfelelő táplálékbevitellel való ellensúlyozására. A rendszeres torna a műtét előtt a vázizomzat megőrzését célozza, a cardialis cachexia jelentős halálozást növelő tényező. A tréning segít a korai postoperatív időben is. Amennyiben cukorbetegség, vagy hypertonia is fennáll, ezek gondos gyógyszeres beállítása és a gyógyszer-

rek előírás szerinti szedése feltétlenül szükséges (2) (2. táblázat).

2. táblázat

Beteg kötelessége a várólistán

- ▶ Dohányzás elhagyása
- ▶ Alkohol elhagyása
- ▶ Egészséges táplálkozás
- ▶ Rendszeres torna
- ▶ Diabetes és hypertonia beállítása

Várólista

Nem lehet előre megmondani, ki mennyi időt tölt a várólistán. A donorjelentés értelemszerűen kiszámíthatatlan. Mégis, mennél nagyobb egy szívtranszplantációs központhoz tartozó lakosság szám, annál nagyobb eséllyel lehet megbecsülni a beérkező szervek számát. A listáról nem a felkerülés sorrendjében kerülnek a betegek transzplantációra. A listát helyesebb lenne adatbázisnak nevezni, a betegek törzsadatait, a kiválasztás szempontjait és minél részletesebb klinikai adatokat tartalmaz. A kiválasztás fő szempontja a beteg neme, életkora, betegsége, vércsoportja, testsúlya, súlyossági állapota. Másodlagos szempont a társbetegségek, a korábbi mellkasi műtéti beavatkozások típusa és száma, a beteg elérhetősége. A nemzetközi adatok szerint a várólistán az átlagos várakozási idő 200 nap. Ez az idő a beteg vércsoportjától, a súlyától és a sürgősségi állapottól is függ. A listán várakozás nehéz próbatétel a betegek számára. A transzplantációs központ munkatársain túl ehhez a betegszervezet tagjai is nagy hatékony lelki segítséget tudnak adni.

Várólistagondozás

A listán várakozó betegek állapota időről időre megváltozik. Súlyosbodhat az alapbetegségük, ritmuszavarok léphetnek fel, vagy keringési elégtelenségük romolhat. Társbetegségek léphetnek fel, amik befolyásolják a transzplantálhatóságot. De állapotjavulás is bekövetkezhet pl. új gyógyszeres, vagy nem gyógyszeres kezelés hatására. Ahhoz a célhoz, hogy mindig műtetre ideálisan alkalmas betegek közül tudjon a sebész riadó esetén választani, a már várólistára helyezett betegeket rendszeresen felül kell vizsgálni, mind a műtéti alkalmasságáról, mind az indikációról időről időre meg kell győződni, bizonyos vizsgálatokat tervezetten meg kell ismételtetni. Ehhez a beteget gondozó kardiológus és a várólistabizottság között szoros szakmai együttműködés szükséges. Ha időleges alkalmatlanság áll fenn, annak megszüntéig a beteget a listáról le kell venni, majd újra visszahelyezni (3. és 4. táblázat).

3. táblázat

<i>Szívtranszplantációs várólistára való felkerülés kritériuma</i>
--

- ▶ A szívtranszplantáció indikációja fennáll, és
- ▶ Nincs a transzplantációt kontraindikáló állapot, és
- ▶ A transzplantációt a beteg elfogadja

4. táblázat

<i>A szívtranszplantációs várólistáról való levétel kritériuma</i>
--

- ▶ A szívtranszplantáció indikációja már nem áll fenn, vagy
- ▶ A szívtranszplantációt kontraindikáló állapot alakult ki

Donor szervek

Beültethető szívet agyhalottból lehet eltávolítani. Az agyhalált a kezelésben nem érintett, független, 3 tagú bizottság mondja ki, a szív alkalmasságát a körelőzmény, az EKG, az echokardiográfia, esetleg koronarográfia és az explantációkor a szívsebész közvetlen vizsgálata dönti el. A nagy donorhiány miatt egyre jobban terjed a világban a nem hibátlan szívek felhasználása is (3).

A szívtranszplantáció

A donorjelentést a szervkoordinációval megbízott iroda a szívsebészhez juttatja el. Az ő felelőssége, hogy a várakozók közül kiválassza azt a beteget, akinek a felajánlott szerv várhatóan a legnagyobb nyereséget hozza. Ehhez néhány óra áll rendelkezésre. Gyakran szükséges ilyen esetben a listáról kiválasztott betegek kezelőorvosával, illetve a kardiológiai központ orvosával beszélni. Kapcsolatba kell lépni a donor kivizsgáló orvossal is, az ottani adatok befolyásolják a szerv elfogadását és a betegkiválasztást is. Végül a listán lévő beteggel is beszél a sebész, mert hasznos adatokat kaphat a pillanatnyi állapotáról (5. táblázat).

5. táblázat

<i>Szivallokáció szabályai</i>

A vércsoport kompatibilitás és a testméretek szerint megfelelő betegek közül a recipienst a UNOS kritériumok és a súlyossági besorolás, ezek azonossága esetén a várakozási idő szerint kell kiválasztani.

Ha a legesélyesebbnek kiválasztott beteg alkalmasságával kapcsolatban a legkisebb kétely is felmerül, a sebész két beteget hív be a klinikára. A behívás, a lehetséges közeli műtét izgalma és annak elmaradása törvényszerűen nagy lelki terhet jelent a másik betegnek, de azért érdemes ezt mégis vállalni, mert csak így bizto-

sítható, hogy minden jó szerv felhasználásra kerüljön. Mire a műtét előtti gyors vizsgálatok eredménye megérkezik, ami esetleg kontraindikálja a beavatkozást, már késő új beteget otthonról riadóztatni.

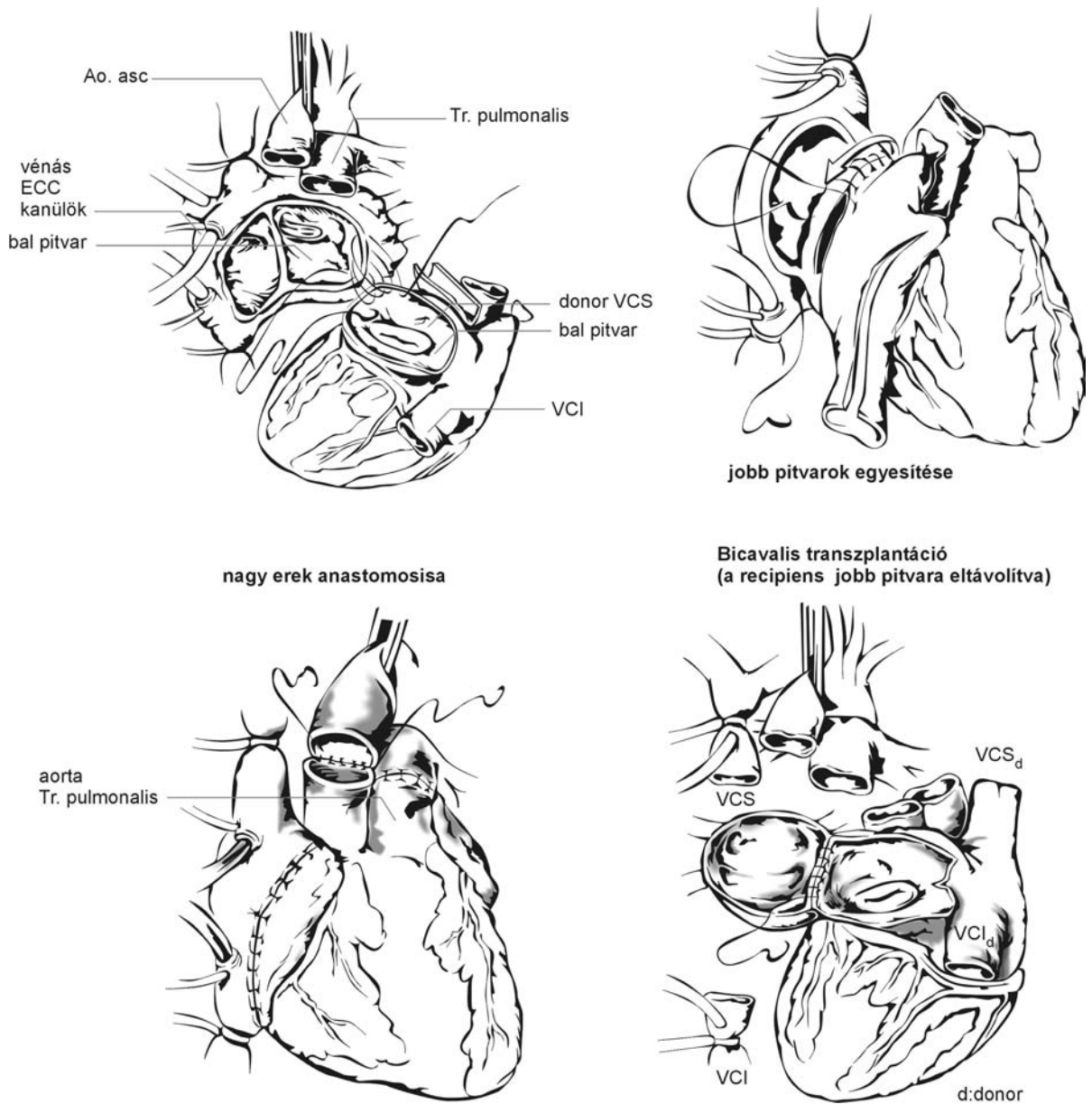
A műtét sternotomiával indul. Korábbi szívműtét után a heges összenövések szétválasztása jelentősen meghosszabbíthatja a beavatkozást, ami nem tesz jót a hűtőtáskában várakozó szívnek. A donorkeringés leállítás és a szív újraindítása között legfeljebb hat óra telhet el, de minél rövidebb ez az idő, annál könnyebb ébredés és könnyebb korai posztoperatív szak várható. Az extracorporalis keringés korai, femoralis elindítása rövidítheti és biztonságosabbá teheti a mellkas nyitást. Orthotop szívtranszplantáció esetén a pericardium megnyitása után a beteg szívből csak a bal pitvar hátsó fala marad a mellkasban. Ehhez varrja a szívsebész a donor bal pitvarát, anastomosist készít mindkét vena cavara, az aortára és a pulmonalis arteriára. A melegítés hatására az új szív spontán is indulhat, ami kedvező jel, de általában defibrillálás szükséges (1. ábra).

A közvetlen transzplantáció utáni időszak kritikus, mert ilyenkor léphet fel hiperakut rejekció, vagy akár súlyos infekció. A kezdeti időben a kilökődés gátlásában az indukciós terápia, a fertőzés veszélyben a teljes sterilitás biztosítása és a szigorú elkülönítés csökkenti a korai halálozást. A korai mobilizálásra törekedni kell.

Az új szív alapritmusa magasabb és fizikai, vagy lelki terhelésre csak fokozatosan képes a frekvenciát emelni. Ez a denervált állapot általában jól elviselhető, kevés panaszt okoz (4). Évek múlva sok esetben reinnerváció igazolható. A szívtranszplantációval különösen sok lelki zavar, néha klinikai depresszió társulhat, ezt szakember és a segítő család jó eredménnyel győzi le.

A jó túlélési eredményekben a cyclosporin immun-suppresszív szer 1983-as bevezetése alapvető volt. A készítmény ma is forgalomban van, és kitűnő eredményekkel alkalmazzák. Közeli rokona az egyik legújabb gyógyszer, az everolimus, ami biztonságos alternatívát kínál, kevésbé nefrotoxikus. Másik bázis kényítmény lehet az ugyancsak calcineurin inhibitor tacrolimus. Ezek az immun-suppresszív szerek gátolják az idegen szövetnek felismert új szív elleni T-sejt inváziót (5). A készítmények kézremegést, magasabb koleszterinszintet, magas vérnyomást okozhatnak. Grapefruit fogyasztása kerülendő, mert a gyógyszer szintet emeli. Újabb készítmények (daclizumab) várhatóan tovább csökkentik a rejekció miatti klinikai események számát. Ma már szinte minden beteg kap mycophenolsavat, ami jól bevált proliferációgátló szer.

A rejekció az esetek legnagyobb részében klinikailag néma. Mellkasi fájdalom, nehézlégzés, influenza-szerű tünetek, láz utalhat kilökődésre. Felismerésének alap módszere az endomyocardialis biopsia. A biopót általában a jobb oldali v. jugularis internán, ritkábban a v. femoralison, illetve a v. subclavián át vezetjük a kamrai septum jobb oldalához. A meglehetősen in-



1. ábra

A kivett szív helyére a bal pitvari varratsorral illesztett donor szív és a nagyerek helyzete

vazív biopsiás rejekciófelismerő módszer neminvazív helyettesítése régóta kutatott terület. Ígéretes eredmények várhatók a vértesztekből, de ma még az enzimszint-emelkedés és a molekuláris genetikai azonosítás is kutatási fázisban van. Az echokardiográfia jó eséllyel kiszűri a súlyos rejekciókat, ha szöveti Doppler és falmozgás-analizáló üzemmódokat választunk. Az első évben a betegek 80%-ának 2-3 kisebb-nagyobb rejekciós epizódja lezajlik.

Az immunuszuppresszív kezelés fokozza a gyulladáshajlamot. Láz, izzadás, szédülés hívhatja fel figyelmünket gyulladáshajlamokra.

A korai rejekciók és gyulladáshajlamok mellett a koszorúér-betegségre való hajlam is jelentősen nagyobb a transzplantált szíven, mint a nem transzplantáltan. Ennek kivédésére rutin statinkezelést alkalmazunk.

Végül, a jelentősebb szövődmények közé a rosszindulatú daganatokra való fokozott hajlamot említhetjük. Ide bőrrák, a gastrointestinalis traktus daganatai, tüdőrák, malignus hematológiai betegségek és egyéb daganatok tartoznak. Korai felismerésük a hosszú távú eredményes kezelésük szempontjából fontos.

A szívtranszplantáció előnyei és kockázatai

A UNOS, a legnagyobb nemzetközi transzplantációs regisztert vezető szervezet adatai szerint az egyéves túlélés 85%. A kivizsgáláskor a különféle prognosztikai indexekkel azoknak a nagy kockázatúnak minősíthető betegeknek kínáljuk fel a műtétet, akiknek a belgyógyászati kezelés mellett az egyéves túlélése ennél az értéknél lényegesen kisebb. Így már az első év végén érzékelhető a szívtranszplantációval elérhető nyereség. Az öt éves túlélés 70%, a tízéves 50%. A számok használatakor figyelemmel kell lennünk arra is, hogy a ma transzplantáltak tovább élnek, mint a 10 évvel ezelőttiek. Sokan műtét után ismét dolgoznak, sokan rendszeresen sportolnak, hegyet másznak, úsznak, futnak. Bizonyítékaink vannak arra, hogy tornával a felépülési idő lecsökkenthető.

Korszerű eredmények a szívtranszplantációban

Számos alternatív eljárást ismerünk, ami azt célozza, hogy a súlyos szívbeteg tovább életben maradjon, amíg megfelelő szervet számára fel nem ajánlanak. Ilyen módszer a biventricularis pacemaker és az automata defibrillátor. Sebészeti eljárás a megnagyobbodott szív hálóval való beburkolása, ami a dilatációt akadályozza, illetve fékezi. A legnagyobb beavatkozást a mechanikus keringéstámogató eszközök, kamrai pumpák beültetése jelenti, melyek folyamatos nagy- (és kis-) vérköri keringést biztosítanak, jelentősen megemelik a perctérfogatot és drámai klinikai javulást okoznak. Az eljárás szövődeményekkel terhes, de ma már nem nélkülözhető a várólistán lévő súlyos betegek számára.

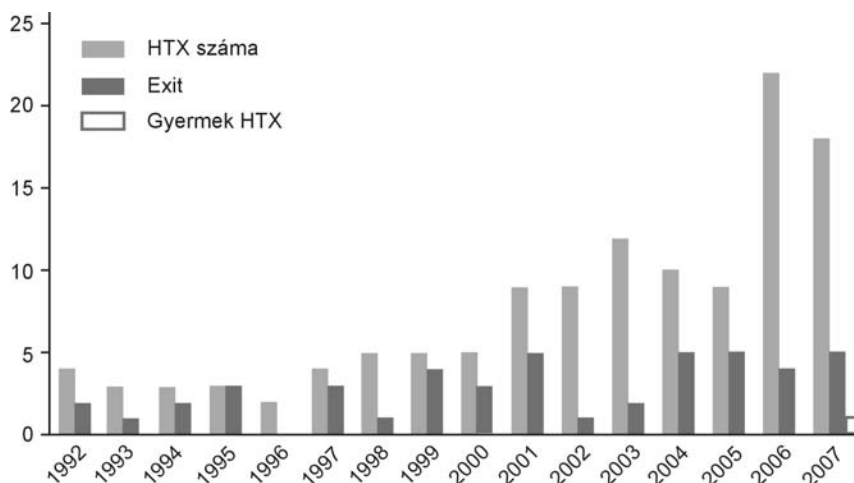
Jelentős kutatások zajlanak a végstádiumú szívelégtelességben alkalmazható genetikai módszerekkel. Ar-

ra ma még nincs túl biztató adat, hogy az évek során elpusztult szívizomzat helyett katéteres génterápiával új, működő szívizom lehetne létrehozni, ahogy az talán friss szívinfartusban előbb-utóbb elérhetővé válik. Ellenben arra talán realisabb az esély, hogy a beteg számára szövetkulturában „tenyésztett” szívizomzatot kb. 1 hónap alatt elő lehet állítani, ami talán használható lesz egy nem túl távoli jövőben.

Ma világszerte kb. 80 000 emberen végeztek szívtranszplantációt újszülöttől 70 éves korig. Az átlagos túlélési idő már 12 évre növekedett. Jó néhány beteg több mint 20 éve él új szívvel, sőt akadnak 30 éves túlélők is. A 20 év fölötti túlélésre a betegek 20%-a számíthat (6).

Hazai eredmények

2007-ben a hazai szívtranszplantáció elindításának 15 éves jubileumát ünnepeltük. Decemberig 124 betegnek 126 transzplantáció történt. A két retranszplantáció közül az egyik 7 év után diffúz coronaria vasculopathia miatt volt szükséges, a másik akut graft elégtelenség miatt 2 napos korban. Kombinált transzplantáció is történt szív és vese, illetve szív és tüdő egyidejű beültetésével, szekvenciális transzplantáció pedig szív, majd vese, illetve szív, majd csontvelő formájában. 73 beteg él, mai átlagos életkoruk 49 év, a transzplantációjuk idején átlag 46 évesek voltak. A gondozott betegek közül 14-nél szignifikáns koszorúér-betegséget állapítottunk meg, amit 12 esetben stentbeültetés is követett. Perifériás – főképp carotis – szűkület 7 betegnél igazolódott. Rosszindulatú betegség a mostani gondozottak közül 3 esetben alakult ki, veseelégtelenséget 18-nál találtunk. 2007-ben elindult a hazai gyermekszív-transzplantáció is (2. ábra).



2. ábra

Az elvégzett hazai szívtranszplantációk és a halálozás alakulása évenkénti bontásban (HTX száma 1992–2007 dec.; n = 124, exit: 51, él: 73)

Betegkiválasztás szívtranszplantációhoz

A szívtranszplantációs kivizsgálás költséges és sok szempontból megterhelő folyamat. Mielőtt a beteget kitennék ezeknek a vizsgálatoknak, át kell tekinteni, hogy van-e értelme transzplantációban gondolkodni. Ha a kivizsgálás feltételei adottak, akkor foglalkozunk csak az indikációkkal és a kontraindikációkkal (6. táblázat).

6. táblázat	
Transzplantációs kivizsgálás feltételei	
1.	Szignifikáns, funkcionális korlátozottság max. 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 fiatalabb életkor (56 és 65 év között egyéni elbírálás szükséges)
5.	Együttműködő, orvosi kezelést elfogadó beteg, aki a komplex gyógyszeres előírásokat családi segítséggel végre tudja hajtani
6.	Segítő családi hálózat a beteg lakásában vagy a közelében sz.sz. rendelkezésre áll

Indikációk és kontraindikációk

Ha a kivizsgálás feltételei adottak, a végstádiumú ischaemiás vagy nemischaemiás eredetű szívelégtelenség, vagy egyéb ritka ok (intractabilis ritmuszavar) és a súlyos funkcionális korlátozottság fennáll, meg kell beszélni a beteg prognózisát. A súlyos állapot és rossz prognózis együttesen indokolják a transzplantációt. A prognosztikai becsléshez optimális terápiás eredmény elérése szükséges (7) (7. táblázat).

7. táblázat	
A prognózis meghatározása	
A prognózis meghatározás feltétele az optimális terápia. Optimális terápia a szívelégtelenség gyógyszereinek széles körű és dózisu 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	Rossz prognózis
▶ NYHA stádium meghatározás	NYHA IV
▶ 6 perces járás teszt	300 m alatti járástávolság
▶ ergospirometria	10 ml/kg/min alatti maximális oxigénfogyasztás
HFSS pontrendszer	7,2-nél alacsonyabb

Ha más terápiát nem tudunk kínálni, a beteg együttműködő készsége és adottságai nem teszik lehetetlenné a műtétet, át kell tekinteni a kontraindikációkat. A többi parenchymás szerv súlyos működési zavara meghiúsíthatja a transzplantáció utáni felépülést, ezért ilyenkor nem szabad a műtétet elvégezni. Az alkalmatlanság lefolyása szerint lehet végleges vagy ideiglenes, súlyossága szerint abszolút vagy relatív. Relatív kontraindikációk halmozott előfordulása alkalmatlanságot jelent. Ha az ideiglenes kontraindikáció megszűnik, a beteg listázható. A relatív kontraindikációkat mérlegelni kell, ezek túl liberális kezelése a program eredményességét rontja, de egy-egy kivétel egyedi mérlegelés után tehető (8., 9., 10. és 11. táblázat).

8. táblázat	
A szívtranszplantáció indikációi	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Ischaemiás szívbetegség ▶ Nem ischaemiás eredetű cardiomyopathia ▶ Billentyűbetegségek ▶ Congenitális szívbetegség 	miatti szívelégtelenség rossz prognózissal
Ritkán:	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ intractabilis arrhythmia ▶ incurabilis szívtumor 	

Ha a szívelégtelenség akut, pl. akut szívinfartusban, 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 kivizsgálás menete

Teendő súlyos szívelégtelenségben lévő betegnél

Súlyos szívelégtelenség esetén a kezelő kardiológusnak mérlegelni kell a transzplantációra való alkalmasságot. El kell döntenie, hogy a kivizsgálásnak a feltételei adottak-e. Ha biztonságosan eldönthető az alkalmatlanság, főleg a beteget egy sor olyan vizsgálatnak alávetni, melyekre úgyis csak transzplantáció esetén lenne szükség. Ha a beteg megfelelőnek látszik, az adott osztályon elvégezhető vizsgálati leletek birtokában az országban regionális elven működő szívtranszplantációs központokba, a hemodinamikai laborral felszerelt egyetemi központokba kell a beteget továbbítani. A speciális vizsgálatokat (szerológiai vizsgálatok, Swan-Ganz-katéteres vizsgálat vasodilatator tesztel) itt végzik el, és ezek birtokában a beteget a várólistabizottságnak felajánlják. A transzplantációs alkalmasságról csak a bizottság jogosult döntenie, ezért is hiba a betegnek már korábban olyan információt adni, hogy szá-

9. táblázat

Végleges abszolút kontraindikációk

1. Súlyos irreverzibilis extracardialis szervkárosodás
2. Vascularis stroke súlyos maradványtünetekkel
3. Fixált kisvérköri hypertonia (vasodilatáció 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 (FIO₂ = 100%, 30 perc után pO₂ < 200 hgmm)
5. Súlyos diabetikus szervkárosodás
6. Súlyos fokú perifériás érbetegség
7. HIV antitest pozitivitás
8. Tartós pszichés instabilitás:
 - a) aktív psychosis, 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 szívműtét következményei, sternum osteomyelitis
14. Valamelyik ideiglenes kontraindikáció tartóssá válása

10. táblázat

Ideiglenes kontraindikációk

1. Súlyos átmeneti extracardialis szervkárosodás
2. Jelentős obesitas, BMI >30
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, infektív góc
9. Aktív dohányzás, drog- vagy alkoholfüggőség
10. A biztonságos immunszuppresszióhoz szükséges higiénés körülmények hiánya

11. táblázat

Relatív kontraindikációk

1. Fixált kisvérköri hypertonia (vasodilatatio után is PVR > 3,5 WU)
2. Inzulinkezelést igénylő diabetes mellitus
3. 3 évnél régebbi malignus betegség
4. Enyhe obesitas (BMI 27-30)
5. Közepes fokú osteoporosis
6. Központi idegrendszeri betegség (parkinsonismus)
7. Infiltratív cardiomyopathiák

mára kizárólag a transzplantáció az egyetlen út. Ha a bizottság a beteget listára helyezi, a regionális központ rendszeresen állapotjelentéseket ad.

A transzplantáció helye a krónikus szívelégtelenségben

A szívtranszplantáció Magyarországon már 15 éve elérhető gyógyító eljárás. A transzplantációk száma még nem éri el a becsült hazai igényeket, de az utóbbi

években örömdetesen szaporodott. A műteti eredményesség a nemzetközi adatokkal összevethető, azok átlagához közeli. Részletes kivizsgálás szükséges, hogy az indikációk és a kontraindikációk ismeretében a listára helyezéssel jó döntés születessen. Donorjelentés esetén a listán lévő betegek minél frissebb adatainak áttekintése biztosíthatja a célt, hogy minél kisebb legyen a lista- és a műteti halálozás. A műtét utáni immunszuppresszív kezelés a kilökődés veszélyét jelentősen mérsékli, de egyéb szövődményekhez, pl. krónikus ve-

12. táblázat

A recipiensvizsgálás összefoglalása

I. Klinikai, laboratóriumi vizsgálatok

- ▶ Testsúly, testmagasság
- ▶ Vércsoport, antitest szűrés
- ▶ Kémiai vizsgálatok (serum elektrolitek, glukóz, májenzimek, bilirubin, T3, T4, BUN, serum kreatinin, kreatinin clearance, total protein, serum albumin, lipidprofil,
- ▶ Kvalitatív és kvantitatív vérkép és thrombocytaszám meghatározás
- ▶ PRA-meghatározás. Ha a PRA aránya (panel reaktív antibody) >10%, lehetőleg HLA-tipizálás és crossmatch, 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)
- ▶ Prothrombinidő, parciális tromboplasztinidő
- ▶ Prostataszpecifikus antigén
- ▶ Széklet Weber-teszt

II. Egyéb eszközös vizsgálatok

- ▶ EKG
- ▶ Echocardiographia, rossz echókép esetén izotóp EF
- ▶ Coronarographia (ha szükséges)
- ▶ Jobb szívfél katheterezés – hemodinamika
- ▶ Mellkasröntgen (kétirányú) – méret, alak, szív- és tüdő struktúrája
- ▶ EKG
- ▶ Ergospirometria
- ▶ Spirometria
- ▶ Carotis Doppler
- ▶ Ormelléküreg felvétel
- ▶ Hasi ultrahang vizsgálat
- ▶ Perfúziós tüdőscintigráfia (tüdőembolia esetén)
- ▶ Viabilitás vizsgálatok SPECT, PET, DSE

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.

IV. Infektológiai vizsgálatok

A transzplantációval kapcsolatos fertőzések elleni védelem a műtét előtti infektológiai státusz 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, transzplantációban jártas infektológus szoros együttműködésére van szükség.

- ▶ Transzplantációt befolyásoló vizsgálatok
 - ▶ Hepatitis-B felületi antigen
 - ▶ 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
 - ▶ Rubeola titer
 - ▶ Herpes simplex (HSV) IgG titer --átvészeltséget mutat
 - ▶ Varicella zooster (VZV) titer (ha negatív, vakcina adása szóba jön)
 - ▶ Epstein-Bar-vírus (EBV) IgG titer – átvészeltséget mutat

seelégtelességhez, graft vasculopathiához, daganatos betegségekhez vezethet. Összességében a jól szervezett transzplantációs program jelentős életminőség-növekedést és meghosszabbított életet kínál a programban részt vevő betegeknek.

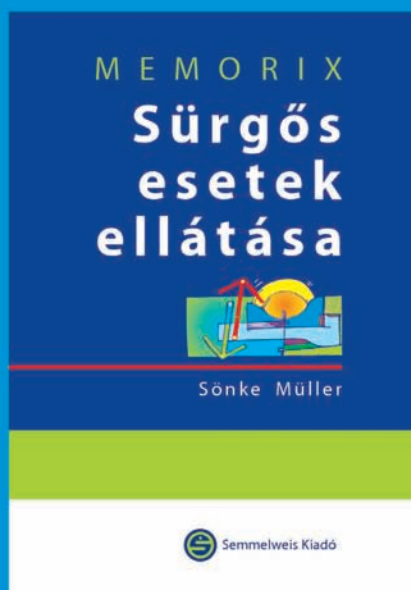
Irodalom

1. Kardiológiai Útmutató – Kardiológiai Szakmai Kollégium ajánlása: Szívtranszplantáció-jelöltek kiválasztása, pre- és postoperatív kezelése Budapest, 2006.
2. Ortiz V, Martínez-Dolz L, et al: Clinical and hemodynamic profile of patients with advanced heart failure considered for heart transplantation. *Transplant Proc.* 2007 Sep;39(7):2341-3
3. Wittwer T, Wahlers T. Marginal donor grafts in heart transplantation: lessons learned from 25 years of experience. *Transpl Int.* 2007 Dec 6;
4. Doesch AO, Celik S, et al. Heart rate reduction after heart transplantation with beta-blocker versus the selective If channel antagonist ivabradine. *Transplantation.* 2007 Oct 27; 84(8): 988-96.
5. Weng X, Zhong M, et al, Peptide-dependent inhibition of alloreactive T-cell response by soluble divalent HLA-A2/IgG molecule in vitro. *Transplantation.* 2007 Nov 27; 84(10): 1298-306.
6. Lietz K, Miller LW. Improved survival of patients with end-stage heart failure listed for heart transplantation: analysis of organ procurement and transplantation network/U.S. United Network of Organ Sharing data, 1990 to 2005. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Sep 25; 50(13):1282-90.
7. Hsu RB. Heart transplantation in patients with end-stage heart failure and cardiac ascites. *Circ J.* 2007 Nov; 71(11):1744-8.



**A Semmelweis Kiadó
a művészet
szolgálatában**

www.semmelweiskiado.hu



**A Semmelweis Kiadó
a tudomány
szolgálatában**

www.semmelweiskiado.hu

Molekulárgenomikai lehetőségek az ischaemiás szívkárosodás megelőzésében és kezelésében

Gene-based approaches in the prevention and therapy of ischaemic heart disease

Szelid Zsolt¹
Andréka Péter²

ÖSSZEFOGLALÁS A coronariabetegség és infarctus kialakulásában a konvencionális rizikófaktoroknak igen fontos szerepe van. Közismert azonban, hogy e betegségek gyakran mutatnak családi halmozódást és az utóbbi időben a genotípus-fenotípus analízisek során egyre több genomi variációval találunk összefüggést –ismert vagy ismeretlen funkciójú génszakaszokon az ischaemiás szívbetegséggel és myocardialis infarctussal. Ebben a tanulmányban igyekszünk felvázolni az eddigi jelentősebb vizsgálati eredményeket és a gyakorló orvosok számára fontosabb támpontokat nyújtani ahhoz, hogy milyen esetekben érdemes genotípus-fenotípus vizsgálatot végeztetni a betegekben és családtagjaikban, rizikó stratifikáció és a megfelelő gyógyszeres kezelés kiválasztása és/vagy időbeni elkezdése céljából. A genetika nem csak diagnosztikai lehetőség a kardiológiában, hanem terápiás eszköz is. A gyógyszeres terápiával szemben tartós és lokalizált hatással rendelkező gén alapú kezelés számos preklinikai és klinikai vizsgálatban igazolta biztonságosságát és hatékonyságát, elsősorban a myocardialis ischaemia és infarctus kezelésében.

KULCSSZAVAK myocardiumischaemia, myocardiuminfarctus, genetikai diagnosztika, génterápia, cardiovascularis prevenció

SUMMARY Conventional risk factors play a very important role in the pathogenesis of coronary artery disease and myocardial infarction. Possible inheritance of the disease is, however well known. Recent genotype-phenotype linkage analysis studies are showing increasing body of evidence for significant correlations with known or unknown genomic sequences. In this report recent results are presented, with practical advice for medical doctors which patients to refer for genetic investigation to estimate cardiovascular risk and to start adequate and appropriate medical therapy. Genetics does not only represent a diagnostic tool, but also a therapeutic approach in cardiovascular medicine. In contrast to medicine-based therapy, gene-based methods have prolonged and localized biological effects. Safety of gene therapy has been demonstrated in several pre-clinical and clinical studies of myocardial ischaemia and infarction.

KEY WORDS myocardial ischaemia, myocardial infarction, genetic diagnostics, gene-based therapy, cardiovascular prevention

¹Semmelweis Egyetem
Kardiológiai Központ
2 Gottsegen György
Országos Kardiológiai
Intézet

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Szelid Zsolt
1122 Budapest
Városmajor u. 68.

e-mail:

szelid.zsolt@kardio.sote.hu

Bevezetés

A coronariabetegség, a myocardiumischaemia és myocardialis infarctus multifaktoriális kórképek, előfordulásuk hátterében jelentős részben jól körülhatárolható rizikófaktorok, így a cukorbetegség, a zsíranyagcsere zavarai, az elhízás, a magasvérnyomás-betegség, valamint a pszichés stressz állnak. Régi megfigyelés azonban, hogy a coronariabetegség és infarctus gyakran családi halmozódást mutat. Az ischaemiás szívbetegség genomi vizsgálatait és kutatásait a DNS-mutációk és variációk myocardialis infarctussal és ischaemiával (genotípus-fenotípus vizsgálatok) való összefüggéseit vizsgálják, valamint újabban adott genomi eltérések

gyógyszerekre való hatását elemzik (farmakogenomika). A genetikai diagnosztika végső célja, hogy – elsősorban magas kockázatú egyéneknél – vérvétel alapján az egyénben és családtagjaiban prognosztizálni tudjuk a coronariabetegség kialakulását és azzal egyidőben lehetőség legyen az adekvát gyógyszeres kezelés megindítására.

Az ischaemiás szívbetegség genomi diagnózis mellett lehetőség van génalapú kezelésre is. A génterápia során idegen, működőképes génszakaszokat juttatunk be vektorok segítségével a myocardiumba, és az így bejutott működőképes transzgén segítségével termelődik a transzgén fehérje, ami kifejti a kívánt biológiai hatást. A kezelés lényege, hogy a gyógyszeres terá-

piával szemben a gén alapú kezelés ideális esetben tartós és lokalizált biológiai hatást biztosít.

Génalapú diagnosztika ischaemiás szívbetegségben és infarctusban

A családi halmozódást mutató myocardium ischaemia és infarctus hátterében a konvencionális rizikófaktorokon túl nagy valószínűséggel fedezhetők fel genetikai okok, melyek elsősorban *genom varianciáival* magyarázhatóak. Genomi varianciának (polimorfizmusnak) a DNS azon pozícióit nevezzük, ahol kettő vagy több különböző bázis található meg a populációban 1%-nál nagyobb gyakorisággal. Ezek önmagukban nem okoznak betegséget, bizonyos esetekben azonban hajlamossíthatnak betegségre és befolyásolhatják adott gyógyszerek hatását. Ez utóbbi fontos szempont lehet az egyénre szabott gyógyszeres kezelésben. A myocardialis infarctus és ischaemia genomi összefüggéseit elsősorban infarctusos betegekben elvégzett teljes genomvariancia-vizsgálatok eredményeiből ismerjük, melyek a genom aminosavsorrendjének varianciái és klinikai fenotípus egymással összefüggő szabályszerűségeit vizsgálják (*linkage-analysis*). A genotipizáláshoz szükséges DNS perifériás vér leukocytákból kerül izolálásra.

Genotípus-fenotípus összefüggés vizsgálatok myocardiumischaemiában és -infarctusban

A coronariabetegség és a myocardialis infarctus genetikai hátterét igen nehéz vizsgálni és az eddigi eredmények egyelőre nem teljesen meggyőzőek. A probléma abból adódik, hogy egyrészt a különböző vizsgálatok egymástól különböző módszerekkel vizsgálják (terheléses vizsgálat, intravasculáris ultrahang, coronaria-angiográfia) és különböző módon definiálják (enyhétől a szubtotális szűkületig) a coronariabetegséget. A másik nagy probléma, hogy a különböző genetikai varianciák jelentősége a betegség megjelenésében nagymértékben függ a vizsgált etnikumtól és általános érvényű megállapításokat nagyon nehéz felállítani.

A myocardialis infarctussal összefüggésben egyik legtöbbet tanulmányozott genomi varianciák az 5-lipoxigenáz fő regulátora, az arachidonát-5-lipoxigenáz-aktiváló fehérje gén (ALOX5AP, 13q12-13 kromoszóma lókus) polimorfizmusai melyek közül nagy betegszámon elvégzett vizsgálatok alapján négy jelenléte szignifikánsan növelte a myocardialis infarctus és az ischaemiás cerebrovascularis stroke valószínűségét 296, halmozottan myocardium infarctusban szenvedő izlandi családban (1). Az ugyancsak a leukotrién molekuláris mechanizmusában részt vevő leukotrién A4 hidroláz (LTA4H) gén variáns (K haplotípus) ugyancsak jelentősen növelte a myocardialis infarctus gyakoriságát, különösen afroamerikai populációban (2). A GENECARD vizsgálatban a korai életkorban (<55 év

alatt) myocardialis infarctusban szenvedő betegeket vizsgálták (3). Ebben a vizsgálatban a GATA2 transzkripciós faktor gén (3q13 kromoszóma lókus) több varianciája is szignifikáns összefüggést mutatott a korai infarctus előfordulásával. Ugyancsak sokat tanulmányozott genetikai varianciák a myocytanövekedési faktor 2A (MEF2A) transzkripciós faktor polimorfizmusai. A Pro279Leu variáns myocardialis infarctusban és coronariabetegségben szenvedő spanyol betegekben szignifikáns összefüggést mutatott a betegség kialakulásával (4). Az eddigi genomvizsgálatok további számos genetikai variancia összefüggéseit írták le a myocardiumischaemiával és -infarctussal, amely legtöbbjének csak a kromoszóma lókusát ismerjük, az érintett gént még nem írták le. Ebbe a csoportba tartozik az eddigi legnagyobb, 1933 korai (<66 év) coronariabetegségben szenvedő családot vizsgáló „BHF Family Heart Study”. Ebben a vizsgálatban a betegséget igen széles alapokon határozták meg a pozitív terheléses vizsgálatról kezdve a pozitív coronaria angiográfiáig és myocardialis infarctusig. A vizsgálatban a 2p12-2q23.3 kromoszóma lókus (a gén/ek jelenleg nem ismert) varianciái mutattak összefüggést a betegség kialakulásával (5).

További, a coronariabetegség kialakulásában szerepet játszó, kisebb betegszámon végzett polimorfizmus vizsgálatok elsősorban a koagulációs kaskád és fibrinolízis, a thrombocytafunkció, vascularis funkció, lipidmetabolizmus és gyulladási folyamatokban részt vevő gének varianciáit elemezték. A prothrombin gén G2010A polimorfizmus (20210A allél) jelentős mértékben fokozza az akut myocardialis infarctus és ischaemiás szívbetegség rizikóját (6). Egy 2006-ban közzét metaanalízis 191 vizsgálatot hasonlított össze (faktor V, VII, prothrombin, plazminogénaktivátor inhibitor-1 (PAI1) és három thrombocyta glikoprotein (GP) receptor variáns: GPIa C807T, GPIb alfa T[-5]C, GPIIb/IIIa C1565T), ami alapján a prothrombin gén 20210A variáns mellett az V-ös faktor 1691A is jelentős mértékben növeli a coronariabetegség rizikóját és fokozzák a keringő thrombin szintjét (7). Fiatalkori akut myocardialis infarctus előfordulása összefüggésben állhat a fibrinolitikus aktivitás csökkenésével is, így korábbi vizsgálatok önálló rizikófaktorokként írták le a plazminogénaktivátor inhibitor 1 (PAI1) gén promóter régió 4G allél jelenlétét, ezt azonban újabb vizsgálatok egyelőre nem erősítették meg (8). Myocardialis infarctust elszenvedett, azonban angiográfiával szignifikáns szűkülettel nem rendelkező betegekben az V. faktor Leiden- mutációja mellett a β -fibrinogén G448A polimorfizmust (448A allél) is gyakoribbnak találták (9). A metilén-tetrahydrofolsav-reduktáz (MTHFR) C677T polimorfizmus TT genotípusa összefügg a coronariák elzáródásával (10).

Az utóbbi időben intenzíven kutatják az ischaemiás szívbetegség egyik konvencionális rizikófaktorát, a hipertónia kialakulásában szerepet játszó genetikai poli-

morfizmusokat. A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer kiemelt szerepet játszik a hypertonia patomechanizmusában. Ezen rendszer génjeinek polimorfizmusai széles körben ismertek. Az angiotenzinogént, az angiotenzinkonvertáló enzimet, az angiotenzin-II 1 és 2 típusú receptorait és az aldoszteron-szintáz kódozó gének polimorfizmusait több nemzetközi kutatócsoport vizsgálta. Ezek mellett a gyulladáscsökkentő citokinek az endotelin-1 gén és az adrenerg receptor szerepét is feltételezik a hypertonia kialakulásában. Metaanalízisek azt mutatták, hogy a myocardialis infarctus gyakorisága az ACE gén I/D polimorfizmus DD allél jelenléte esetén szignifikánsan gyakoribb (11). Az I allél esetén pedig szignifikánsan gyakoribb a 2-es típusú diabetes mellitus előfordulása (12). A számos vizsgálat közül kiemelendő az angiotenzinkonvertáló enzim CYP11B2 polimorfizmusa, mely igazoltan emeli a fiatal betegek AMI kockázatát (13), 9 éves utánkövetés során azonban nem találtak túlélelésbeli különbséget a variánsok között. Újabb vizsgálatok azt is mutatják, hogy hosszú távú utánkövetés során a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer, az adrenerg receptorok és a mátrix metalloproteináz polimorfizmusainak nincs szignifikáns hatása a postinfarctusos bal kamrai „remodellálására” (14).

Az apolipoprotein-E gén (19q13.2) variánsai az E2, E3 és az E4 allélek. Az E3 a populációban a leggyakoribb (kb. 60%). Az ApoE az LDL-receptor (B/E receptor) és az ApoE-specifikus receptorok elsődleges ligandja és így a koleszterinmetabolizmus egyik központi molekúljája. A polimorfizmusai befolyásolják a kódozott fehérje funkcióját és így a plazma-összes koleszterin, LDL-koleszterin és ApoB (az LDL-, VLDL- és kilomikron fő fehérje alkotóeleme) koncentrációját. Az E2 allél csökkenti, az E4 pedig növeli az összkoleszterin- és LDL-koleszterin-koncentrációt mind gyermek-, mind pedig felnőttkorban (15). A Helsinki Sudden Death vizsgálat postmortem analízis során azt találta, hogy az E4 allél jelenléte esetén korai középkorú férfiakban jelentősen fokozott a coronaria-atherosclerosis mértéke, ez az összefüggés azonban idősebb egyéneknél nem volt kimutatható (16). A MONICA vizsgálatba bevont egyéneknél az E4 allél relatív gyakorisága jelentősen emelte a cardiovascularis halálozás rizikóját (17). A Scandinavian Simvastatin Survival vizsgálat betegekben elvégzett genotipizálás során érdekes összefüggést találtak a postinfarctusos betegek prognózisa és az ApoE genotípus között. Tartós (5,5 éves) utánkövetésnél az E4 allél jelenléte esetén a 80%-kal növelte a halálozást (18). Az ApoE2 és E4 diabeteses betegekben hatással lehet a szövődmények, pl. a nephropathia kialakulására (19). Az ApoE gén promóter régió polimorfizmusai (219G/T és 113G/C) szintén jelentős hatással vannak a plazmalipidprofilra (20). Az eddigi vizsgálatokon elvégzett metaanalízisek az ApoE4 allélt hordozókban 40–50%-kal megnövekedett cardiovascularis rizikó nö-

vekedést jeleznek, igen jelentős szubpopulációs eltérésekkel, melyeket természetesen külső tényezők is befolyásolnak (21, 22). Hormonális hatások is befolyásolhatják a cardiovascularis rizikót. A Helsinki Sudden Death vizsgálatban az ösztrogénreceptor- (ESR1) gén P/p polimorfizmus P allél jelenléte az atherosclerosis rizikófaktorának bizonyult (23). Az utóbbi években különös figyelmet kapott a gyulladáscsökkentő biomarkerek és a cardiovascularis események összefüggéseinek vizsgálata és ez alól a genetikai varianciák vizsgálata sem kivétel, így pl. a PECAM-1/CD31 gén Gly670Arg polimorfizmusai (Arg allél) és a myocardialis infarctus előfordulása közt találtak szignifikáns összefüggést (24).

A genetikai varianciák befolyásolhatják a külső faktorok cardiovascularis hatását is, így az egyébként protektív hatású alkoholfogyasztás paraoxonáz-1 (PON1) QQ és koleszterolészter-transzfer protein (CETP) GG genotípusokban fokozza a coronariabetegség rizikóját (25). A genetikai varianciák vizsgálata során lehetőség nyílik bizonyos mindennapos élvezeti cikkek, pl. a kávéfogyasztás myocardialis infarctusra gyakorolt hatásának vizsgálatára. Átlagos napi kávéfogyasztás esetén ugyanis a koffein 95%-a a citokróm P450 (CYP)1A2 által metabolizálódik a plazmából, ezért az enzim működésének variabilitása szorosan összefügg a koffeinmetabolizmus egyéni különbségeivel. *Cornelis és mtsai a CYP1A2 gén A163C polimorfizmus C* allél jelenléte esetén nemcsak a koffeinmetabolizmus lassulását észlelték, hanem egyben gyakoribb myocardialis infarctust is (26).

Egyes polimorfizmusok továbbá konkrét gyógyszerek hatékonyságának vizsgálatában is segítségünkre lehetnek. Az aszpirinrezisztencia régóta ismert fogalom. A ciklooxygenáz-1 (COX1) gént érintő Ser529 polimorfizmus, a COX2 mRNS overexpressziója, a glikoprotein IIIa PLA1/A2 és a 807T polimorfizmusa a vizsgálatok szerint acetilszalicilsav-rezisztenciát okoz (27). A szívelégtelenségben és postinfarctusos betegekben fontos szerepet játszó béta receptorok polimorfizmusai és a receptor antagonisták kezelés összefüggéseit több tanulmány is vizsgálta. Szívelégtelenségben a béta adrenoreceptor I Gly³⁸⁹ és a Ser⁴⁹ variánsai vizsgált betegpopulációban rendelkező egyéneknek más variánsokhoz képest a hasonló hemodinamikai hatás eléréséhez nagyobb béta-blokkoló dózisú kezelés szükséges (28).

Genetikai tesztek indikációja myocardium- ischaemia és coronariabetegség esetén

Az eddigi vizsgálatok eredményei alapján (29) a myocardiumischaemia és infarctus genetikai vizsgálatai a betegekben és azok családtagjaiban elsősorban a következő esetek együttes előfordulásakor lehet indokolt:

- ▶ *Coronariabetegség esetén:*
 - a) angiográfiával szignifikáns stenosis,



1. ábra

A cardiovascularis génterápia fő komponensei

- b) betegségre pozitív családi anamnézis,
- c) dohányzás hiánya,
- d) diabetes mellitus hiánya,
- e) normális LDL-, HDL-szintek.

Myocardialis infarctus esetén:

- a) a „coronariabetegségnél” felsorolt összes kritérium, valamint
- b) infarctus EKG vagy laboratóriumi marker dokumentációja.

Génalapú terápia

Adott betegségben a megválasztandó génalapú kezelés tervezésekor el kell dönteni, hogy a célszervbe melyik fehérjét kódoló génszakaszt juttatjuk, és ki kell választani az adott génszakaszt hordozó és cardiovascularis terápiára alkalmas kompartmentet, ami lehet inaktív sejt (sejtterápia, indirekt génterápia) vagy vektor (direkt génterápia). Ezen felül meg kell határozni, hogy milyen technikát alkalmazunk az adott gén bejuttatásához (1. ábra).

Vektorok

A génszekvenciák sejtekbe juttatására több **vektor-technológiát** fejlesztettek ki (1. táblázat). A vírus alapú vektorok megjelenése igen fontos előrelépést jelentett, mert hatékonyan fertőzik meg a gazdasejtet és nagy DNS-szekvenciák befogadására képesek. A vírus vektorok replikáció deficiensek, ami csökkenti sejtoxicitásukat és immunogenitásukat (30). A leggyakrabban alkalmazott vírus vektorok a következők: retrovírusok, adenoasszociált vírusok és adenovírusok. A virális vektorok lehetnek integrálódó vagy nem integrálódó vektorok (31, 32). A gazdasejti genomon integrálódni képes **retrovírus alapú vektorok** (1. táblázat) két csoportja, az oncoretrovírusokból, valamint a lentivírusokból derivált vektorok használhatóak a génterápiában. Az **oncoretrovírusokat** a cardiovascularis gyógyászatban – legalábbis ezidáig – nem alkalmazták, mivel csak osztódó sejtek megfertőzésére képesek. Az utóbbi

években ismertté vált, ischaemiás károsodást követő, osztódásra képes (!) progenitor sejt „homing” és myocardiumregeneráció azonban lehetőséget teremthet az oncoretrovírusok cardiovascularis alkalmazásának. A **lentivírus vektorok** (33) az előzőekkel ellentétben osztódni képtelen sejteket is megfertőznek. Random genomon integrációjuk során azonban növekedhet a mutagenesis valószínűsége, ami megkérdőjelezheti a vektor biztonságos használatát. Az **adenoasszociált vírus (AAV) vektorok** nem integrálódnak a gazdasejti genomon, lehetővé teszik azonban a transzgen hosszú távú expresszióját (34). Az AAV vektorok széleskörű elterjedését a vektor viszonylag kis méretű transzgen-hordozó kapacitása jelentősen korlátozza.

A cardiovascularis terápiában alkalmazott, osztódásra nem képes (35) **adenovírus vektorok** (36, 37) nagy DNS-szekvenciát képesek tárolni és in vitro nagy titerben előállíthatók (38). Az adenovírusok sokféle sejt megfertőzésére képesek (35, 39, 40). A kardiológiai klinikai vizsgálatokban leggyakrabban alkalmazott első generációs adenovírus vektorok (41) nagy mennyiségű virális génszekvenciát is magukban hordoznak, és az általuk a gazdasejtben expresszált virális fehérjék röviddel a fertőzés után jelentős immunválaszt (42) generálhatnak. Az ezt követő szöveti gyulladáshoz vezető reakció és rövid transzgen expressziós időtartam a szélesebb körű klinikai elterjedés legfőbb gátja. Mivel az adenovírus vektorok által generált immunválaszért elsősorban a vektor virális génszakaszai felelősek, a vektor újabb generációiban a replikációért felelős E_1 génszakaszon (első generációs vektorok) kívül egyéb virális géneket is töröltek (E_{2A}/E_4 , E_1/E_4 , $E_1/E_3/E_4$), és előállították a virális gén nélküli, ún. „gutless” adenovírus vektort is (43).

Preklinikai eredmények

A **krónikus myocardium ischaemia** során, adaptációs mechanizmusok révén új kollaterálisok képződnek, melyek azonban a legtöbb esetben nem képesek pótolni a szívizom beszűkült keringését. Az endothel-sejtek osztódását, migrációját és érhálózat alakulását szabályozó **vascularis endothelialis növekedési faktor** (VEGF) érhálózat kialakulását (angiogenezist) indukálja, míg az érfali sejtek szélesebb spektrumának fejlődését szabályozó fehérjék (pl. *fibroblastnövekedési faktorok*, FGF) komplex artéria képződését (arteriogenezist) segítheti elő. Más, angiogenezist indukáló faktorok, így a trombocytaderivált növekedési faktor (PDGF), a placentanövekedési faktor, a nitrogén-oxid-szintetáz (NOS), illetve a hypoxiaindukált transzkripciós faktorok (pl. HIF1) (44) állatkísérletekben biztató eredményeket mutatnak. Mivel a VEGF és az FGF is nitrogén-oxid-szintetáz (NOS) aktivitás révén fejtik ki érnövekedést indukáló hatásukat (45), a NOS géntranszfer az angiogenezis terápia számára lehetőséget nyújt.

1. táblázat

Génterápiás vektorok tulajdonságai				
	„Csupasz” DNS(liposzóma)	Adenovírus	Adenoasszociált vírus	Retrovírus
Nukleotidkapacitás (kB)	>10	7–8	<5	<8
Célsejt	legtöbb sejt	legtöbb sejt	legtöbb sejt	osztódó sejtek
Kromoszómaintegráció	nincs	nincs	van	van
Expresszió időtartama	átmeneti	átmeneti	stabil	stabil

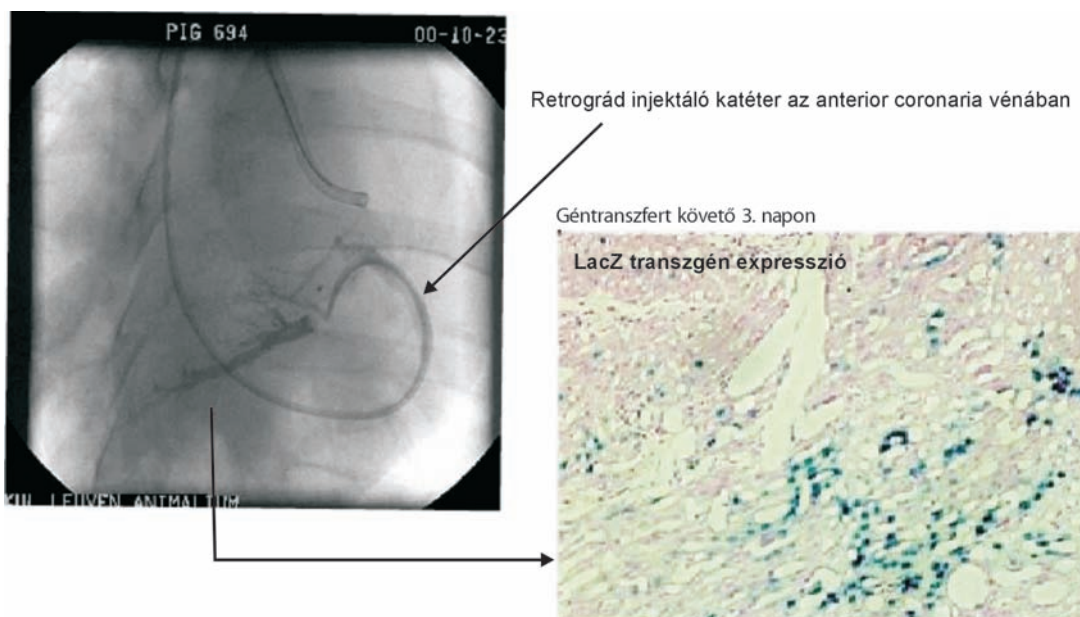
Megfelelő hatékonyságú szövetspecifikus vektorok hiányában a myocardiumot és/ vagy a coronariát célzó invazív technikáknak fontos szerep jut a génterápiában. A myocardium direkt injektálása és az intracoronaria katéteres befecskendezése mellett jó alternatívájának tűnik például az albumin burkolatú echo kontrasztanyagokhoz kötött vektorok coronaria artériás (46) injektálása, valamint – pl. súlyos coronariaszűkület fennállásakor – a retrográd coronaria vénás infúzió (42) (2. ábra). A célszövet transzfecciója jelentős mértékben függ a géntranszfer technikájától. Adenovírus-mediált génterápia esetén a coronaria artériás injektálás alacsony számú célsejt transzfecciójához vezet (47), a retrográd coronaria vénás injektálás azonban a myocyták 30–50%-ában képes transzgeccnt expresszáltatni (48). A **szívizom-infarctus** és a myocardium **ischaemia-reperfúziós károsodásai** a géalapú terápiaák viszonylag friss célpontjai. Citoprotektív fehérjék (pl. szuperoxid-dizmutáz, hemoxigenáz, VEGF, nitrogén-oxid-szintetáz, *Akt*) géntanszferei állatmodellen csökkentet-

ték a reperfúzióhoz társuló szívizominfarctust és a balkamra-diszfunkció mértékét (34, 49, 50).

Klinikai vizsgálatok

A humán terápiaában alkalmazandó ideális cardiovascularis vektor egyszerűen előállítható, nem immunogén, elnyújtott idejű transzgeccnt-expressziót tesz lehetővé, és stabilan, mutáció nélkül integrálódik a gazdasejti genomban. A jelenleg rendelkezésre álló vektorok közül jelenleg egyik sem teljesíti az összes kritériumot. Két vektortípus, a lentivírus vektorok (51) és az új generációs adenovírus vektorok (52) tekinthetőek a leginkább „ideális”-nak.

A kardiológiában elsősorban az angiogenezist indukáló és a kardioprotektív génterápiának van jövője. A tartós biológiai hatást lehetővé tevő géalapú VEGF terápiaát több klinikai vizsgálatban is alkalmazták perifériás (53) és szívizom (54) ischaemia kezelésére. Placebokontrollált klinikai stúdiumok igazolták, hogy a



2. ábra

Regionális myocardium géntanszfer és szöveti géncxpresszió

VEGF plazmid direkt myocardialis injektálása biztonságos eljárás és három hónapos utánkövetésnél az anginás események jelentős ritkulását eredményezte. VEGF plazmid injektálásával történt első klinikai próbálkozások alsó végtagi ischaemia kezelésében is ígéretesnek bizonyultak (55). Néhány, kis betegszámon végzett vizsgálat megkérdőjelezte a VEGF génterápia klinikai hasznát (56), egy nemrég közölt, 2. fázisú vizsgálat „no-option”, kanadai 3 és 4 stádiumú betegekben mérsékelte az anginás panaszokat és csökkentette a myocardiumdiszfunkció mértékét (57).

Az arteriogenevizist indukáló rekombináns FGF2 fehérje intraartériás injektálása a TRAFFIC vizsgálatban (58) caludicatio intermittensben csökkentette az alsó végtagi panaszokat és növelte a járástávolságot. Adenovírus-mediált FGF-2 injektálása mind perifériás (59), mind myocardiumischaemiás (37) állatmodellen arteriogenevizist indukált, és javította az izomszöveti keringést. Az AGENT vizsgálat bebizonyította, hogy az adenovírus vektorok cardiovascularis alkalmazása, körültekintően kiválasztott betegcsoportban, biztonságos és nincsen jelentősebb mellékhatása. Adenovírus vektorba csomagolt FGF4 génszekvenciái coronarialumenbe történt injektálása stabil angina pectoris betegekben növelte a terhelhetőséget (60), a myocardium-perfúzió objektív javulását azonban a korábbi klinikai vizsgálatokhoz hasonlóan az AGENT vizsgálat eredményei sem igazolták (61).

Ugyancsak klinikailag is vizsgált génterápiás lehetőség a blokkoló DNS-szakaszok injektálása. A technika lényege a rövid (20 bp) blokkoló DNS bejuttatása a célszövetbe, ami gátolni képes azokat a promotérszekvenciákat, melyek révén az EF2 transzkripció faktor adott génszakaszok transzkripcióját elindíthatja. Így számos, pl. a sejtproliferációban részt vevő gén expressziója akadályozható. A PREVENT klinikai vizsgálatban a blokkoló DNS technika jelentősen csökkentette az vénás bypass graft elégtelenség gyakoriságát (62). A cardiovascularis géntranszfer klinikai bevezetése lassan halad (63), melynek oka a vektorok invazív bejuttatásának korlátai, a vektorok transzferképes lehetőségei, valamint az expresszált fehérje esetlegesen nem megfelelő biológiai hatása. Fontos tudni, hogy a géntranszfer technikák hatására – szervspecifikus bejuttatásuk ellenére – a célszövet mellett a plazmában is emelik a rekombináns fehérje koncentrációját. Ezért az angiogenevizissel progressziót mutató társbetegségek (diabetikus retinopathia, nephropathia, tumorok) jelenléte korlátozzák a terápia elterjedését.

A génterápia további lehetőségei

A sejterápia hatékonyságának növelése. Preklinikai vizsgálatokban a génterápiát sikeresen alkalmazzák implantációt megelőző ex vivo sejtmódifikációra. MyoD faktor adenovírus-mediált fokozott expressziója az infarctusos szövetbe ültetett fibroblastokban mio-

genevizist indukált (64). Az így modifikált beültetett sejtek képesek átvenni a nem megfelelően működő eredeti sejtek funkcióit. Egy 2002-ben *Iwaguro és mtsai* által publikált hátsó végtagi ischaemiás állatmodellen endothel progenitor sejtekben hajtottak végre in vitro adenovírus-mediált VEGF géntranszfert (65). Az ischaemiás izomba ezt követően bejuttatott sejtek hatékonyabban indukáltak vaszkulogenevizist, mint a nem VEGF-transzgen endothel progenitor sejtek. *Dzau és mtsai* továbbá nemrég arról számoltak be, hogy előzetesen nitrogén-oxid-szintetáz (NOS3) és hemoxigenáz (HO1) modifikált endothel progenitor sejtek meszes carotis artériában in vivo facilitálták a re-endothelizáció folyamatát (66).

A transzgen expressziójának in vivo regulálása. Kísérleti modellekben igazolták, hogy az általánosan elterjedt konstitutív, vagyis folyamatosan működő promoterek megfelelő mértékű szöveti transzgen expressziót tesznek lehetővé. Bizonyos helyzetekben azonban fontos lehet a transzgen expressziójának regulálása (67) és a transzgen fehérje koncentrációjának a terápiás szükséglethez való igazodása. Mivel az ischaemiás betegségek a cardiovascularis génterápia egyik legfontosabb célcsoportját képezik, a **hypoxia** mértéke jó lehetőség a génextpresszió szabályozására. Hypoxiában a génextpressziós szint fiziológiás körülmények között függ az ún. hypoxiaindukált faktor (HIF1) aktivitásától (68). A HIF transzkripció faktor dimer formában van jelen a szövetben, HIF1 α és HIF1 β -alegységekből áll össze. A sejtek ugyan mindkét alegységet folyamatosan termelnek, normoxiában a HIF1 α gyorsan bomlik, ezért nincs lehetőség dimer formálódásra. Hypoxia során az α -alegység degradációja mérséklődik, és a két alegység kapcsolódásával dimerek keletkeznek, melyek bizonyos gének (pl. VEGF) reguláló régióiban található HRE-hez (hypoxia responsive element) kapcsolódnak, és nő az adott gén transzkripciója és proteínextpressziója.

Szervspecifitás. A biztonságos terápia során lényeges szempont a célszervspecifikus expresszió elérése. Ez jelenleg döntően az injektálási technikán múlik, mivel a jelenlegi hatékony vektorok a szisztémás keringésbe jutva más szövetet is hatékonyan megfertőznek és ott transzgen fehérjét expresszálnak. A szervspecifikus expresszió céljából a transzgen szekvenciáját sejtspecifikus promotérral lehet ellátni. Szívizomsejtek esetén ez pl. a miozin könnyű lánc promotér, ami myocytaspecifikus expressziót tesz lehetővé (69). Jelenleg a legmodernebb vektoroknak az ún. „vigilant” (=szemfüles) vektor technológiákat tekintjük, melyek szisztémásan juttathatók be a szervezetbe, szervspecifikus promotér (pl. miozin könnyű lánc) kontroll alatt állnak és adott szignál megjelenésére várnak, amelyet lokális transzgen expresszió követ.

A génalapú diagnosztika és terápia jövője

A cardiovascularis betegségek megelőzésében és kezelésében egyre fontosabb helyet követelnek maguknak a génalapú technikák. A diagnosztikus módszerek a jövőben egyrészt a betegség egyéni és családi rizikóbecslésében, másrészt pedig az ún. egyénre szabott terápia kialakításában kaphat fontos szerepet. A génalapú kezelés fontosságát számos klinikai vizsgálat igazolta, széleskörű klinikai alkalmazása előtt azonban jelenleg több akadály is van. Hiányoznak az ideális vektorok, valamint a hatékony szervspecifikus géntranszfer módszerek. A hagyományos sejterápiával való kombinálása, valamint a hatékony szervspecifikus és/vagy regulált transzgen expresszió elérése új távlatokat jelent.

Irodalom

- Helgadottir A, Manolescu A, Thorleifsson G et al. The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke. *Nature Genetics* 2004; 36, 233–239.
- Helgadottir A, Manolescu A, et al. A variant of the gene encoding leukotriene A4 hydrolase confers ethnicity-specific risk of myocardial infarction. *Nat Genet.* 2006 Jan; 38(1):68–74.
- Connelly JJ, Wang T, Cox JE et al. *GATA2* Is Associated with Familial Early-Onset Coronary Artery Disease. 2006 Aug; 25;2(8):e139.
- González P, García-Castro M, Reguero JR et al, The Pro279Leu variant in the transcription factor *MEF2A* is associated with myocardial infarction. *J Med Genet.* 2006 Feb; 43(2):167–9.
- BHF Family Heart Study Research Group. A Genomewide Linkage Study of 1,933 Families Affected by Premature Coronary Artery Disease: The British Heart Foundation (BHF) Family Heart Study. *Am J Hum Genet.* 2005 December; 77(6): 1011–1020.
- Burzotta F, Paciaroni K, De Stefano V, et al. G20210A prothrombin gene polymorphism and coronary ischaemic syndromes: a phenotype-specific meta-analysis of 12 034 subjects. *Heart.* 2004; 90(1):82–6
- Ye Z, Liu EH, Higgins JP et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. *Lancet.* 2006; 367(9511):651–8.
- Ding J, Nicklas BJ, Fallin MD et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 gene polymorphisms and haplotypes are associated with plasma plasminogen activator inhibitor type 1 levels but not with myocardial infarction or stroke. *Am Heart J.* 2006; 152(6):1109–15
- French JK, Van de Water NS, Sutton TM, et al. Potential thrombophilic mutations/polymorphisms in patients with no flow-limiting stenosis after myocardial infarction. *Am Heart J.* 2003; 145:118–24.
- Guerzoni AR, Pavarino-Bertelli EC, Godoy MF, Methylene-tetrahydrofolate reductase gene polymorphism and its association with coronary artery disease. *Sao Paulo Med J.* 2007; 125(1):4–8.
- Keavney B, McKenzie C, Parish S, Large-scale test of hypothesised associations between the angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion polymorphism and myocardial infarction in about 5000 cases and 6000 controls *Lancet.* 2000; 355, 9202, 5:434–442.
- Thomas GN, Tomlinson B, Chan JC, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms, blood pressure, dyslipidemia, and diabetes in Hong Kong Chinese: a significant association of the ACE insertion/deletion polymorphism with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001; 24(2):356–61.
- Franco E, Palumbo L, Crobu F, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system polymorphisms: a role or a hole in occurrence and long-term prognosis of acute myocardial infarction at young age *BMC. Medical Genetics,* 2007; 8:27.
- Bauters C, Lamblin N, Ennezat PV, et al. A prospective evaluation of left ventricular remodeling after inaugural anterior myocardial infarction as a function of gene polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone, adrenergic, and metalloproteinase systems. 2007; 153(4):641–8.
- Grönroos P, Raitakari OT, Kähönen M, et al. Influence of apolipoprotein E polymorphism on serum lipid and lipoprotein changes: a 21-year follow-up study from childhood to adulthood. *The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Clin Chem Lab Med.* 2007; 45(5):592–8.
- Ilveskoski E, Perola M, Lehtimäki T, et al. Age-dependent association of apolipoprotein E genotype with coronary and aortic atherosclerosis in middle-aged men: an autopsy study. *Circulation* 1999; 100:608–13.
- Stengard JH, Weiss KM, Sing CF. An ecological study of association between coronary heart disease mortality rates in men and the relative frequencies of common allelic variations in the gene coding for apolipoprotein E. *Hum Genet* 1998; 103:234–41.
- Gerdes LU, Gerdes C, Kervinen K, et al. The apolipoprotein E allele determines prognosis and the effect on prognosis of simvastatin in survivors of myocardial infarction. A substudy of the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Circulation* 2000; 101:1366–71.
- Chowdhury TA, Dyer PH, Kumar S, et al. Association of apolipoprotein I2 allele with diabetic nephropathy in Caucasian subjects with IDDM. *Diabetes* 1998; 47:278–80.
- Viiri LE, Raitakari OT, Huhtala H, et al. Relations of APOE promoter polymorphisms to LDL cholesterol and markers of subclinical atherosclerosis in young adults. *J Lipid Res.* 2006; 47(6):1298–306.
- Eichner JE, Dunn ST, Perveen G et al. Apolipoprotein E Polymorphism and Cardiovascular Disease: A HuGE Review. *Am J Epidemiol* 2002; 155:487–95.
- Minihane AM, Joffre-Monseny L, Olano-Martin E, et al. ApoE genotype, cardiovascular risk and responsiveness to dietary fat manipulation. *Proc Nutr Soc.* 2007; 66(2):183–97.
- Lehtimäki T, Kunnas TA, Mattila KM, et al. Coronary artery wall atherosclerosis in relation to the estrogen receptor 1 gene polymorphism: an autopsy study. *J Mol Med.* 2002; 80(3):176–80.
- Listi F, Candore G, Lio D et al. Association between platelet endothelial cellular adhesion molecule 1 (PECAM-1/CD31) polymorphisms and acute myocardial infarction: a study in patients from Sicily. *Eur J Immunogenet.* 2004; 31(4):175–8.
- Volcik K, Ballantyne CM, Pownall HJ et al. Interaction effects of high-density lipoprotein metabolism gene variation and alcohol consumption on coronary heart disease risk: the atherosclerosis risk in communities study. *J Stud Alcohol Drugs.* 2007; 68(4):485–92.
- Cornelis MC, El-Sohemy A, et al. Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 2006 Mar; 8; 295(10):1135–41.
- Cambria-Kiely JA, Gandhi PJ. Aspirin resistance and genetic polymorphisms. *J Thromb Thrombolysis.* 2002 Aug; 14(1):51–8.
- 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(3):127–37.
- Luo AK, Jefferson BK, Garcia MJ et al. Challenges in the phenotypic characterisation of patients in genetic studies of coronary artery disease. *J Med Genet* 2007; 44:161–165.
- Verma IM, Somia N. Gene therapy — promises, problems and prospects. *Nature* 1997 Sep; 18;389(6648):239–42.
- Gruchala M, Roy H, Bhardwaj S, Yla-Herttuala S. Gene therapy for cardiovascular diseases. *Curr Pharm Des.* 2004; 10:407–423.
- St George JA. Gene therapy progress and prospects: adenoviral vectors. *Gene Ther.* 2003; 10:1135–1141.

33. Peng, T, Sadusky, T, Li, Y, Coulton, et al. Altered expression of Bag-1 in Coxsackievirus B3 infected mouse heart. *Cardiovasc Res* 2001; 50, 1, 46-55.
34. Melo LG, Agrawal R, Zhang L, et al. Gene therapy strategy for long-term myocardial protection using adeno-associated virus-mediated delivery of heme oxygenase gene. *Circulation* 2002; 105, 5, 602-7.
35. Danthinne X, Imperiale MJ. Production of first generation adenovirus vectors: a review. *Gene Ther.* 2000 Oct; 7(20):1707-14.
36. Todd K, Rosengart, MD; Leonard Y. Lee, MD; Shailen R. Patel, MD et al. Phase I Assessment of Direct Intramyocardial Administration of an Adenovirus Vector Expressing VEGF121 cDNA to Individuals With Clinically Significant Severe Coronary Artery Disease *Circulation.* 1999; 100:468-474.
37. Horvath KA, , , et al. Myocardial functional recovery after fibroblast growth factor 2 gene therapy as assessed by echocardiography and magnetic resonance imaging. *Ann Thorac Surg.* 2002 Aug; 74(2):481-6.
38. Gerard. Adenovirus vectors, In *DNA cloning Mammalian systems: A practical approach.* Oxford University Press 1995; 285-307.
39. Varenne, O. Pislaru, S. Gillijns, H. et al. Local adenovirus-mediated transfer of human endothelial nitric oxide synthase reduces luminal narrowing after coronary angioplasty in pigs. *Circulation* 1998; 98, 9, 919-26.
40. Philip W. Zoltick, Narendra Chirmule, Michael A. Schnell et al. *Biology of EI-Deleted Adenovirus Vectors in Nonhuman Primate Muscle* *Journal of Virology,* June 2001; 75, 11, 5222-5229.
41. Edelstein ML, Abedi MR, Wixon J, et al. Gene therapy clinical trials worldwide 1989-2004 – an overview. *J Gene Med.* 2004; 6:597-602.
42. Szelid Z, Sinnaeve P, Vermeersch P, et al. Preexisting anti-adenoviral immunity and regional myocardial gene transfer: modulation by nitric oxide. *Hum Gene Ther.* 2002 Dec 10; 13(18):2185-95.
43. Sakhujia K, Reddy PS, Ganesh S, et al. Optimization of the generation and propagation of gutless adenoviral vectors. *Hum Gene Ther.* 2003 Feb 10; 14(3):243-54.
44. Vincent KA, Shyu KG, Luo Y, et al. Angiogenesis is induced in a rabbit model of hindlimb ischemia by naked DNA encoding an HIF-1alpha/VP16 hybrid transcription factor. *Circulation.* 2000 Oct 31; 102(18):2255-61.
45. Yang HT, Yan Z, Abraham JA, et al. VEGF(121)- and bFGF-induced increase in collateral blood flow requires normal nitric oxide production. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001 Mar; 280(3):H1097-104.
46. Ralph V. Shohet, MD; Shuyuan Chen, MD; Yan-Ting Zhou, MD et al. Echocardiographic Destruction of Albumin Microbubbles Directs Gene Delivery to the Myocardium *Circulation.* 2000; 101:2554.
47. Wright MJ, Wightman LM, Latchman DS et al. In vivo myocardial gene transfer: optimization and evaluation of intracoronary gene delivery in vivo. 2001 Dec; 8(24):1833-9.
48. Boekstegers P, von Degenfeld G, et al. Myocardial gene transfer by selective pressure-regulated retroinfusion of coronary veins. 2000 Feb; 7(3):232-40.
49. Abunasra HJ, Smolenski RT, Morrison K, et al. Efficacy of adenoviral gene transfer with manganese superoxide dismutase and endothelial nitric oxide synthase in reducing ischemia and reperfusion injury. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001 Jul; 20(1):153-8.
50. Matsui T, Tao J, del Monte F, et al. Akt activation preserves cardiac function and prevents injury after transient cardiac ischemia in vivo. *Circulation.* 2001 Jul 17; 104(3):330-5.
51. Kim SH, Kim S, Robbins PD. Retroviral vectors. 2000; 55:545-63.
52. Qian HS, Channon K, Neplioueva V, et al. Improved adenoviral vector for vascular gene therapy : beneficial effects on vascular function and inflammation. *Circ Res.* 2001 May 11; 88(9):911-7.
53. Rajagopalan S, Mohler R 3rd, et al. Regional Angiogenesis with Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in peripheral arterial disease: Design of the RAVE trial. *Am Heart J.* 2003 Jun; 145(6):1114-8.
54. Losordo DW, Vale PR, et al. Phase 1/2 placebo-controlled, double-blind, dose-escalating trial of myocardial vascular endothelial growth factor 2 gene transfer by catheter delivery in patients with chronic myocardial ischemia. *Circulation.* 2002 Apr 30; 105(17):2012-8.
55. Shyu KG, Chang H, Wang BW, et al. Intramuscular vascular endothelial growth factor gene therapy in patients with chronic critical leg ischemia. *Am J Med.* 2003; 114:85-92.
56. Markkanen JE, Rissanen TT, Kivela A, et al. Growth factor-induced therapeutic angiogenesis and arteriogenesis in the heart-gene therapy. *Cardiovasc Res.* 2005; 65:656-664.
57. Kastrup J, Jorgensen E, Ruck A, et al. Euroinject One Group. Direct intramyocardial plasmid vascular endothelial growth factor-A165 gene therapy in patients with stable severe angina pectoris A randomized double-blind placebo-controlled study: the Euroinject One trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Apr 5; 45(7):982-8.
58. Lederman RJ, Mendelsohn FO, et al. TRAFFIC Investigators. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomised trial. *Lancet.* 2002 Jun 15; 359(9323):2053-8.
59. Rissanen TT, Markkanen JE, Arve K, Rutanen J, et al. Fibroblast growth factor 4 induces vascular permeability, angiogenesis and arteriogenesis in a rabbit hindlimb ischemia model. *FASEB J.* 2003 Jan; 17(1):100-2.
60. Grines CL, Watkins MW, Helmer G, et al. Angiogenic Gene Therapy (AGENT) trial in patients with stable angina pectoris. *Circulation.* 2002 Mar 19; 105(11):1291-7.
61. Grines, C. Rubanyi, GM. Kleiman NS. et al. Angiogenic gene therapy with adenovirus 5 fibroblast growth factor-4 (Ad5FGF-4): new option for the treatment of coronary artery disease. *Am J Cardiology* 2003. 92. 9B. 24N-31N
62. Mann MJ, Whittemore AD, Donaldson MC, et al. Ex-vivo gene therapy of human vascular bypass grafts with E2F decoy: the PREVENT single-centre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 1999; 354:1493-1498.
63. Yla-Herttuala S, Markkanen JE, Rissanen TT. Gene therapy for ischemic cardiovascular diseases: some lessons learned from the first clinical trials. *Trends Cardiovasc Med.* 2004; 14:295-300.
64. Etzion S, Barbasc IM, et al. Cellular cardiomyoplasty of cardiac fibroblasts by adenoviral delivery of MyoD ex vivo: an unlimited source of cells for myocardial repair. *Circulation.* 2002 Sep 24; 106(12 Suppl 1):I125-30.
65. Iwaguro H, Yamaguchi J, Kalka C, et al. Endothelial progenitor cell vascular endothelial growth factor gene transfer for vascular regeneration. *Circulation.* 2002; 105:732-738.
66. Kong D, Melo LG, Mangi AA, et al. Enhanced inhibition of neointimal hyperplasia by genetically engineered endothelial progenitor cells. *Circulation.* 2004; 109:1769-1775.
67. Carmeliet P. VEGF gene therapy: stimulating angiogenesis or angioma-genesis? *Nat Med* 2000; 6:1102-1103.
68. Zagorska A, Dulak J. HIF-1: the knowns and unknowns of hypoxia sensing. *Acta Biochim Pol.* 2004; 51:563-585.
69. Muller OJ, Leuchs B, Pleger ST, et al. Improved cardiac gene transfer by transcriptional and transductional targeting of adeno-associated viral vectors. *Cardiovasc Res.* 2006 Apr 1; 70(1):70-8.

AZ ORVOSKÉPZÉS AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Curriculum reform a Semmelweis Egyetemen, 2008 – valami elkezdődött

Nardai Sándor

Semmelweis Egyetem,
ÁOK VI. évfolyam

LEVELEZÉSI CÍM:

Nardai Sándor

1074-Budapest,

Hársfa u. 59/b

e-mail: snardai@gmail.com

Egyetemünk elméleti képzése Európa-szerte elismert, magas színvonalon folyik, kis túlzással évszázadok óta. Gyakorlati oktatásunk azonban számos problémával küzd. A rohamosan fejlődő orvostudományban ma már csak úgy képzelhető el hatékony orvostudomány, ha a orvosok passzív szemlélőből mielőbb az ellátás aktív résztvevőivé válnak. Az átalakuló hallgatói feladatok azonban olyan képességek elsajátítását teszik szükségessé, amelyek eddig nem képezték részét a preklinikai képzésnek. Ez a felismerés világszerte a képzésük átalakítására készítette az orvosi egyetemeket az elmúlt évtizedben, és mára a Semmelweis Egyetemen is konszenzus alakult ki a reform szükségességéről.

Az Általános Orvostudományi Kar Curriculum Bizottsága az egyetem legfelső vezetőinek kezdeményezésére kezdte el kidolgozni curriculum tervezetét tavaly kora tavasszal. Jómagam a Hallgatói Önkormányzat oktatási referenseként vettem részt a műhelymunkában, és azt kell mondanom, hogy folyamatosan figyelembe vették a mi álláspontunkat is. Egy éven keresztül folyt az egyeztetések Prof. Hunyady László vezetésével, míg végül megszületett a javaslatunk, amelyet Kari Tanács legutóbbi ülésén minimális módosítások után támogatandónak ítélt.

„A curriculum átalakításának legfontosabb céljai a tematika korszerűsítése mellett az volt, hogy a hallgatók elméleti és klinikai képzésének összhangját javítsuk, a képzésben meglevő átfedéseket csökkentjük, valamint a hallgatók gyakorlati képzését kívántuk erősíteni az elméleti képzés színvonalának megtartása mellett.” – nyilatkozta az elfogadott javaslatról Hunyady László Professzor. „Az ismeretek rendkívül gyors fejlődése az orvostudományban különösen jellemző, ezért a curriculumban szükségessé vált olyan tárgyak megjelenítése is, melyeket korábban nem oktattunk. Ez természetesen azt is jelentette, hogy egyes tárgyak esetében az óraszámokat csökkenteni kellett. Úgy érzem, hogy – bár a részletek tekintetében voltak viták – az Egyetem hallgatói és oktatói a megfogalmazott alapelvekkel egyetértettek.”

Az új elképzelés szerint a hallgatók már nagyon korán kapcsolatba fognak kerülni az egészségügyi ellátó-

rendszerrel, így lehetővé válhat számukra, hogy az elméleti ismeretek elsajátításával párhuzamosan fel tudjanak készülni a gyógyítói szerepre.

A kötelezővé tett **Orvosi Kommunikáció** és a német programból átvett **Bevezetés a klinikumba** nevű új tantárgy már a második félévben a klinikai képzés előkészítését szolgálja. A negyedik szemeszterben, az alaptárgyakkal párhuzamosan meginduló, két féléves **Belgyógyászati propedeutika** keretében pedig remélhetőleg hatékonyabban elsajátíthatóvá válnak a jó betegvizsgálathoz nélkülözhetetlen gyakorlati alapkészletek. Bár az egyeztetések nem terjedtek ki a teljes tematika meghatározására, a propedeutikával kapcsolatban folyamatosan hangsúlyoztuk, hogy az lehetőleg másodéven a vizsgálati technika átadását célozza, és ne foglaljon magába olyan ismereteket, amelyhez a hallgatók nem rendelkeznek elegendő elméleti háttértudással.

Az új curriculum az első három évben több elméleti tantárgy radikális átszabását is előírja. Az önálló **orvosi biológia** megszűnik, ismeretanyagát az anatómia és a biokémia fogja integrálni a tematikájába, megfelelő óraszám-kompenzáció mellett. Javasoltuk és támogatjuk az **Immunológia alapjai**, valamint a **Genetika és genomika** áthelyezését harmadévre. Ezek a tantárgyak szerintünk sokkal jobban tanulhatóak élettani és biokémiai ismeretek birtokában. Az átalakítás szükségszerűen a klasszikus preklinikai tárgyak órászámcsökkenését vonja maga után, reményeink szerint azonban a tematikák összehangolásával a képzés minőségének romlása elkerülhető.

Az **orvosi fizika** oktatása ugyancsak megváltozik, a **biostatisztika** informatikával kibővítve önálló félévet kap, az **orvosi képkalkáló eljárások** pedig kikerülnek az elsőéves tananyagból, és negyedéven a radiológiával párhuzamosan fogják tanítani őket.

Nagy vívmánya a curriculumnak a **Kísérletes és sebzési műtét** bevezetése az ötödik szemeszterben. A műtét az alapvető operatív manualitás megszerzését teszi majd lehetővé kiscsoportos, szemináriumi képzés keretében. Előreláthatóan egy önálló, új tanszék fogja oktatni.

Nagyobb hangsúllyal szerepelnek majd a határtudományok, így az egészségügyi jogi és gazdasági ismeretek, valamint a prevenció. A pszichoterápia szintén helyet kapott a kötelező tárgyak között.

Hatodéven megszűnnek a kurzusok, de az eredeti javaslatunk egy kötelezően választható turnus bevezetéséről egyelőre sajnos csak terv marad. Ugyancsak várat magára a tömbösített gyakorlatok bevezetése. Mindenképpen törekedni fogunk azonban arra, hogy legalább egy szemeszterben blokkrendszerben oktassanak, mert álláspontunk szerint így nemcsak a felesleges hallgatói ingázás szűnhetne meg az intézetek között, de a tömbösítés a hatékonyabb klinikai képzés valódi alapja lehet.

Természetesen tudomásul vesszük, hogy mindent egyszerre nem lehetett elérni, a márciusban megszavazott javaslatot hiányosságaival együtt is előrelépésnek tartjuk. Fontos hangsúlyozni ugyanakkor, hogy a curriculum csak egy keret, amelyet megfelelő tartalommal megtöltve nyílhat lehetőség egy modern, a huszonegyedik század elvárásainak megfelelő orvosképzés kialakítására.

Hogy a konkrét változtatások kiállják-e az idő próbáját, ma még nem megjósolható, a kitűzött célok elérése azonban mindannyiunk közös érdeke. A reform széles támogatottsága mindenképpen bizakodásra ad okot, ahogy ezt a betérjesztő, Hunyady professzor is megjegyezte:

„Számos esetben tapasztaltam, hogy az oktatók saját tantárgyuk óraszámának csökkentését is hajlandók voltak elfogadni annak érdekében, hogy egy olyan curriculum jöhessen létre, mely a korábbinál jobban szolgálja az orvostanhallgatók képzését. Ez a konstruktív hozzáállás, mely a hallgatók és oktatók döntő többségét egyaránt jellemezte eredményezte azt, hogy az ÁOK Kari Tanácsa nagy többséggel elfogadta az új curriculumot, melynek bevezetését a 2008/9-es tanévtől kezdődően, felmenő rendszerben szeretnénk megvalósítani.”

Hallgatói szempontból a változás szükségessége nem volt kérdéses, őszintén bízunk benne, hogy a gyakorlati élet eredményei is igazolni fogják döntéseink helyességét.

2008. április 14.

Nardai Sándor
ÁOK VI. év

Útmutatás szerzőinknek

Az ORVOSKÉPZÉS – több mint kilencven éves hagyományai szerint – a posztgraduális oktatás folyóirata, bár szolgálja kívánja a medikusok képzését is. 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.

A szűkebben vett orvostudomány területéről alapvetően referáló jellegű közleményeket várunk, a lap a szerző eredeti kutatási-vizsgálati eredményeit csak mint az irodalom részét fogadja el. A lap sokszínűségének elősegítése céljából a közlemények többféle formában is beadhatók. Ezek:

- fiatal doktoraink (PhD) tudományos beszámolóit (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 egy szűkebb vagy tágabb szakterület legújabb tudományos eredményeinek összefoglalása.

A kéziratokat az Orvostudományi Szerkesztőség címére kérjük:

Krompholz Katalin
Semmelweis Egyetem, 1085 Budapest, Üllői út 26.
Telefon: 459-1500/5234, 267-0674
e-mail: krompkati@rekhiv.sote.hu

A kéziratokat Word dokumentum formátumban (doc, illetve rtf kiterjesztésű), floppy-n, CD-n, esetleg e-mailen, valamint két nyomtatott példányban is kérjük. Kerüljük a word dokumentumban az internethivatkozások beszúrását, ebből eredő szöveghiányokért a kiadó nem vállal felelősséget.

Helyesírás: az orvosi szavak helyesírásában az Akadémia állásfoglalásának megfelelően, a latinus írásmód következetes alkalmazását tekintjük elfogadottnak. Magyarosan kérjük írni a tudományágak és szakterületek, a technikai eljárások, műszerek, a kémiai vegyületek neveit. A szerkesztők fenntartják maguknak az ortográfiai és stílári javítás jogát. A mértékegységeket SI mértékrendszerben kérjük megadni.

A közlemény felépítése:

Címoldalon (sorrendben): cím, angol cím, a szerzők neve doktor nélkül, munkahely, levelezési cím, e-mail cím.

Összefoglalás: magyarul és angolul, külön-külön lapon. Angol nyelvű cím is szükséges! Az összefoglalók *terjedelme ne haladja meg* a 150–150 szót!

Kulcsszavak: a dolgozat témájához kapcsolódó maximum 5 kulcsszó, magyar és angol nyelven.

A közlemény szerkezete: referáló jellegéből adódóan altémákra osztható, amelyeket alcímek vezessenek be. Az irodal-

mi előzmények összefoglalása legyen tömör, a szerzők a témát a legújabb irodalmi ismeretek szintjén foglalják össze. A tárgyalási rész terjedelme lehetőleg ne haladja meg a 20 gépelt oldalt.

Irodalom: a hivatkozásokat (*maximum 50*) 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; kötettség: 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.

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, fényképeket küldjenek be. Az ábrák hátoldalán puha ceruzával jelöljék a szerző nevét, arab számmal az ábra sorszámát és a vertikális irányát. Az ábrák címeit és ábramagyarázatokat külön lapon kell feltüntetni. Digitális fényképeket minimum 300 dpi felbontásban kérjük. Elfogadunk tif, eps, illetve cdr kiterjesztésű file-okat, de feltétlenül kérjük azokat nyomtatott formában is leadni. Semmi esetben nem kell az ábrákat a Word, PowerPoint dokumentumba beépíteni.

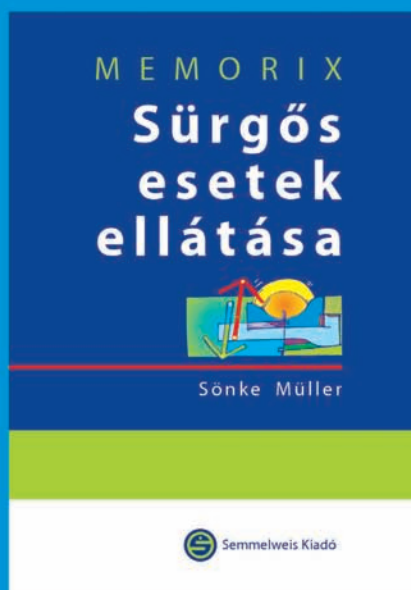
A formai hiányossággal beküldött kéziratokat nem tudjuk elfogadni. A gyors lektori és korrektúrafordulók érdekében a legbiztosabb levelezési, illetve e-mail címet, telefon- és faxszámot kérjük megadni.

A kéziratokat kísérő 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 személy 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 Semmelweis Kiadó
a művészet
szolgálatában**

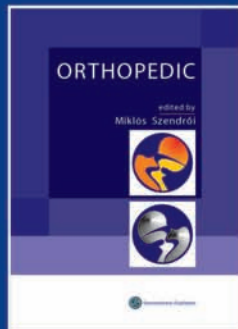
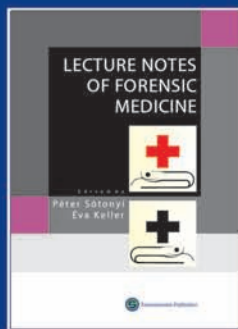
www.semmelweiskiado.hu



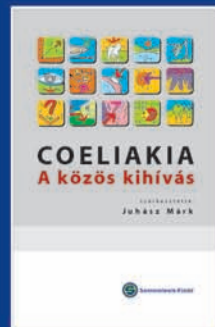
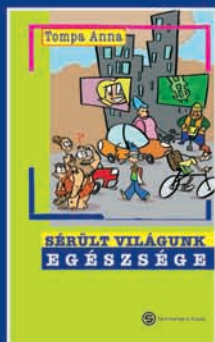
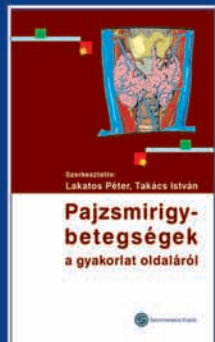
**A Semmelweis Kiadó
a tudomány
szolgálatában**

www.semmelweiskiado.hu

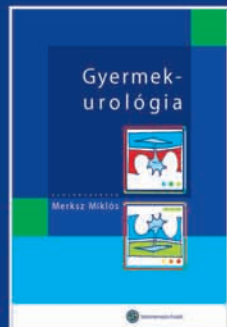
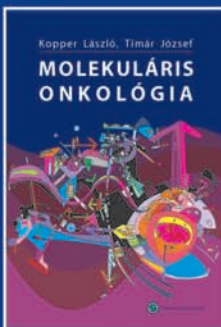
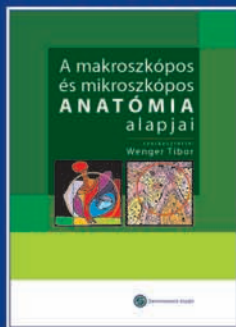
LEGÚJABB IDEGEN NYELVŰ KÖNYVEINK!



MINDEN ORVOS KÖNYVESPOLCÁRA!



LEGÚJABB KÖNYVEINK!



KORLÁTOZOTT PÉLDÁNYSZÁMBAN, SORSZÁMOZOTT KÖNYV!

A „Korlenyomat” című könyben a Semmelweis Egyetem 2007-2008-as tanév tanszékvezető egyetemi tanárainak személyes véleményét, közérzetük egyéni megfogalmazását adjuk közre.



Semmelweis Kiadó
és Multimédia Stúdió

Semmelweis Kiadó és Multimédia Stúdió Kft.

Budapest, Nagyvárud tér 4.,
Semmelweis Egyetem, NET, 2. emelet
www.semmelweiskiado.hu
Tel.: 210-4403, Fax: 459-1500/6471
info@semmelweiskiado.hu



a Semmelweis Kiadó
könyvesboltja

A Semmelweis Egyetem Központjában!
1089 Budapest, Nagyvárud tér 4.
Semmelweis Egyetem, NET, Aula
Tel./fax: 210-4408
E-mail: szelagn@net.sote.hu
Nyitvatartási idő:
szorgalmi időszakban 8-16 óra
vizsgaidőszakban 9-15 óra

www.semmelweiskiado.hu

Internetes könyvruház

Könyvek ■
Multimédia ■
Szolgáltatások ■
Kiadói hírek ■
Könyvbemutatók ■



a Semmelweis Kiadó
digitális műhelye

A Semmelweis Egyetem Központjában!
1089 Budapest, Nagyvárud tér 4.
Semmelweis Egyetem, NET,
1. emelet, a büfével szemben
Tel.: 459-1500/6218, 0670 339-8831
E-mail: bralaj@net.sote.hu

Konferencia-, művészeti, dekorációs poszterek
nyomatása, tervezése
papírra, vászonra
hozott téma alapján vagy a kínálatból
Prezentációkészítés
Fénymásolás



Futárszolgálat, kisárusállítás

Tel.: 210-4408, 210-4403
E-mail: info@semmelweiskiado.hu
Megbízható, gyors, kedvezményes

Rendelje meg közvetlenül a Kiadótól vagy vásároljon a **Legendus Könyvesboltban!**