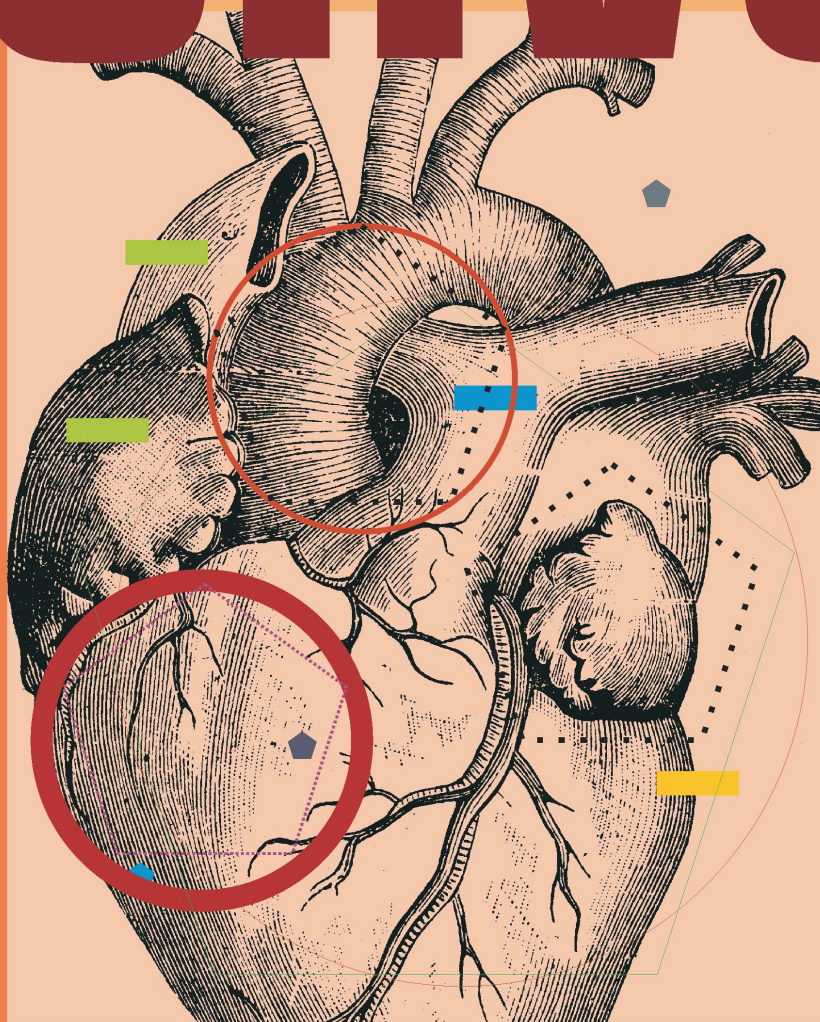


2011.
LXXXVI.
évfolyam,
2-3. szám

ORVOS KÉPZÉS



- ▶ **Cardiovascularis betegségek** epidemiológiája és megelőzési lehetőségei
- ▶ Szívbetegségek **kockázatának** és **kezelésének** speciális szempontjai
- ▶ **Neminvazív vizsgálati lehetőségek – kockázatbecslés**
- ▶ Veleszületett és szerzett **strukturális szívbetegségek**
- ▶ Heveny és krónikus **ritmuszavarok** differenciáldiagnosztikája és kezelése – szívelégtelenség **eszközös terápiája**
- ▶ Szívelégtelenség diagnosztizálása, **gyógyszeres- és transzplantációs kezelése**
- ▶ **Pacemakerterápia**
- ▶ **Stabil angina pectoris**
- ▶ **Coronariaintervenció**



FELELŐS SZERKESZTŐ

Merkely Béla
merkely.bela@kardio.sote.hu

FŐSZERKESZTŐK

Gál János
janos.gal67@gmail.com

Langer Róbert
roblanger@hotmail.com

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG

Graduális képzés

Matolcsy András
matolcsy@korb1.sote.hu

PhD-képzés

Szél Ágoston
szel@ana2.sote.hu

Szakorvos-továbbképzés

Szathmári Miklós
szatmik@bel1.sote.hu

Rezidens- és szakorvosképzés

Préda István
predadr@gmail.com

Tagok

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

Szerkesztőségi titkár

Szelid Zsolt
orvoskepzes@kardio.sote.hu

Az ORVOSKÉPZÉS megjelenik negyedévente. Megrendelhető a Kiadótól.

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

ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális képzés folyóirata
2011; LXXXVI. évfolyam,
2-3:81-308.

Orvosképzés Szerkesztőség:
1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.

Kiadja és terjeszti:

Semmelweis Kiadó
1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.

Telefon: 210-4403

Fax: 210-0914, 459-1500/56471

Internet honlap:

www.semmelweiskiado.hu

E-mail: info@semmelweiskiado.hu

orvoskepzes@semmelweiskiado.hu

Szerkesztő:

VINCZE JUDIT

vincze.judit@mail.datanet.hu

Illusztráció:

ÁNGYÁN GERGŐ

Kiadásért felel:

TÁNCOS LÁSZLÓ

tancos@mail.datanet.hu

Hirdetésszervező:

KOVÁCS VERONIKA

Telefon: 215-1401, 06 20/ 221-5265

kovver@net.sote.hu

Nyomdai előállítás:

Avaloni Kft.

ISSN 0030-6037



Semmelweis Kiadó
www.semmelweiskiado.hu



ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális
képzés folyóirata
2011; LXXXVI. évfolyam,
2-3:81-308.

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

E-ORVOSKÉPZÉS
Töltse le a folyóiratot a
www.semmelweiskiado.hu

Semmelweis Egyetem – Debreceni Egyetem –
Pécsi Tudományegyetem – Szegedi Tudományegyetem

Kardiológiai Kötelező Szinten Tartó Továbbképző Tanfolyam és Kardiológiai Továbbképző Tanfolyam

(Kötelezően Választható Tanfolyam kardiológusoknak,
belgyógyászoknak és családorvosoknak), valamint

19th International Meeting of the ALPE ADRIA Association of Cardiology

Budapest, Ramada Resort Aquaworld Budapest,
(1044 Budapest, Íves u. 16.; www.ramadaresortbudapest.hu)

2011. szeptember 14-17.

A TANFOLYAM ELNÖKE

Dr. Merkely Béla, az MTA doktora
egyetemi tanár, igazgató
Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ

A TANFOLYAM TÁRSELNÖKEI

Dr. Édes István, az MTA doktora
egyetemi tanár, igazgató
Debreceni Egyetem, Kardiológiai Intézet

Dr. Tóth Kálmán, az MTA doktora
egyetemi tanár, igazgató
Pécsi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

Dr. Forster Tamás, az MTA Doktora
Egyetemi tanár, igazgató
Szegedi Tudományegyetem, II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai
Központ

TUDOMÁNYOS INFORMÁCIÓ

Dr. Szelid Zsolt, PhD, egyetemi adjunktus
Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ
1122 Budapest, Városmajor u. 68.
Tel.: 458-6810, 458-6840; Fax.: 458-6842
E-mail: tovabbkepzes@kardio.sote.hu

TECHNIKAI INFORMÁCIÓ

Miklósi Ferenc, ügyvezető igazgató
Convention Budapest Kft.
H-1461 Budapest, Pf.: 11.
Tel.: (061) 299-0184, (061) 299-0185, Fax: (061) 299-0187
e-mail: convention@convention.hu
web: www.convention.hu

Platina Főszponzor:
Novomed Kft.

Gyémánt Főszponzorok:

**KRKA Magyarország
Kereskedelmi Kft.**

**St. Jude
Medical Kft.**

**Biotronik
Hungária Kft.**

Ezüst Szponzorok:

Astra Zeneca Kft

Boston Scientific Magyarország Kft. és TWINMED Orvosi rendszerek Kft.

Daiichi Sankyo Europe GmbH és Lilly Hungária Kft.

Bronz Szponzor:

Servier Hungária Kft.

Kiállítók, támogatók:

Aquel Direct Kft.

Boehringer Ingelheim RCV GmbH&CO KG

Magyarországi Fióktelepe

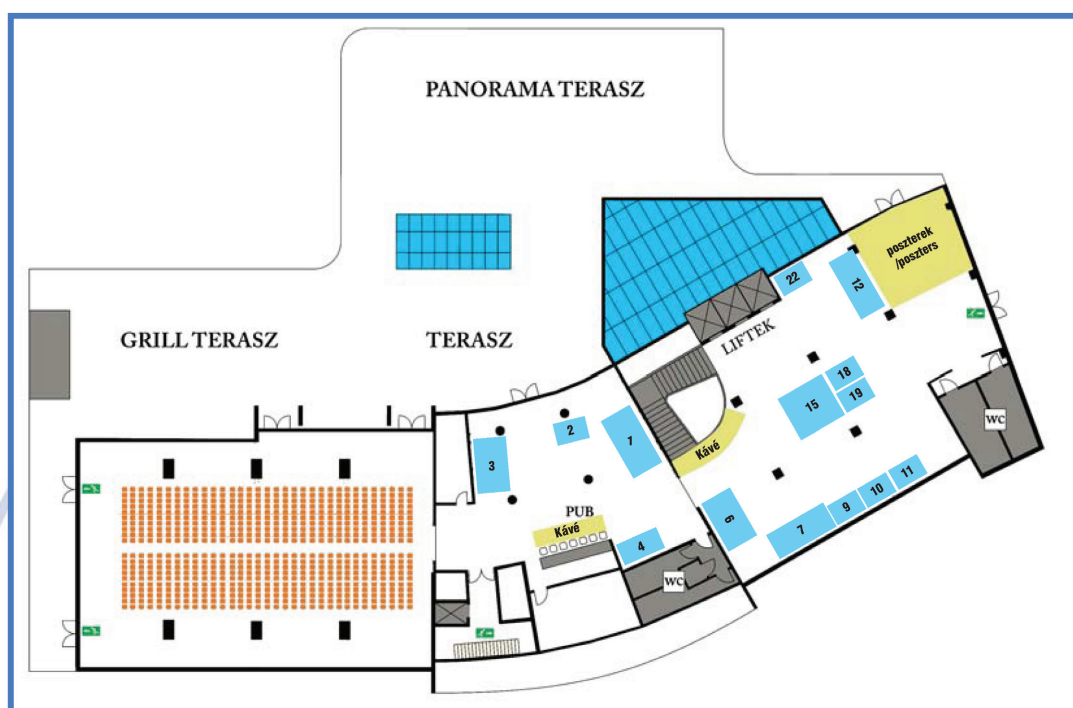
EGIS Gyógyszergyár Nyrt.

Elsevier Health Sciences

Medtronic Hungária Kft.

MSD Magyarország Kft.

Semmelweis Kiadó



cég	stand	cég	stand
Aquel Direct Kft.	4	Elsevier Health Sciences	11
AstraZeneca Kft.	10	KRKA Magyarország Kft.	15
Biotronik Hungária Kft.	12	Medtronic Hungária Kft.	22
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG		MSD Magyarország Kft.	18
Magyarországi Fióktelepe	7	Semmelweis Kiadó	19
Boston Scientific Magyarország Kft.	3	Servier Hungária Kft.	9
Daiichi Sankyo Europe GmbH és Lilly Hungária Kft.	6	St. Jude Medical Kft.	1
EGIS Gyógyszergyár Nyrt.	2	TWINMED Orvosi Rendszerek Kft.	3

**A rendezvény szervezői ezúton fejezik ki
őszinte köszönetüket a támogatásokért!**



ORVOSKÉPZÉS folyóirat szerzői útmutatója

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A formai hiányossággal beküldött kéziratokat nem tudjuk elfogadni. A gyors lektori és korrektúrafordulók érdekében kérjük a legbiztosabb levelezési, illetve e-mail címet, telefon- és faxszámot megadni. Elfogadás esetén külön levélben kérjük jelezni, hogy a szerzők a közleménnyel egyetértenek (és ezt aláírásukkal igazolják), valamint lemondanak a folyóirat javára a kiadási jogról. Írásbeli engedélyt kérünk mellékelni a már közölt adat/ábra felhasználása, felismerhető 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 kéziratok benyújtását a következő címre várjuk:

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



DR. MERKELY BÉLA
az Orvostudományi Akadémia felelős szerkesztője

Kedves Kollégánők és Kollégák!

A szakorvosi továbbképzésen belül a kötelező szinten tartó kardiológiai tanfolyamok a továbbképzési rendszer alappillérei. Ezért fontos mindannyiunk számára, hogy az idei esztendőben mind a négy hazai orvoskar oktató kollégái aktív szerepet vállaltak a programban. A tanfolyam célja a megfelelő szakmai ismeretek és hazai lehetőségek pontos megisméréséhez történő támpontok megbeszélése. Az igényeket megismerését követően a tanfolyamot a korábbiakhoz hasonló módon belgyógyász és háziorvos kollégák számára is akkreditáltuk kötelezően választható módon. A 2008-as és 2009-es esztendőben Budapesten szervezett tanfolyamok résztvevőitől a kardiológia teljes spektrumát felölelő előadásokkal kapcsolatosan döntő részben pozitív visszajelzések érkeztek hozzánk. A várakozásoknak tehát az idén is igyekezzünk megfelelni!

A Semmelweis Egyetem szakmai folyóirata, az ORVOSKÉPZÉS ezúttal is közlemény formájában foglalja össze a leglényegesebb tudnivalókat az előadók tollából.

A tanfolyamnak, a szakmai ismeretek bővítésén túl az is célja, hogy a kollégák megismerjék a hazai lehetőségeket, szakembereket, és ezt a fontos információs és kapcsolati tőkét a napi munkájukban is hasznosíthassák.

A szervezők és előadók nevében igen tartalmas továbbképzést kívánok!

Budapest, 2011. szeptember 14.

Dr. Merkely Béla
az MTA doktora
tanszékvezető egyetemi tanár
a Konferencia elnöke

Your patient doesn't know he's in A-Fib. Do You?



Know what's going on with your patients anytime, anywhere with the AF Monitoring Zone available in the Lumax DR-T and CRT-D. When combined with BIOTRONIK Home Monitoring®, the AF Monitoring Zone offers a dedicated and programmable AF detection zone that alerts you to a patient's AF episode and provides confirmation with the automatic transmission of a "high definition" IEGM-Online HD®.

- Respond with confidence to clinically significant AF episodes
- Assess AF severity and symptomatology with detailed and specific AF statistics derived from the AF Monitoring Zone, not mode switching

Just take a look at what others have to say, "In recipients of implantable devices, automatic wireless telemetry with Home Monitoring® was efficient and reliable. It's application may overcome some current challenges in AF management by early notification and precise measurement of both AF burden and ventricular rate during AF."¹

So incorporate the AF Monitoring Zone into your daily routine, it's the next best thing to having an office ... everywhere.

¹ Niraj Varma et al., Detection of Atrial Fibrillation by Implanted Devices with Wireless Data Transmission Capability, PACE January 2005; 28: S133-136

A Tanfolyam programja / Tartalom / Contents

2011. SZEPTEMBER 15., CSÜTÖRTÖK

CARDIOVASCULARIS BETEGSÉGEK EPIDEMIOLÓGIÁJA ÉS MEGELŐZÉSI LEHETŐSÉGEI – <i>Epidemiology and prevention of cardiovascular disease</i> Üléselelnökök / chair: Dr. Karádi István, Dr. Merkely Béla			
09:00–09:20	Dr. Józán Péter PhD, MTA doktora, med. habil. egyetemi magántanár Központi Statisztikai Hivatal, MTA Társadalomkutató Központ, Budapesti Corvinus Egyetem Demográfiai Kutatócsoport	A cardiovascularis mortalitás (CVM) változásának hatása az epidemiológiai fejlődésre <i>The impact of change in cardiovascular mortality on epidemiological development</i>	91. oldal
09:25–09:45	Dr. Nagy Viktor, tudományos főmunkatárs Semmelweis Egyetem, II. Sz. Belgyógyászati Klinika	Magasvérnyomás-betegség és cardiovascularis célszerv védelem <i>High blood pressure and cardiovascular target organ protection</i>	95. oldal
09:50–10:10	Dr. Karádi István, PhD, MTA doktora, med. habil., tanszékvezető, egyetemi tanár Semmelweis Egyetem, III. Sz. Belgyógyászati Klinika	Dyslipidaemiák és cardiovascularis rizikó <i>Dyslipidemias and cardiovascular risk</i>	99. oldal
10:15–10:35	Dr. Czuriga István, PhD, intézetvezető főorvos Debreceni Járóbeteg Kardiológiai Intézet	Az egységes cardiovascularis prevenció szemlélet <i>Global concept of cardiovascular prevention</i>	102. oldal
10:35–11:00 Kávészünet / Coffee break			
A SZÍVBETEGSÉGEK KOCKÁZATÁNAK ÉS KEZELÉSÉNEK SPECIÁLIS SZEMPONTJAI <i>Special aspects of cardiovascular risk stratification and therapy</i> Üléselelnökök / chair: Dr. Czuriga István, Dr. Forster Tamás			
11:00–11:20	Dr. Sepp Róbert, PhD, egyetemi adjunktus Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi A. Klinikai Központ, II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ	Monogénesen öröklődő cardiovascularis betegségek <i>Monogenic cardiovascular disorders</i>	107. oldal
11:25–11:45	Dr. Szelid Zsolt László, PhD egyetemi adjunktus Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központ	Személyre szabott medicina a kardiológiában <i>Personalised medicine in cardiology</i>	111. oldal
11:50–12:10	Dr. Bárczi György, egyetemi tanársegéd Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központ	Szívbetege és terhesség Pregnancy and heart disease	115. oldal
12:15–12:35	Dr. Veress Gábor, PhD, med. habil., főigazgató főorvos Állami Szívkórház	Cardiovascularis rehabilitáció Cardiovascular rehabilitation	118. oldal
12:40–13:00	Dr. Jambrik Zoltán, egyetemi tanársegéd Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központ	Szívbetegek nem szívsebészeti perioperatív kockázatbecslése és kezelésük speciális szempontjai <i>Evaluation and treatment of perioperative cardiovascular complications of patients prior to non-cardiac surgery</i>	127. oldal
13:00–14:00 Ebédészünet / Lunch			
NEMINVAZÍV VIZSGÁLATI LEHETŐSÉGEK – KOCKÁZATBECSLÉS <i>Noninvasive diagnostics and risk stratification</i> Üléselelnökök / chair: Dr. Préda István, Dr. Kiss Róbert Gábor			
14:00–14:30	Dr. Tenczer József, PhD, az MTA doktora c. egyetemi tanár Fővárosi Önkormányzat Szent Imre Kórház Belgyógyászati Matrix, Kardiológiai Profil	EKG, Holter-EKG és az intracardialis EKG szerepe a ritmuszavarok értékelésében <i>The role of ECG, Holter ECG and intracardial ECG in evaluation of arrhythmias</i>	132. oldal
14:35–14:55	Dr. Jánosi András, PhD, az MTA doktora med. habil. c. egyetemi tanár Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórháza és Észak-budai Egyesített Kórházai	A terheléses vizsgálatok jelentősége az ischaemiás szívbetegségek diagnózisának felállításában <i>Role of stress test in the diagnostics of ischaemic heart disease</i>	136. oldal
15:00–15:20	Dr. Varga Albert, PhD, med. habil. egyetemi docens Szegedi Tudományegyetem, II. Számú Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ	Az echokardiográfia szerepe a strukturális szívbetegségek felismerésében <i>Echocardiography in structural heart disease</i>	143. oldal
15:25–15:45	Dr. Balogh Ildikó, PhD, osztályvezető főorvos Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza	Nukleáris képalkotó módszerek jelentősége a kardiológiában <i>Importance of nuclear medicine imaging in cardiology</i>	146. oldal

A TANFOLYAM PROGRAMJA / TARTALOM / CONTENTS

15:50–16:10	Dr. Préda István, PhD, MTA doktora, egyetemi tanár Állami Egészségügyi Központ, Kardiológiai Osztály	A sokszeteles CT-vizsgálat jelentősége a szívbetegségek kórismezésében <i>MDCT and heart disease</i>	150. oldal
16:15–16:35	Dr. Simor Tamás, PhD, MTA doktora, egyetemi tanár, igazgatóhelyettes Pécsi Tudományegyetem, Szívgyógyászati Klinika	MR-vizsgálat jelentősége a szívbetegségek kórismezésében <i>Cardiac MRI</i>	154. oldal

16:35–17:00 Kávészünet / Coffee break

17:00– Koncert és koktélparti / Concert and cocktail party

2011. SZEPTEMBER 16., PÉNTEK

07:30–08:00 Reggeli kávéészünet

VELESZÜLETETT ÉS SZERZETT STRUKTURÁLIS SZÍVBETEGSÉGEK <i>Congenital and acquired structural heart disease</i> Üléselnökök / chair: Dr. Horkay Ferenc, Dr. Temesvári András			
08:00–08:20	Dr. Temesvári András, PhD, főorvos Állami Egészségügyi Központ, Kardiológiai Osztály	Aortabillentyű-betegségek <i>Aortic valve disease</i>	160. oldal
08:25–08:55	Dr. Apor Astrid, egyetemi tanársegéd Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központ	Mitralis és tricuspidalis billentyű betegségek <i>Diseases of the mitral and tricuspid valves</i>	162. oldal
09:00–9:20	Dr. Bányai Ferenc, főorvos Honvédkórház-ÁEK Kardiológiai Osztály	Infektív endocarditis <i>Infective endocarditis</i>	165. oldal
09:25–09:45	Dr. Bartha Elektra, klinikai főorvos Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ	Aortadissectio <i>Aortic dissection</i>	168. oldal
09:50–10:10	Dr. Horkay Ferenc, PhD, MTA doktora, med.habil. tanszékvezető, egyetemi tanár Semmelweis Egyetem, Szívsebészeti Klinika	Billentyűsebészet <i>Valve surgery</i>	179. oldal
10:15–10:35	Dr. Járai Zoltán, PhD, osztályvezető főorvos Fővárosi Önkormányzat Szent Imre Kórház, Belgyógyászati Szakmák Mátix Szervezete - Kardiológiai Profil	Krónikus antikoaguláns kezelés – az alkalmazott szerek, esetleges szövődmények <i>Chronic anticoagulant therapy</i>	182. oldal
11:40–11:00	Dr. Horváth Erzsébet, osztályvezető, klinikai főorvos Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika	Obstruktívval járó veleszületett szívhibák felnőttkorban <i>Obstructive congenital heart disease in adults</i>	185. oldal
11:05–11:25	Dr. Kádár Krisztina, PhD, egyetemi magántanár, osztályvezető főorvos Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Gyermekszív Központ	Veleszületett, bal-jobb shunttel járó szívbetegségek felnőttkorban <i>Adult congenital heart defects with left-to-right shunts</i>	189. oldal

11:25–12:30 Ebédészünet / Lunch

HEVENY ÉS KRÓNIKUS RITMUSZAVAROK DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKÁJA ÉS KEZELÉSE – SZÍVELÉGTELENSÉG ESZKÖZÖS TERÁPIÁJA <i>Differential diagnostics and therapy of acute and chronic arrhythmias- device therapy of heart failure</i> Üléselnökök / chair: Dr. Borbóla József, Dr. Csanádi Zoltán			
12:30–12:50	Dr. Zámolyi Károly, PhD, osztályvezető főorvos Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Kardiológiai Osztály, Budapest	Tachycardiák gyógyszeres kezelése <i>Drug therapy of tachycardias</i>	204. oldal
12:55–13:25	Dr. Tomcsányi János, PhD, osztályvezető főorvos Budai Irgalmasrendi Kórház, Kardiológia	A pitvarfibrilláció gyógyszeres kezelése <i>Pharmacological therapy in atrial fibrillation</i>	207. oldal
13:30–14:00	Dr. Csanádi Zoltán, PhD, egyetemi docens Debreceni Egyetem, Kardiológiai Intézet	Supraventricularis tachycardiák mechanizmusai és ablatiós kezelése <i>Mechanisms and catheter ablation of supraventricular tachycardias</i>	209. oldal
14:05–14:35	Dr. Gellér László, PhD, osztályvezető, egyetemi adjunktus Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ	Kamrai tachycardiák: mechanizmus és ablatiós kezelés <i>Mechanisms and ablation therapy of ventricular arrhythmias</i>	214. oldal
14:40–15:10	Dr. Merkely Béla, PhD, MTA doktora, med.habil. tanszékvezető, egyetemi tanár Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ	Krónikus szívelégtelenség reszinkronizációs kezelése <i>Device therapy of chronic heart failure</i>	198. oldal

15:10–15:35 Kávészünet / Coffee break

SZÍVELÉGTLENSÉG DIAGNOSZTIZÁLÁSA, GYÓGYSZERES- ÉS TRANSZPLANTÁCIÓS KEZELÉSE <i>Heart failure -diagnostics, medical and transplantation therapy</i> Üléselnökök / chair: Dr. Édes István, Dr. Habon Tamás			
15:35–16:05	Dr. Édes István, PhD, MTA doktora, med.habil. tanszékvezető, egyetemi tanár Debreceni Egyetem, Kardiológiai Intézet	A szívelégtelenség patomechanizmusa <i>Pathophysiology of chronic heart failure</i>	219. oldal
16:10–16:30	Dr. Habon Tamás, PhD, egyetemi docens, igazgatóhelyettes Pécsi Tudományegyetem, OEKK, I. Sz. Belgyógyászati Klinika	Szívizombetegségek <i>Cardiomyopathies</i>	223. oldal
16:35–16:55	Dr. Nyolczas Noémi, PhD, főorvos Honvédkórház – Állami Egészségügyi Központ, Kardiológiai Osztály	A krónikus szívelégtelenség gyógyszeres kezelése <i>Pharmacological therapy in chronic heart failure</i>	226. oldal
17:00–17:30	Dr. Forster Tamás, PhD, MTA doktora, med.habil. tanszékvezető, egyetemi tanár Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ	Akut jobb szívfél elégtelenség és pulmonalis embolia <i>Acute right heart failure and pulmonary embolism</i>	230. oldal
17:35–17:55	Dr. Karlócai Kristóf, klinikai főorvos Simmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika	Szívtranszplantáció indikációi az Eurotransplant rendszerben <i>Indications of heart transplantation</i>	232. oldal
18:00–18:20	Dr. Szabolcs Zoltán, PhD, egyetemi docens Simmelweis Egyetem, Szívsebészeti Klinika	A szívtranszplantáció sebészi vonatkozásai <i>The surgical aspects of cardiac transplantation</i>	238. oldal

2011. SZEPTEMBER 17., SZOMBAT

PACEMAKERTERÁPIA – ICD <i>Pacemaker therapy - ICD</i> Üléselnökök/ chair: Dr. Bóhm Ádám, Dr. Melczer László			
08:00–08:20	Dr. Mogyorósy Gábor, PhD, egyetemi docens Debreceni Egyetem, Gyermekklinika	Gyermekkori szívritmuszavarok és kezelésük <i>Pediatric dysrhythmias and their treatment</i>	243. oldal
08:25–08:45	Dr. Lőrincz István, PhD, egyetemi docens Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Sürgősségi Orvostan Tanszék	Syncope <i>Syncope</i>	247. oldal
8:50–9:10	Dr. Melczer László, PhD, egyetemi docens Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Szívgyógyászati Klinika, Pécs	A pacemakerimplantáció hagyományos indikációi <i>Traditional Indications for Cardiac Pacing</i>	252. oldal
9:15–9:35	Dr. Bóhm Ádám, PhD, MTA doktora, egyetemi tanár Állami Egészségügyi Központ, Kardiológiai osztály	A pacemakeres beteg utánkövetése <i>Follow-up assessments of the pacemaker patient</i>	255. oldal
9:40–10:00	Dr. Borbóla József, PhD, egyetemi magántanár, főorvos Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet	Az implantábilis cardioverter-defibrillátor (ICD) kezelés indikációi <i>Indications for implantable cardioverter defibrillator therapy</i>	257. oldal
10:05–10:25	Dr. Rudas László, PhD, MTA doktora, egyetemi tanár Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet	Felnőttek kórházon kívüli hirtelen halála: az újraélesztés aktuális kérdései <i>Cardiopulmonary resuscitation in adult out-of-hospital cardiac arrest</i>	261. oldal

10:25–10:45 Kávészünet / Coffee break

STABIL ANGINA PECTORIS – NSTEMI <i>Stable angina pectoris- NSTEMI</i> Üléseknők / chair: Dr. Merkely Béla, Dr. Tóth Kálmán			
10:45–11:05	Dr. Keltai Máttyás, PhD, MTA doktora, med. habil. egyetemi tanár Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Tanszék	Stabil angina pectoris <i>Stable angina pectoris</i>	266. oldal
11:10–11:40	Dr. Tóth Kálmán, PhD, MTA doktora, med. habil. tanszék-vezető, egyetemi tanár Pécsi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika	Az életmód, a rizikófaktorok befolyásolásának jelentősége a stabil angina pectoris kezelésében. A gyógyszeres kezelés újabb lehetőségei <i>Importance of modification of lifestyle and risk factors in the treatment of stable angina. New possibilities in pharmacological treatment</i>	271. oldal
11:45–12:15	Dr. Kiss Róbert Gábor, PhD, med. habil. osztályvezető főorvos Honvédkórház - Állami Egészségügyi Központ	Antithromboticus és antikoaguláns kezelés a kardiológiában <i>Antithrombotic treatment in cardiology</i>	274. oldal
12:20–12:50	Dr. Merkely Béla, PhD, MTA doktora, med. habil. tanszék-vezető, egyetemi tanár Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központ	STEMI kezelése <i>Treatment of the ST elevation myocardial infarction</i>	278. oldal
12:50–13:50 Ebédszünet / Lunch			
CORONARIAINTERVENCIÓ <i>Coronary intervention</i> Üléseknők / chair: Dr. Ungi Imre, Dr. Becker Dávid			
13:50–14:20	Dr. Becker Dávid, PhD, Egyetemi docens, igazgatóhelyettes Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központ	NSTE-ACS rizikóstratifikációja és invazív kezelése <i>Risk stratification and invazív treatment of the NSTEMI-ACS</i>	281. oldal
14:25–14:45	Dr. Ungi Imre, PhD, egyetemi adjunktus Szegedi Tudományegyetem, Kardiológiai Központ, Invazív Kardiológiai Részleg	A revaszkularizáció aktuális kérdései: PCI vagy CABG <i>Novel aspects of revascularisation strategies: PCI or CABG</i>	284. oldal
14:50–15:10	Dr. Thury Attila, PhD, egyetemi adjunktus	Új invazív diagnosztikus lehetőségek a plaque megítélésére <i>Novel invasive diagnostics for plaque evaluation</i>	287. oldal
15:15–15:35	Dr. Szabó György, egyetemi tanársegéd Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ	Új módszerek az invazív a kardiológiában <i>New frontiers in interventional cardiology</i>	296. oldal
15:40–16:00	Dr. Kerecsen Gábor főorvos Állami Egészségügyi Központ, Kardiológiai Osztály	Az ACS szövődményei és ellátásuk <i>Complications of ACS and their treatment</i>	299. oldal
16:05–16:25	Dr. Zima Endre, PhD, egyetemi adjunktus Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ	A cardiogen shock patomechanizmusa, klinikuma és komplex kezelése <i>Patomechanism, clinical characteristics and complex treatment of cardiogenic shock</i>	301. oldal
16:30–16:40	A konferencia zárása / Closing remarks of the conference: Dr. Merkely Béla		

A cardiovascularis mortalitás (CVM) változásának hatása az epidemiológiai fejlődésre

The impact of change in cardiovascular mortality on epidemiological development

Józan Péter

Központi Statisztikai Hivatal, MTA Társadalomkutató Központ, Budapesti Corvinus Egyetem Demográfiai Kutatócsoport

Kulcsszavak: cardiovascularis halandóság, két epidemiológiai rezsim, krónikus nemfertőző betegségek, születéskor várható élettartam.

Keywords: cardiovascular mortality, chronic non-infectious diseases, life expectancy at birth, two stages of epidemiological development

ÖSSZEFOGLALÁS A 21. század kezdetén két epidemiológiai rezsim prevalens a világ népességében: a kevésbé fejlett országokban a krónikus nemfertőző betegségek (NFB), míg a fejlett egészségi kultúrájú országokban a *késleltetett* krónikus nem fertőző betegségek (KNFB). Először fordul elő a *globális* epidemiológiai fejlődésben, hogy a legtöbb ember halálát a NFB-k okozzák. Mindkét epidemiológiai rezsimben meghatározó a cardiovascularis mortalitás (CVM) primátusa. A kevésbé fejlett egészségi kultúrájú országokban nő, a fejlett egészségi kultúrájú országokban csökken a CVM; ez utóbbiakban a születéskor várható élettartamnak az utóbbi évtizedekben tapasztalható emelkedését nagyjából a CVM csökkenése határozta meg. Magyarországon a CVM javulása a rendszerváltozás által teremtett körülmények között, az 1990-es évek derekán kezdődött, és mind a halálozási viszonyok, mind az életkilátások jelentős javulását eredményezte.

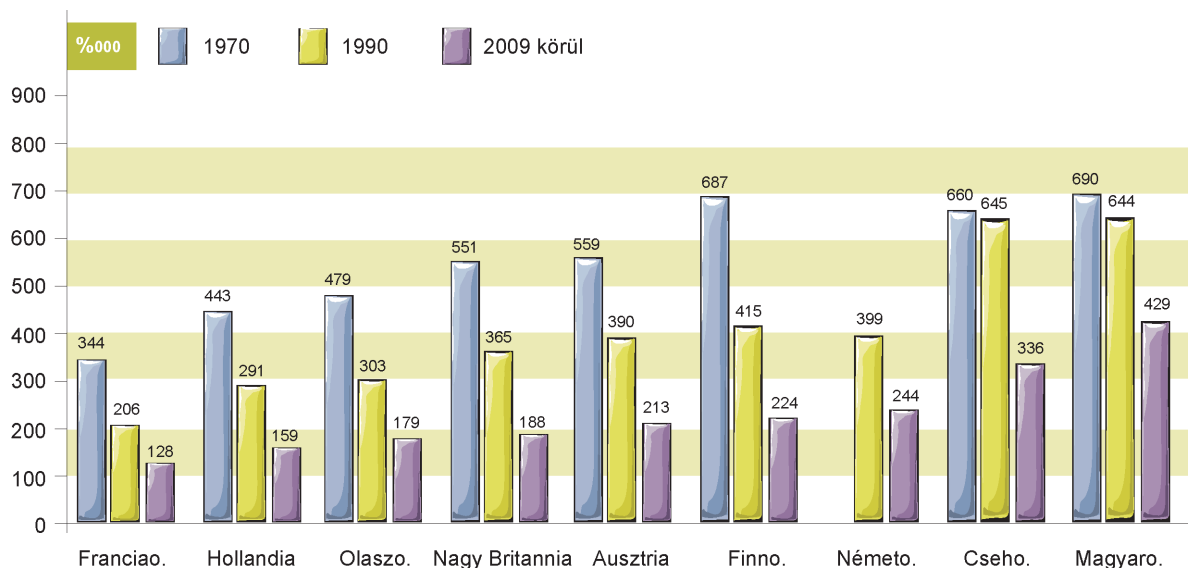
SUMMARY At the beginning of the 21st century two epidemiological stages are prevalent in the world population: the stage of chronic non-infectious diseases (ChNID) in the less developed countries and the *delayed* chronic non-infectious diseases (DChNID) in the developed ones. It occurs first in global epidemiological development that most people die due to ChNID-s. The priority of CVM is decisive in both epidemiological regimes. CVM increases in the less developed countries and decreases in the more developed ones. In the latter group of countries the lengthening of life expectancy at birth (LEB) having prevailed during the last decades has been mainly the result of the decline in CVM. In Hungary the improvement in CVM has begun in circumstances happened after the change in the socio-economic regime, in the mid 1990s; this has resulted in a considerable improvement in general mortality and consequently in LEB.

Rövidítések

CVB-k cardiovascularis betegségek
 CVH cardiovascularis halálozás(ok)
 CVM cardiovascularis mortalitás
 ISzB ischaemias szívbetegség
 KNFB-k késleltetett nemfertőző betegségek
 MVB magasvérnyomás betegség
 NFB-k nemfertőző betegségek
 ÖECVB összes egyéb cardiovascularis betegség
 SzVÉ születéskor várható élettartam
 # Az alfanumerikus jelölések a BNO 10. Revíziójának kategóriáit jelentik.

Az előadás – amelynek szerkesztett változata itt olvasható – a „*Think globally, act locally*” aforizma jegyében készült. A globalizált világban sok minden, ami az egészséggel, betegséggel, halálozással kapcsolatos rendkívül gyorsan válik lokális epizódból világméretű problémává: elég ha a cunamikra és a pandémiákra gondolunk. De nemcsak a földrengéseket követő szökőár és az AIDS követeli meg a globális szemléletet. A morbiditási és a mortalitási struktúra világméretű változásai bár kevésbé szembevetőek epidemiológiai ismereteink permanens revízióját igénylik. Cselekedni azonban csak lokálisan lehet. Mind a *globális szemlélethez*, mind a *lokális cselekvéshez* adekvát, megbízható és lehetőleg pontos információkra van szükség. Ehhez próbál ez az előadás a maga szerény módján – hozzájárulni.

A 21. század kezdetén fordul elő először, hogy a *nem fertőző* betegségek (NFB-k) okozzák a legtöbb ember halálát. Az NFB-k körében napjainkban kialakult a *keringési rendszer betegségeiből származó mortalitás primátusa*. Ez egy naptári évben kb. 19-20 millió halálozást jelent. A húszmillió cardiovascularis halálozás (CVH) 7 milliárd ember összhálaadásának közel 30 százaléka. A szív- és érrendszeri halandóság globálisan megnövekedett viszonylagos súlya részben a népesség öregedésének, részben az epidemiológiai fejlődésnek az eredménye. Ez utóbbival magyarázható egyébként a fertőző betegségek okozta mortalitás jelentős csökkenése (1). A keringési rendszer betegségei okozta halálozások mintegy 41%-a ischaemias szívbetegség (ISzB, I20-I25), közel 33%-a cerebrovascularis betegségek (I60-I69), míg kb. 4%-a a magasvérnyomás-betegség (MVB, I11-I15) következménye. A főcsoport (I00-I99) halálozásainak kb. 22 százaléka tulajdonítható az összes egyéb cardiovascularis betegségnek (ÖECVB). Megjegyzendő, hogy az adatok a Halottvizsgálati bizonyítvány alapteregségeire vonatkoznak (amennyiben vannak ilyenek), és nem veszik figyelembe a szövődmények, a közvetlen halálok(ok) és a kísérőbetegség(ek) rovataiban előforduló közléseket. Mivel a MVB sok esetben nem alapteregségként szerepel, ezért alulreprezentált a halálozási statisztikában; az ISzB, a cerebrovascularis betegségek és egyéb CVB-k egyik *kockázati tényezője*, becslések szerint 12–13%-ban járul hozzá az összes halálozáshoz. Ily módon valószínű, hogy a MVB a



1. ábra

A cardiovascularis betegségek (CVB, 100-199) standardizált halandósága (SH) néhány európai országban^{a)(b)(c)(d)} (1970, 1990, 2009 körül, Férfi, nő együtt)

a: A BNO 10. Revíziójának kategóriái, b: Az EVSz „európai népesség”-nek kormegoszlása standardizálva, c: 100000 lakosra, d: A HFA adatbázis adatai

leggyakoribb kockázati tényező, illetve patogén komponens az összhalalozásban(1).

Miközben globálisan nő a CVM, a fejlett egészségi kultúrájú, iparosított és posztindusztriális régiókban a prevenció és a kuráció eredményeként – néhány kivételtől eltekintve – csökken a keringési rendszer betegségeiből származó halandóság. Ezt a megállapítást tíz európai ország CVM-nek szekuláris trendje igazolja az 1970-2009 közötti évek időszakában (1. ábra). A közel négy évtizedes időszak három kiválasztott évében: 1970-ben, 1990-ben és a 2009 körüli években vizsgáltuk az Egészségi Világszervezet (EVSz) „európai népesség”-nek kormegoszlására standardizált CVM-t. Németországnak és Oroszországnak csak 1970-től voltak elérhető adatai. Kilenc országban jelentősen csökkent a CVM a megfigyelési időszakban, a CVH-k gyakorisága csak Oroszországban nőtt 1970 és 2006 között. Az 1. ábrán jól látható, hogy Franciaországban a legalacsonyabb a CVM az egész megfigyelési időszakban, majd Hollandia és Olaszország következik. A skála másik végén Oroszország található; ebben a világrésznél a CVM 782 százszázalék, ez hatszorosa a franciaországi értéknek. Csehország és Magyarország pozícióját meghatározza, hogy a két ország 1990-ig a Szovjetunió érdekszférájába tartozott. Finnország a „cardiovascularis forradalom” iskolapéldája: mintegy négy évtized alatt a CVM a harmadára csökkent; ez az egész világon egyedülálló teljesítmény. Ezzel kapcsolatban megjegyzendő, hogy a finnországi CVM 1970-ben messze a legmagasabb volt a fejlett piacgazdaságot működtető országok családjában: 100000 lakosra abban az évben 687 CVH jutott, (összehasonlításként: Franciaországban 344). Négy évtized alatt ez 224 százszázalékre csökkent. A CVM csökkenésének nagyobb része 1970-90

között következett be, Csehországban és Magyarországon azonban valójában csak a rendszerváltozást követően, 1990 után történt meg az áttérés a CVM csökkenésében.

A CVM javulásának eredményeként minden országban csökkent a főcsoport halandóságának részaránya az összhalandóságban. A 2009 körüli években a CVM viszonylagos súlya az összhalandóságban 25-47 százalék között volt; az előbbi Franciaországban az utóbbit Magyarországon mérték. A halálozások gyakorisága a 21. század kezdetén az Európai Unió (EU) kilenc vizsgált országában mindenütt 1000 százszázalék alatt van. Ez azt jelenti, hogy a halandóság évente, átlagosan kevesebb mint egy százszázalékkal apaszja ezeknek az országoknak a népességét. Négy évtizeddel ezelőtt csak Hollandiában és Franciaországban volt alacsonyabb a standardizált halandóság (SH) egy százszázaléknál. Igen fontos körülmény, hogy a halandóság javulása úgy következett be, hogy ugyanakkor a népesség jelentősen öregedett. Oroszország halálzási viszonyainak rosszabbodása a rendszerváltozást követően az orosz társadalom rendkívül súlyos epidemiológiai és demográfiai válságát fejezi ki.

A CVM nagymértékű csökkenése önmagában is kiemelkedő jelentőségű epidemiológiai fejlemény. Túlzás nélkül azonban az állapítható meg, hogy az összhalandóság javulását és ennek következtében a születéskor várható élettartam (SzVÉ) emelkedését az utóbbi mintegy négy évtizedben valójában ez határozta meg. A megfigyelési időszakban az összhalandóságban bekövetkezett javulás 48-77 százaléka a CVM csökkenésének eredménye. Hasonló mértékű a szív- és érrendszeri halandóság csökkenésének hozzájárulása a SzVÉ emelkedéséhez; ez a nyugat európai országokban 4,1 és 6,8 év közötti értékeket vett fel. Azokban az európai országokban – köztük az itt

1. táblázat

A cardiovascularis mortalitás csökkenésének hozzájárulása az általános halandóság és az életkilátások javulásához tíz európai országban az 1970 és 2009 közötti évek időszakában

Országok	SH ^{a)} százszázalékban			CVM ^{b)} az SH százalékában			CVM csökkenésének hozzájárulása az SH csökkenéséhez százalékban			SzVÉ ^{c)}			SVM csökkenésének hozzájárulása az SZVÉ meghosszabbodásához években		
	1970	1990	2009 ^{d)}	1970	1990	2009 ^{d)}	1970-1990	1990-2009	1970-2009	1970	1990	2009 ^{d)}	1970-1990	1990-2009	1970-2009
Ausztria	1206,2	810,5	563,1	46,4	48,1	37,8	42,9	71,3	53,8	70,0	76,0	80,6	2,6	3,3	5,7
Csehország	1299,0	1171,2	743,9	50,8	55,1	48,0	11,4	67,4	54,5	69,7	71,5	77,5	0,2	4,0	4,3
Finnország	1245,4	866,4	579,9	55,2	47,8	37,6	71,9	68,6	70,5	70,4	74,1	80,2	3,4	3,5	6,9
Franciaország	970,5	689,4	522,5	35,4	29,8	24,1	49,2	47,6	48,6	72,9	77,6	81,4	2,3	1,8	4,1
Hollandia	962,4	749,0	562,4	46,1	38,9	27,4	71,3	73,4	72,3	73,7	77,2	80,8	2,5	2,6	5,1
Magyarország	1252,1	1260,1	914,9	55,1	51,1	46,0	*e)	64,5	79,7	69,3	69,5	74,5	-0,9	3,2	4,1
Nagy-Britannia	1087,4	823,9	562,6	56,2	50,6	44,3	30,1	70,4	75,0	72,7	75,9	80,6	2,8	3,5	6,3
Németország	..	847,3	596,6	..	47,0	40,1	..	63,5	75,5	78,8	..	2,0	..
Olaszország	1045,1	736,7	511,7	45,8	41,1	35,0	57,2	54,9	56,2	71,6	77,2	81,7	3,2	2,5	5,7
Oroszország	..	1192,6	1402,9	..	56,1	55,8	..	54,1 ^{f)}	..	58,5	69,3	66,7	..	-1,4	..

a) Standardizált összhalandóság

b) Cardiovascularis mortalitás.

c) Születéskor várható élettartam.

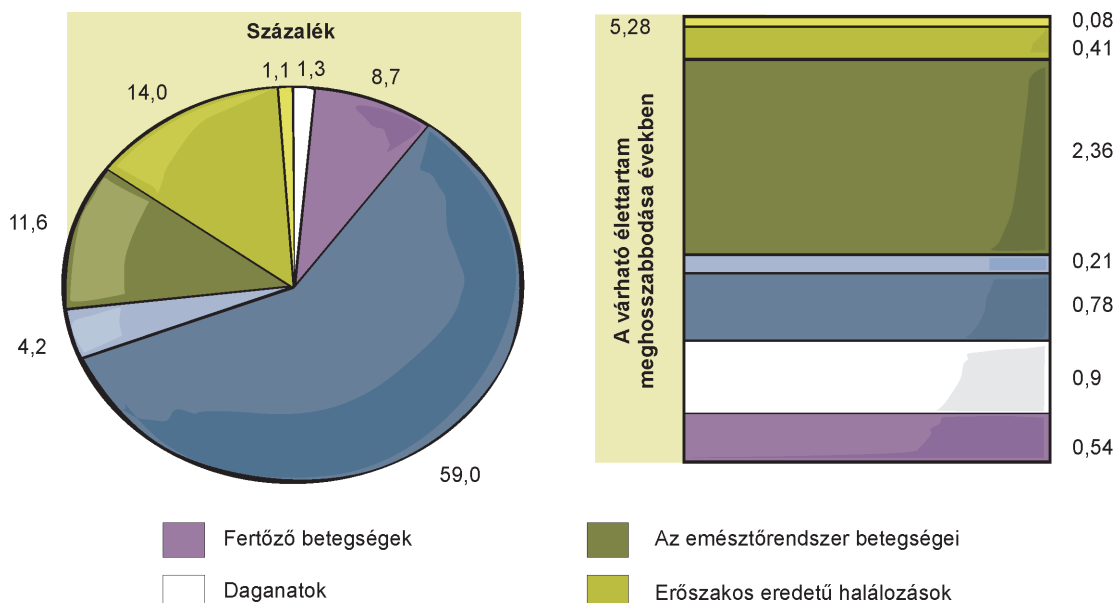
d) 2009 körüli évek.

e) Magyarország esetében 1970-90 között az összhalandóság jelentéktelen mértékben ugyan, de nőtt, valószínűleg nagyrészt a mértékvesztett alkoholfogyasztás miatt, és ezt a növekedést a CVM szerény csökkenése nem tudta kompenzálni.

f) Oroszországban 1990 és 2009 között az SH nőtt, ehhez a CVM növekedése 54%-kal járult hozzá.

.. Az adat nem ismert

Az adatok az Egészségügyi Világszervezet HFA adatbázisából származnak.



2. ábra

A legfontosabb halálóki főcsoportok halálozási arányaiban bekövetkezett csökkenések viszonylagos részesedése az általános halálozási arány csökkenésében, illetve ezek hozzájárulása a születéskor várható élettartam meghosszabbodásához az 1993 és 2009 közötti időszakban^{a)(b)(c)(d)}

a: 100 000 lakosra jutó halálozások száma; b: Az EVSZ „európainépeség”-ének kormegoszlására standardizálva; c: A BNO 10. revíziója szerint; d: A KSH adatai.

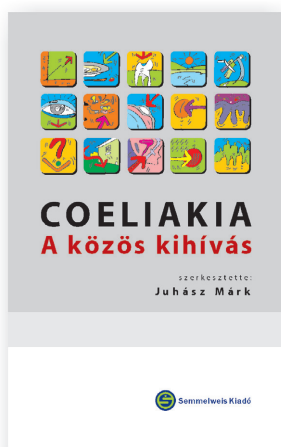
vázlatosan tárgyalt nyolc országban is –, amelyekben a gazdasági-társadalmi, epidemiológiai fejlődés organikus volt az SzVÉ megközelítette, illetve meghaladta a 80 évet; néhány országban 81 és 82 év között található (1. táblázat). Ezt a rendkívüli teljesítményt nagyobbrészt a keringési rendszer betegségeiből származó halandóság csökkenése produkálta. Minden bizonnyal ebben van a CVM javulásának korszakos jelentősége (2).

Magyarországon a CVM csökkenése valójában a rendszerváltás teremtette körülmények között 1994-től volt megfigyelhető. Ennek a halálozási viszonyok javulásához, illetve a SzVÉ meghosszabbodásához való hozzájárulását mutatja be a 2. ábra. 1993 és 2009 között a halálozások száma 150 ezerről 130 ezerre csökkent, a SzVÉ 69,1 évről 74,4 évre nőtt. A CVM csökkenése a halandóság javulásához 58 százalékkal, a SzVÉ meghosszabbodásához 2,36 évvel járult hozzá. Hazánkban csakúgy mint a többi fejlett egészségi kultúrájú országban a „cardiovascularis forradalom” az epidemiológiai fejlődés motorja (3).

Irodalom

1. *The Global Burden of Disease 2004 Update WHO 2008, Geneva; p.:146.*
2. *Olshansky SJ, Ault AB: The fourth stage of the epidemiologic transition. The age of delayed degenerative diseases; The Milbank Mem. Fund Quartely 64: 355-383; 1986.*
3. *Józan P: Válság és megújulás a második világháború utáni epidemiológiai fejlődésben Magyarországon; Budapest, MTA Társadalomkutató Központ, 2008; p.:127.*

ÖSSZEFOGLALÓK ÉS GYAKORLATI ÚTMUTATÓK



MEGVÁSÁROLHATÓ a Semmelweis Kiadótól!

A Semmelweis Kiadó mintaboltjai:
Legendus Könyvesbolt, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
EOK Könyvesbolt, Tűzoltó utca 37-47.

www.semmelweiskiado.hu



internet könyvárúhá
210-4408
info@semmelweiskiado.hu

Magasvérnyomás-betegség és cardiovascularis célszerv védelem

High blood pressure and cardiovascular target organ protection

Nagy Viktor

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Kulcsszavak: magasvérnyomás-betegség, hypertoniás szívbetegség, kezelés, prevenció

Keywords: high blood pressure, hypertensive heart disease, treatment, prevention

ÖSSZEFOGLALÁS A hypertonia diagnosztikájában és kezelésében sok kérdés ismét megválaszolatlan. Az új technikákkal (önvérnyomásmérés, 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozás) történtő vérnyomásmérések eredményei szorosabb összefüggést mutatnak a cardiovascularis kimenetellel, mint a rendelőben mért vérnyomás. A célvérnyomás a népességben valószínűleg <140/90 Hgmm, de ez alatt a vérnyomáscsökkenés csak individuális és nagyon óvatos lehet. A hypertonia okozta célszervkárosodások kimutatása már korán szükséges, mivel pontosan tükrözik a hypertoniás betegek cardiovascularis kockázatát és vérnyomáscsökkentőkkel kezelhetők, illetve meg is előzhető a fellépésük. A hypertoniás szívbetegség magába foglalja a balkamra-hypertrophiát, a systolés és diastolés funkciózavart, és ezek klinikai megjelenéseit, mint a ritmuszavarokat és a tünetekkel járó szívelégtelenséget. A klinikai tanulmányok szerint az angiotenzinkonvertáló enzimgátlók, az angiotenzinreceptor-blokkolók és a direkt renin-gátlók cardiovascularis szervvédelmet biztosító hatása nagyobb, mint amennyi önmagából a vérnyomáscsökkenés mértékéből következne.

SUMMARY In connection with the treatment and the diagnosis of the hypertension many questions are unanswered again. The results of using the new techniques (self-measurement of the blood pressure, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring) for the measurement of the blood pressure show closer relationship with the cardiovascular outcome compared with the blood pressure measured in the medical office. The target blood pressure in the population is probably less than 140/90 mmHg, however, it can be less only in individual cases and the decrease must be very slow. End organ damage in hypertension can be detected early, reflects accurately the hypertensive patient's overall cardiovascular risk, and should be prevented and treated with antihypertensive treatment. Hypertensive heart disease is a constellation of abnormalities that includes left ventricular hypertrophy, systolic and diastolic dysfunction, and their clinical manifestations including arrhythmias and symptomatic heart failure. Clinical trials have shown that angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and direct renin inhibitors have a protective effect on cardiovascular organs that surpass the protection associated with the lowering of blood pressure alone.

A hypertonia és számos kockázati tényező bonyolult összekapcsolódása áll az atherosclerosis hátterében, amely a cardiovascularis (KV) betegségek kifejlődésének közös patológiai alapja, a fejlett ipari társadalmak vezető halálloka. Bár ebben az összefüggésben a hypertonia csak egy apró láncszem, ennél jóval fontosabb az, hogy a vér-

nyomás nagyságának és a KV események növekvő kockázatának összefüggése folyamatos, szoros és független a többi veszélyeztető tényező jelenlététől. A vérnyomás tartós és túlzott emelkedése ún. szubklinikus célszervkárosodásokat és szövődményeket provokál a szervezetben.

Alapfogalmak

▶ A vérnyomásmérés technikája

A rendelőben mért eseti vérnyomás az egyik legrosszabban reprodukálható biológiai paraméter. A 24 órán keresztül tartó ambuláns vérnyomás-monitorozás (ABPM) során nyert eredmények, valamint az önvérnyomásmérés (HBPM) lelete az eseti mérésnél sokkal jobban reprodukálható, ráadásul szorosabb összefüggést mutat a szervkárosodások nagyságával.

A HBPM jelentőségét az adja, hogy a nap bármely időpontjában elvégezhető, tetszőlegesen megismételhető, és jelentős mértékben javítja a betegek együttműködési készségét. A mérés legfontosabb feltétele a validált műszer és annak használatára megfelelően kioktatott beteg.

A hypertonia határértéke elég bizonytalan, minden mérési technikai esetén (lásd *1. táblázatot* is) más és más (a kazuális mérés pontatlan, az ABPM és HBPM vizsgálatokról viszont kicsi az adatbázis).

1. táblázat

Az ABPM és HBPM módszerrel megmért normális és kóros vérnyomás-átlagok. Az eddigi tapasztalatok csak egy hozzávetőleges határérték megadására adnak lehetőséget.

24 ÓRÁS AMBULÁNS VÉRNYOMÁS-MONITOROZÁSSAL (ABPM) HYPERTONIA		
24 órás átlag	≥125-130 és/vagy	≥80
Nappali átlag	≥130-135 és/vagy	≥85
Éjszakai átlag	≥120 és/vagy	≥70
OTTHONI ÖNVÉRNYOMÁSMÉRÉS (HBPM)		
Hypertonia	≥130-135 és/vagy	≥85

▶ A célvérnyomás kérdésköre

A következő állítás valószínűleg igaz: a célvérnyomás <140/90 Hgmm mindenkiben; kérdéses azonban az, hogy a célvérnyomás <130/80 Hgmm diabetesben, nephropathiában és általában nagy cardiovascularis kockázatú betegekben (coronariabetegségben, agyérbetegségben, szívelégtelenségben). A vérnyomás 130/80 Hgmm alá történő csökkentése e kockázati csoportban a legújabb nagy randomizált tanulmányok szerint részben kétséggé vált.

Ha a vérnyomás eléri, vagy meghaladja a 140/90 Hgmm-es határértéket, akkor azt csökkenteni kell. Amennyiben I. fokozatú (140–159/90–99 Hgmm) a hipertonia, akkor csak nagy/igen nagy többletkockázatban kell rögtön tablettával kezelni a beteget, kis/közepes kockázatban ki kell várni az életmód-változtatás hatását. Efelőtti vérnyomás esetén, tehát II. és III fokozatban azonnal gyógyszeres kezelést kell alkalmazni.

Magas normális (130–139/80–89 Hgmm) vérnyomás esetén általánosságban csak az életmódot kell megváltoztatni. Ezt a vérnyomástartományt azonban differenciáltan kell értékelni, pl. szövődménymentes diabetes mellitusban, illetve cardiovascularis esemény után a vérnyomás gyógyszeres csökkentését kevés bizonyíték támasztja alá, ha azonban a cukorbeteg szubklinikus szervkárosodással szövődött, akkor már gyógyszeres kezelés szükséges és a célvérnyomás <130/80 Hgmm.

Időskorban számos bizonyítékunk van arról, hogy a 145–150 Hgmm-es systolés vérnyomás elérése hasznos, ám ez a haszon már bizonytalan 140 Hgmm alatt.

▶ A J-görbe

Már korábban is valószínűsíthető volt az, hogy pl. előrehaladott érelmeszesedésben célszerűtlen az érélyes vérnyomáscsökkentés. Az ACCORD tanulmány igazolta, hogy hipertóniás cukorbeteg intenzív kezelése (célvérnyomás: 119,3/64,4 Hgmm vs. 133,5/70,5 Hgmm) a szélütés kedvező prevencióján kívül egyéb KV mortalitási és morbiditási haszonnal nem jár. Ezt később a tanulmányok metaanalízise is alátámasztotta, vagyis a vérnyomáscsökkentésre másképpen reagál az agy és a szív! Mindenesetre 120/70 Hgmm alá csökkentett vérnyomás esetén koszorúérbeteggekben az alapbetegséggel összefüggő eseményszám inkább növekszik. A TNT és a PROVE IT-TIMI 22 tanulmányok utólagos elemzése szerint a coronaria események gyakorisága relatíve változatlanok bizonyult kis eltéréssel 140–120/80–70 Hgmm között. Ám a 110 és 160 Hgmm-es szisztolés vérnyomás kb. azonos kockázatnövekedéssel járt együtt (ez az összefüggés a szélütés kockázatával kapcsolatosan nem volt észlelhető).

A cor hypertonicum kialakulásának kóreltani alapjai

A hypertensiv kórfolyamatban különféle haemodinamikai, szerkezeti, neuroendokrin, celluláris és molekuláris faktorok komplex változása játszik szerepet. Az egyszerű-

ség kedvéért elegendő a következő két alapvető tényező ismerete:

- ▶ „direkt” összetevő a megnövekedett (vér)nyomás (afterload),
- ▶ „indirekt” összetevő a társuló neurohumoralis változás.

Az érrendszer átalakulása, illetve a cor hypertonicum kialakulása egy olyan maladaptív válaszreakcióként értelmezhető, amelynek során a szívnek a hipertóniás kerिंगésre adott minden egyes kompenzatorikus módosulása újabb károsodáshoz vezet.

A hipertonia okozta érkárosodások a következők: endothelfunkció-zavar, érremodelling, generalizált érelmeszesedés, atheroscleroticus stenosisok az érrendszerben, aortaaneurysma.

A hipertonia okozta szívkárosodások a következők:

- ▶ balkamra-hypertrophia (LVH),
- ▶ ischaemiás szívbetegség (ISzB),
- ▶ diastolés és systolés funkciózavar,
- ▶ a ritmus- és vezetési zavarok különféle fajtáinak fellépése.

A szív szerkezeti és funkcionális átalakulása a klinikumban leggyakrabban angina pectoris, szívinfarctus, szívelégtelenség, pitvarfibrilláció és hirtelen szívhalál formájában észlelhető. A hipertóniás szívbetegség a vérnyomás krónikus növekedésének következménye, bár ritkán az akut vérnyomás-emelkedés, sőt a tenzió gyors és túlzott gyógyszeres csökkentése szintén okozhat cardialis tüneteket, pl. angina pectorist.

Subklinikus szívkárosodások (diastolés funkciózavar és LVH)

A diastolés funkciózavar gyakran megelőzheti az LVH fellépését, ezért többen a hipertóniás szívkárosodás korai jelének tekintik, mások azonban csupán az LVH egyik összetevőjének tartják. Csökken a bal kamra tágulékonyasága, mert egyrészt romlik a myocyták elernyedésének homogenitása, másrészt pedig kötőszöveti elemek szaporodnak fel az extracelluláris mátrixban. A szívizomzat ezért plaszticitását veszítve merevebbé válik, emiatt csökken az aktuális nyomás által létrehozott balkamra-térfogat. Ebből pedig az következik, hogy miközben a hipertóniás beteg szíve eleve nagy artériás nyomáson dolgozik, addig a szöveti perfúzióhoz szükséges perc-térfogatot csak még nagyobb töltőnyomással képes fenntartani.

A diastolés funkció változása echokardiográfiával jól vizsgálható. Elfogadott az E/A csökkenése, de tudni kell, hogy az E/A az életkor előrehaladtával is csökken, 50 év fölött általában <1. Fontos paraméterek: E hullám decelerációs idő, pulmonalis vénás beáramlás nagysága, bal pitvar nagysága, a szöveti echokardiográfia során mért csökkenő e' (kb. 9,5–5 cm/s) és növekvő E/e' (kb. 8,2–13).

Az LVH tovább súlyosbítja a már kialakult diastolés zavar hemodinamikai következményeit. Az egyre vasta-

gabb izomzat szűkíti a bal kamra üregét, fokozatosan romlik a tágulékonyasága, s eközben csökken a tömegesebb izomzat oxigénellátása. Szövettanilag az izomsejt-hypertrophia mellett felbomlik a szívizomsejtek rendezettsége, felszaporodik a kötőszövet, fibrosis, valamint a coronaria-remodelling észlelhető.

Bár LVH jelenlétére utalhat, ha az EKG-n a V1 + V5-6 ≥ 38 mm (Sokolov–Lyon-index), illetve szekunder ST/T eltérések is láthatóak, a mindennapi gyakorlatban mégiscsak az echokardiográfias mérésrel határozható meg. Mérni kell diastolében a bal kamra üregének méretét (LVd), a septum (IVSd) és a hátsó fal (PwD) nagyságát és ebből az izomtömeg (LVM) a Devereaux-képlettel a Penn konvenció szerint mérve a következőképpen számolható ki:

$$LVM[g] = 1,04[(IVSd + PwD + LVd)^3 - LVd^3] - 13,6.$$

A KV mortalitás az LVM testfelszínnel elosztott értékével hozható a legszorosabb kapcsolatba (LVMi[g/m²]). LVH-ról beszélünk általában, ha az LVMi >125 g/m², amely 97%-os megbízhatósági tartományban azt jelenti, hogy nőben > 110, férfiban > 134 g/m².

Miközben a koszorúerek morfológiai átalakulása (plakk-képződés stb.) eleve oxigénhiányt okoz, ezt tovább súlyosbítja az izomhypertrophia normálisénál nagyobb oxigénigénye. A myocardium hypoxiáját eleinte csak a nagyobb fizikai terhelésre fellépő angina pectoris jelzi, a folyamat előrehaladtával a terhelhetőség természetesen egyre csökken.

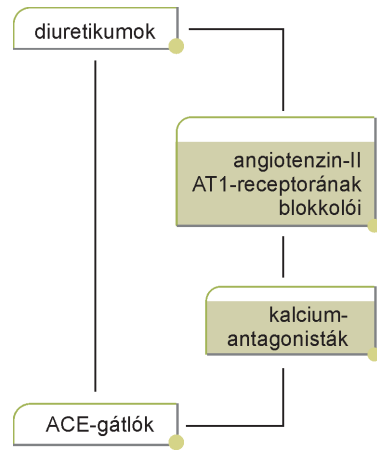
Az ischaemia etiológiájában a hypertonia meghatározó szereppel bír, mivel nem csupán a bal kamra átalakulását okozza, hanem az egész érrendszerét. Az ISzB része természetesen a postinfarctusos remodelling is, amely a balkamra-komplex strukturális és geometriai átalakulása, amely végül egyre merevebb kamrafalat eredményez. A relaxáció tovább csökken, a kontraktilitás romlik. A perctérfigat fenntartása érdekében a bal kamra először dilatálódik, majd megnő a sympathoadrenerg aktivitás. A vég-

stádiumú szívelégtelenség e circulus vitiosus következménye

Kezelés

Az életmód megváltoztatása elengedhetetlen, de elég nehezen kivitelezhető összetevője a kezelésnek (2. táblázat).

A nagy gyógyszeratanulmányok szerint a hypertonia kezeléséhez először az ACE-gátlók, angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB), kalciumantagonisták (CaA), diuretikumok és bizonyos esetekben – elsősorban szívbetegségben – a béta-receptor-blokkolók (BBI) közül ajánlatos választani (reményteljesnek tűnnek a direkt reningátlók), vagy azonnal ezek kombinációit. Mivel a hypertonia okozta KV-károsodás elsősorban angiotenzin-II által mediált, ezért a kezelésben és a megelőzésben egyaránt a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlószerei élveznek



1. ábra

A vérnyomáscsökkentők ajánlott kombinációi

2. táblázat

A nem gyógyszeres kezelés elemei és a várható systolés vérnyomáscsökkenés (SBP: systolés vérnyomás)

A KEZELÉS ELEMEI	AJÁNLÁS	EREDMÉNY (SBP CSÖKKENTÉSE)
Testsúlycsökkenés	Optimális BMI (<25 kg/m ²) elérése vagy fenntartása, de határérték felett legalább 5 kg fogyás	- 5–20 Hgmm /10 kg fogyás
Konyhasóbevitel csökkentése	Konyhasóbevitel <6 g/nap (≤100 mEq/l Na, <2,6 g Na)	- 5–10 Hgmm
DASH diéta betartása	Gazdag: friss gyümölcs és zöldség (>300 g/nap), K, Ca, zsírszegény tejtermék, feldolgozás nélküli magvak, oldékony rostok Szegény: Na-ban gazdag ételek, összes- és telített zsírok	- 11,4 Hgmm
Fizikai aktivitás növelése	1. Napi 30-60 perc könnyű séta, kiegészítve rövid időtartamú erőteljesebb fizikai aktivitással, pl. 10-15 perces kocogással 2. Rendszeres dinamikus (gyaloglás, futás, úszás, kerékpározás stb.) fizikai aktivitás (legalább 60 perc/nap), eleinte hetente háromszor, majd minden nap	- 4–7 Hgmm
Alkoholfogyasztás csökkentése	Napi maximum: férfi 25 g, nő 12,5 g alkohol	- 2–10 Hgmm
Dohányzás	Teljes elhagyása	a CV kockázatot csökkenti

3. táblázat

A kardiológiai eltérésekhez társuló hypertonia speciális vérnyomáscsökkentő kezelésére különösen ajánlott szerek az új európai ajánlás szerint (ISH: izolált systolés hypertonia)

SZUBKLINIKUS SZERVKÁROSODÁS

Diastolés funkciózavar	ARB, ACE-gátló (enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril), nondihydropyridin CaA verapamil, BBI (bisoprolol, carvedilol, nebivolol és a tartós metoprolol)
Balkamra-hypertrophia	ACE-g, CaA, ARB
Panaszmentes atherosclerosis	CaA, ACE-g

KLINIKAI ESEMÉNY

ISzB primer prevenció	életmód!, ACE-g (kontraindikáció esetén ARB), diuretikum, CaA
ISzB szekunder prevenció	ACE-g, ARB, BBI (szelektív, nonISA; alternatíva nondihydropyridin CaA), aldoszteronantagonista
Angina pectoris	BBI, CaA elsősorban kombinációban
Bal kamra systolés funkciózavar	ACE-g, ARB, BBI (bisoprolol, carvedilol, nebivolol, tartós metoprolol), kombinációban diuretikum
Szívelégtelenség	ACE-g, ARB, BBI (bisoprolol, carvedilol, nebivolol, tartós metoprolol), diuretikum, aldoszteron-antagonista
Rekurrens pitvarfibrilláció	ARB, ACE-g
Permanens pitvarfibrilláció	BBI, nondihydropyridin CaA
Tachyarrhythmiák	BBI
Perifériás érbetegség	CaA

ÁLLAPOT/SZINDRÓMA

ISH (időskor)	diuretikum, CaA
ACE-g indukálta köhögés	ARB

előnyt önmagukban, vagy a kombinációs kezelés részeként. A legjobb kombinációkat az 1. ábra tartalmazza.

A kardiológiai eseményekkel szövődött hypertonia kezelésére ajánlott szereket lásd a 2. táblázatban. Ischaemiás szívbetegség fennállásakor, különösen a szívinfarctus utáni első évben a bétablokkoló kezelés biztosítja a legnagyobb KV prevenciót, 10/5 Hgmm-es vér-

nyomáscsökkentést figyelembe véve a prevenció szempontjából ezt követi a bármely más felsorolt gyógyszer-csoport!

Súlyos bradycardiában, illetve atrioventricularis vezetési zavarokban a szív ingerképző/ingerületvezető rendszerét lassító szerek kontraindikáltak (BBI, nondihydropyridin CaA), a központi idegrendszeren keresztül ható szerek pedig veszélyesek lehetnek.

Ajánlott irodalom

- Mancia G, et al.: 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187.
- Mancia G, et al.: European Society of Hypertension: Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertension* 2009; 27: 2121-2158.
- A Magyar Hypertonia Társaság Szakmai Irányelvek Bizottsága: A hypertoniabetegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. *Hypertonia és Nephrologia* 2009;13:(S2) 89-168.
- Nagy V: 2011: „a hypertonia éve” *Magyar Belorvosi Archivum* 2011;64:37-44.

Dyslipidaemiák és cardiovascularis rizikó

Dyslipidemias and cardiovascular risk

Karádi István

Semmelweis Egyetem, III. Sz. Belgyógyászati Klinika

Kulcsszavak: cardiovascularis rizikó, VLDL, LDL, HDL, hyperlipoproteinaemia

Keywords: cardiovascular risk, VLDL (very low density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein), HDL (high density lipoprotein), hyperlipoproteinemia

Az elmúlt évtizedek kísérletes és klinikai kutatási eredményei egyértelműen bizonyították a dyslipidaemiák jelentős szerepét az atheroscleroticus eredetű érbetegségek kialakulásában és progressziójában. Mindezek az eredmények hatásos antilipidaemiás gyógyszerek kifejlesztését indukálta, melyek klinikai alkalmazása sikeresen mérsékelte az érmezesedés folyamatát és az érbetegségek morfológiai javulása mellett a klinikai kép enyhülését, illetve – az esetek egy részében – jelentős mérséklődését eredményezte.

Dyslipidaemiák felosztása

Bár genetikai szempontból számos új, génpolimorfizmussal, illetve pontmutációkkal összefüggő dyslipidaemia leírására sor került, a klinikai gyakorlatban változatlanul a jól bevált, fenotípusok szerinti Fredrickson-féle besorozást alkalmazzuk, hiszen ez egyben a terápiás módszer megválasztásához is kellő információt nyújt. A Fredrickson-típusok cardiovascularis rizikó szempontjából jelentősen különböznek egymástól (1. táblázat).

Fokozott cardiovascularis rizikóval járó dyslipidaemiák

A legnagyobb cardiovascularis rizikóval a *familiaris hypercholesterinaemia (IIa típus)* különböző formái járnak, melyek előfordulása a kaukázusi populációban 1:500-hoz. A betegség genetikai háttere egy pontmutáció az LDL-receptort kódoló génben, amely a sejtek – elsősorban a májsejtek – csökkent LDL-felvételéhez és az intracelluláris koleszterinszintézis jelentős fokozódásához vezet. Extrém koleszterinértékek észlelhetők, általában 9

mmol/l feletti összkoleszterin-szinttel, normális trigliceridszint mellett. A betegsége xantheasmák és xanthomák képződése jellemző, de nem obligát módon. A betegek általában nem obesek, inkább sovány testalkatúak és korai koszorúér-betegség jellemző rájuk. A családi betegség nőtagjai, akiknek HDL-koleszterin-szintje fiziológiás vagy emelkedett, általában megkíméltek az érbetegségtől, vagy az csak idősebb korban manifesztálódik. Leginkább veszélyeztetettek a fiatal férfiak, csökkent HDL-koleszterin-szint mellett. A homozigóták már korai gyermekkorban súlyos érmezesedésben szenvednek, a heterozigótákra jellemző a 3-4. évtizedben jelentkező érbetegség. Kezelésében a kismértékben hatásos koleszterin- és neutrális zsírszegény, telítetlen zsírokban gazdag diéta (átlagosan 8–10% szérumszintű koleszterin-csökkenés érhető el) és nagy dózísú sztatín adagolás, a szelektív koleszterin felszívódás gátló ezetimibbel kombinálva. Súlyos esetekben a gyógyszeres kezelést LDL-aferezissel szükséges kiegészíteni (homozigótákban obligát módon). A korai és hatásos kezelés képes az atherosclerosis progresszióját megállítani, illetve a korán felfedezett esetekben preveniálni. Gyakori az aortocoronaria bypass műtét, melyet követően kötelező a maximális gyógyszerdózísú antilipidaemiás terápia.

A *familiaris kevert típusú hyperlipidaemia (IIb típus)* fokozott apolipoprotein-B100 termeléssel és emelkedett VLDL-, illetve LDL-szinttel jár. Jellemző a jelentős mértékű hypercholesterinaemia (7–8 mmol/l felett) és a közepes mértékű hypertriglyceridaemia (3–5 mmol/l). A betegség genetikai háttere intenzív kutatás tárgyát képezi, legújabbban az USF1 (upstream stimulatory factor – egy proteinkinázot reguláló, illetve sejtproliferációt gátló szignál peptid) polimorfizmusát írták le familiaris kevert típusú

1. táblázat

A fenotípusok szerinti Fredrickson felosztás és cardiovascularis rizikó

TÍPUS	LIPIDELTÉRÉS	CARDIOVASCULARIS RIZIKÓ
I. típus	Hyperchylomiconnaemia	nincs
IIa típus	Hypercholesterinaemia (emelkedett LDL-szint)	++++
IIb típus	Hypercholesterinaemia és hypertriglyceridaemia (emelkedett VLDL- és LDL-szint)	+++
III. típus	Hypercholesterinaemia és hypertriglyceridaemia (remnant-felszaporodás)	+++
IV. típus	Hypertriglyceridaemia (VLDL-felszaporodás)	++
V. típus	Hypertriglyceridaemia (VLDL és chylomicon-felszaporodás)	++

2. táblázat

Célértékek lipidanyagcsere vonatkozásában (mmol/l)

IGEN NAGY KOCKÁZATÚ ÁLLAPOT		NAGY KOCKÁZATÚ ÁLLAPOT		CARDIOVASCULARIS TÜNETEKTŐL MENTES, NAGY KOCKÁZATÚ ÁLLAPOT	
CV betegség plusz diabetes, vagy „erős” dohányzás, vagy metabolikus szindróma vagy akut coronaria szindróma		Cardiovascularis betegségek, diabetes mellitus, krónikus veseelégtelenség		(lásd kockázatbesorolást)	
Koleszterin	<3,5	koleszterin	<4,5	koleszterin	<5,0
LDL-koleszterin	<1,8	LDL-koleszterin	<2,5	LDL-koleszterin	<3,0
		Triglicerid	<1,7	Triglicerid	<1,7
		HDL-koleszterin	>1,0	HDL-koleszterin	>1,0
		ffi	>1,3	ffi	>1,3
		nő		nő	

Ha életmód-változtatás után a lipoprotein lipid értékek a célérték felett maradnak, vagy a cardiovascularis tünetektől mentes állapotban a kockázat $\geq 5\%$ (SCORE táblázat), akkor gyógyszeres kezeléssel való kiegészítés javasolt statin és ezetimib, statin és/vagy fibrát, statin és/vagy nikotinsav, illetve statin és/vagy omega-3 anyagcsere-állapottól függő alkalmazásával.

A célérték elérésének prioritása mellett kívánatos az LDL-koleszterin $>50\%$ -os és 2 mmol/l alá csökkentése az atherosclerosis regressziójának eléréséhez intenzív statin vagy kombinációs terápiával.

Akut coronaria-szindróma és stroke esetén a koleszterinértéktől függetlenül intenzív, hatékony statin kezelés javasolt.

sú hyperlipidaemiában szenvedőkben. A betegség 2% körüli gyakoriságú a kaukázusi populációban, és korai atheroscleroticus elváltozásokhoz vezet, gyakori kapcsolódása a metabolikus szindrómával. Kezelésében a sztatinok mellett a hypertriglyceridaemiát befolyásoló gyógyszerek kombinációja ajánlott. Amennyiben a trigliceridszint nem haladja meg az 5 mmol/l-t, sztatinok közepesen erős adagjával kezdjük meg a kezelést, melyet fibráttal egészítünk ki az ajánlásokban megadott lipid-célértékek elérésére. 5 mmol/l feletti trigliceridérték esetében teljes adagú fibrátkezelést alkalmazunk, majd a koleszterin-célérték elérése céljából sztattinnal egészítjük ki. Az esetek

egy részében a sztatinok mellett omega-3-zsír-sav-készítménnyel is elérhetjük a triglicerid-célértékeket. Hasznos volna – hazánkban a közeljövőben reményeink szerint rendelkezésre álló – tartós hatású nikotinsav-származékok és sztatin kombinációjának az alkalmazása is, hiszen ebben az esetben a HDL-koleszterin-szint még jobban emelkedő tendenciát mutathat.

A *dysbetalipoproteinaemia* (III. típus) egy apolipoprotein (apoE) genetikai mintázata (E2/2) a jellemző, melyhez egyéb, a lipidanyagcserét negatív irányban befolyásoló tényező (obesitas, diabetes, hypothyreosis) járul. Jellemző az izokalóriás anyagcsere-állapotban (legalább 3

3. táblázat

Cardiovascularis (CV) tünetektől mentes, nagy kockázatú állapotú betegek besorolása

A) Nagy kockázatot mutató score esetén:

- ▶ 10 éves halálzási kockázat $\geq 5\%$ (SCORE táblázat alapján)

B) Legalább egy súlyos kockázati tényező jelenléte:

- ▶ összkoleszterin (Ch) >8,0 mmol/l
- ▶ vérnyomásérték (RR) >180/110 Hgmm
- ▶ testtömegindex (BMI) >40 kg/m²
- ▶ becsült glomerulus filtrációs ráta (GFR) > 60 ml/min
- ▶ microalbuminuria 30–300 mg/l

C) Legalább egy, önmagában nagy kockázatot jelentő tényező:

- ▶ Szubklinikus atherosclerosis
 - ▶ Képkötő vagy más eljárással igazolt plakk
 - ▶ Boka/kar index $\leq 0,9$
- ▶ Familiaritás (korai CV-esemény: 55 év (ffi), illetve < 65 év (nő))
- ▶ Balkamra-hypertrophia

D) Metabolikus szindróma (Az IDF 2009. évi kritériumai alapján)

E) Teljes vagy globális kardiometabolikus kockázatot meghatározó tényezők:

- ▶ Nagy kockázat, ha ≥ 3 hagyományos kockázati tényező (dohányzás, hasi elhízás, hypertonia, hypercholesterinaemia és/vagy magas LDL-Ch, alacsony HDL-Ch) és ≥ 1 a „reziduális” kockázati elemek közül jelen van [szénhidrátanyagcsere-zavar (IFG vagy IGT), emelkedett éhomi vagy posztprandiális TG-szint, kóros húgysavérték, alvási apnoe], abban az esetben is ha az egyénre jellemző SCORE-érték <5%

*A reziduális kockázatok közé sorolható még: az inzulinrezisztencia (clamp, HOMA), a gyulladás (hsCRP), a prothromboticus állapot jelzői (plazmafibrinogén, PAI-1, homocystein), az apoB, Lp(a) és apo-AI, ezek azonban – kellő evidencia, illetve technikai lehetőségek híján – ma még nem részei a mindennapos hazai orvosi kockázatfelmérésnek.

héten át a testsúly 2%-át meg nem haladó ingadozás mellett), ismételten észlelt emelkedett koleszterin- és trigliceridértékek, melyek mmol/l-ben kifejezve, numerikusan nagyon közeli egymáshoz (pl. szérumkoleszterin 8 mmol/l, triglicerid 7,8 mmol/l; vagy szérumkoleszterin 8,8 mmol/l, triglicerid 8,6 mmol/l). Ezt a jelenséget a felszaporodott chylomicron és VLDL-remnantok okozzák, melyekben a koleszterin-triglicerid arány közelít az 1:1-hez. A lipideltérés korai koszorúér-betegséghez és perifériás atherosclerosisához vezethet. Jellemző a tenyereken megjelenő, csíkos lipidelváltozás, a xanthoma striatum palmare. Kezelésében a diéta mellett a fibrátok előnyösek. Már relatíve kisebb adagok alkalmazása is a dyslipidaemia normalizálásához vezethet.

Mérsékelt cardiovascularis rizikóval járó dyslipidaemiák

A *familiáris hypertriglyceridaemiák (IV. típus)*, amennyiben a HDL-koleszterin-szint fiziológiás, mérsékelt cardiovascularis rizikóval jellemezhetőek. Más a helyzet amennyiben a hypertriglyceridaemia mellett a metabolikus szindróma egyéb rizikótényezői is igazolhatók, mert ez a rizikó jelentős emelkedésével járhat. A csökkent HDL-koleszterin-szint és hypertriglyceridaemia együttes jelenlétét atherogen dyslipidaemiának nevezzük, és a metabolikus szindróma jellemző lipideltérése. Ebben az esetben az emelkedett VLDL mellett az LDL-molekulák mérete csökken, protein- és trigliceridtartalmuk növekszik [kicsi és sűrű (small and dense) LDL]. Fokozottan érzékenyek az oxidatív stresszre és a morfológiai változások miatt a fiziológiás LDL-receptorok nem ismerik fel őket, ezért aspecifikus receptorok útján a makrofágokba kerülhetnek és jelentősen hozzájárulnak az atheroscleroticus plakk fő sejtfeleségeinek, a habos sejtek (foam cells) kialakulásához. Epidemiológiai adatok szerint 1,7 mmol/l alatti szérumtriglicerid-szint esetében a small, dense LDL-

molekulák kialakulásának az esélye exponenciálisan csökken, és ezért ez a szint az ajánlásokban a triglicerid elrendő célértékeként szerepel. Kezelésében a neutrális zsírban és natív szénhidrátokban szegény diéta, testsúlycsökkentés mellett a fibrátoknak van kiemelkedő szerepe, illetve omega-3-zsírsvak [eikozapentaénsav (EPA) és dokozahexaénsav (DHA)] napi 2-4 g bevitelével a triglyceridaemia jelentős mérséklődését érhetjük el.

Amennyiben a *hypertriglyceridaemia mellett chylomicronaemia is jelentkezik, V. típusról* beszélhetünk. Erre jellemző a VLDL és a chylomicron emelkedett szintje, melynek hátterében a fokozott májbeli lipidszintézis mellett a lipoprotein-lipáz rendszer elégtelensége is igazolható. Gyakran táplálkozási anomáliák, illetve jelentős alkoholfogyasztás tarkítja a képet. A chylomicronaemia nem jár fokozott cardiovascularis rizikóval, de a VLDL-szint emelkedése a IV-es típushoz hasonló rizikót okozhat. Az extrém trigliceridszintek miatt gyakoriak a visszatérő pancreatitisek, melynek megelőzésében az alkoholabsztinenciának, zsírszegény étrendnek és fibrátkezelésnek alapvető szerepe van. Gyakran megfigyelhető, hogy a triglicerid-célérték elérését követően emelkedett LDL-szint és hypercholesterinaemia detektálható, melyet sztatín kombinációjával eliminálhatunk.

A célértékek jelentősége a dyslipidaemiák cardiovascularis rizikójának csökkentésében

A nemzetközi ajánlások és a hazai tapasztalatok alapján a Magyar Kardiovaszkuláris Terápiás Konszenzus Konferencia ajánlásai határozzák meg azokat a lipoprotein lipid-célértékeket, melyek tartós elérése esetén az atherosclerosis rizikóját jelentősen csökkenthetjük, illetve egyes esetekben regressziót is elérhetünk. A 2 és 3. táblázat a nagy cardiovascularis kockázatú betegek rizikóbeosztását és az ahhoz tartozó célértékeket tartalmazza.

Irodalom

1. Steinberg D, Glass CK, Witztum JL. Evidence mandating earlier and more aggressive treatment of hypercholesterolemia. *Circulation* 2008; 118:672-677.
2. Fazio S. management of mixed dyslipidaemia in patients with or at risk of cardiovascular disease. *Clin Ther* 2008; 30:294-306.
3. Buse JB, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus. *Circulation* 2007; 115:114-126.
4. Márk L, Pados Gy, Karádi I, Paragh Gy. Tegyük jobbá a jót! *Metabolizmus* 2007; 5:141-147.
5. Pados Gy. és mtsa: Összefoglalás a IV. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ajánlásairól. *Metabolizmus, Supplementum* 2010.
6. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.

Az egészséges cardiovascularis prevenció szemlélet

Global concept of cardiovascular prevention

Czuriga István

Debreceni Járóbeteg Kardiológiai Intézet

Kulcsszavak: cardiovascularis prevenció, rizikóbecslés, preventív stratégia
Keywords: cardiovascular prevention, risk stratification, preventive strategy

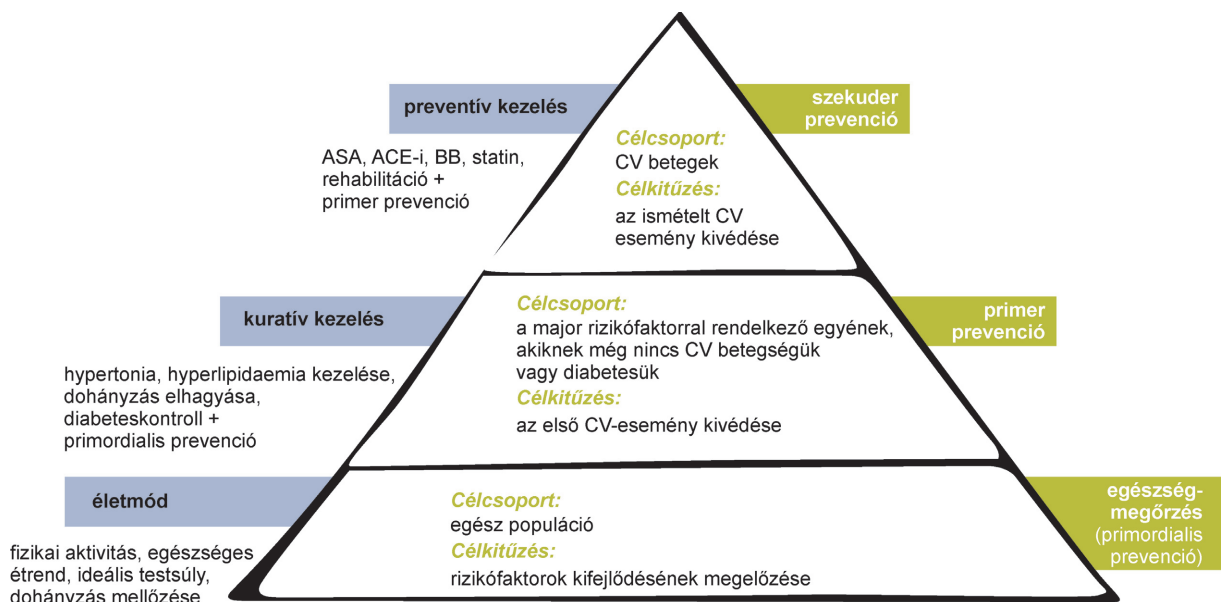
A cardiovascularis (CV) betegségek világszerte a halál okaiként élén állnak, gyakran okoznak rokkantságot, és jelentősen megterhelik az egészségügyi költségeket. Míg a 20. század kezdetén ezen betegségek az összhalálozás kevesebb mint 10%-át tették ki, a század végére ez a szám az iparilag fejlett országokban már több mint 50%-ra, a fejlődő országokban pedig kb. 25%-ra nőtt, jelentős népegészségügyi problémát okozva világszerte. Becslések szerint 2020-ra a világon évi kb. 25 millió CV halálessel kell számolni, és mind a fejlett mind a fejlődő országokban az ischaemiás szívbetegség (ISZB) lesz a vezető halálok.

A CV betegségek etiopatogenezisét az utóbbi évtizedek kutatásai és epidemiológiai vizsgálatai nagyrészt tisztázták. Az alapvető kórfolyamatot az atherosclerosis jelenti, mely többnyire lassan, hosszú idő alatt, észrevétlenül fejlődik ki, és a gyakran váratlanul fellépő drámai tünetek (myocardialis infarctus, stroke, hirtelen halál) jelentkezésekor az alapbetegség már rendszerint előrehaladott állapotban van. Ilyenkor a terápiás lehetőségeink részben már

korlátozottak, nem ritkán csak palliatív jellegűek. Nyilvánvaló tehát, hogy a szív- és érrendszeri betegségek mortalitásának és morbiditásának csökkentése döntően csak a hatékony prevenció stratégiák alkalmazásával érhető el. Erre a lehetőségeink az utóbbi időben egyre inkább javultak, hiszen a nagy epidemiológiai vizsgálatok és a klinikai tanulmányok egyértelműen igazolták a rizikófaktorok szerepét a betegség létrejöttében, és a megszüntetésükre irányuló életmódbeli és gyógyszeres kezelések eredményességét a megelőzésben.

Prevenációs stratégiák – egészséges prevenció szemlélet

Más prevenció stratégia érvényes a lakossági megelőzésre (egészség megőrzés), más a rizikófaktorokkal rendelkező nagy kockázatú emberekre (primer prevenció stratégia), és más a már vascularis eseményt elszenvedett betegek számára (szekunder prevenció stratégia). Ugyanakkor



1. ábra

A cardiovascularis prevenció szintjei és a kezelési stratégiák

az egyes prevenciók stratégiák élesen nem választhatók el egymástól, azok piramisszerűen egymásra épülnek (1. ábra).

A legfontosabb cél, hogy megelőzzük az első vagy az ismételt koszorúér-, stroke- vagy perifériás érbetegséghez köthető eseményt, a rokkantságot és a korai halálozást. Ezt életmód-változtatással, a nagy rizikófaktorok kezelésével és a profilaktikus gyógyszerek alkalmazásával érhetjük el.

Az egészség megőrzésének célja, hogy ne alakuljon ki cardiovascularis rizikófaktor, melyet elsősorban helyes életmóddal érhetünk el.

- Az egészségre törekvő embereknél el kell érni, hogy
- ▶ ne dohányozzanak;
 - ▶ táplálkozzanak egészségesen;
 - ▶ legalább 30 perces, közepes intenzitású fizikai aktivitást végezzenek naponta;
 - ▶ a BMI legyen 25 kg/m²-nél kevesebb, és kerüljék el a centrális típusú elhízást;
 - ▶ a vérnyomásuk legyen 140/90 Hgmm alatt;
 - ▶ az összkoleszterin legyen 5 mmol/l alatt;
 - ▶ az LDL-koleszterin legyen 3 mmol/l alatt;
 - ▶ a vércukor legyen 6 mmol/l alatt.

A cardiovascularis rizikófaktorokkal rendelkező nagy kockázatú embereknél és az igazolt cardiovascularis betegekénél ennél szigorúbb rizikófaktor beállításra van szükség:

- ▶ a vérnyomás legyen 130/80 Hgmm alatt,
- ▶ az összkoleszterin legyen 4,5 mmol/l alatt,
- ▶ az LDL-koleszterin legyen 2,5 mmol/l alatt és
- ▶ az éhgyomri vércukor legyen 6 mmol/l alatt, a HbA1c pedig 6,5% alatt.

Ezt a fent említett életmódbeli rendszabályokkal, és emellett szükség szerint a rizikófaktorok gyógyszeres kezelésével (pl. antihypertensív, antilipaemiás kezelés) tudjuk elérni.

A vascularis eseményt elszenvedett betegek secunder prevenciójában az előzőek mellett már kötelezően alkalmazzuk a bizonyítottan kardioprotektív hatással bíró gyógyszereket is.

Prioritások a cardiovascularis prevencióban, rizikóbecslés

Az európai és a hazai prevenciók ajánlás prioritásokat határoz meg a CV prevencióban, amely segít abban, hogy a preventív stratégiát és a kapacitásokat ésszerűen és költséghatékonyan alkalmazzuk. A megelőzés terén tett lépések akkor a legeredményesebbek, ha azok a legnagyobb kockázatú személyeket célozzák meg a legerőteljesebben. A prioritások szerinti besorolás abban segít, hogy helyesen osszuk meg a preventív kapacitásokat, a legkisebb kockázatúakat se hanyagoljuk el, de a fő energiát a veszélyeztetettebbekre szánjuk. A jelen ajánlások – csökkenő sorrendben – az alábbi prioritásokat javasolják a mindennapi gyakorlat számára:

1. Kifejlődött atheroscleroticus cardiovascularis betegség.

2. Nagy kockázatú, tünetmentes egyének:
 - a) A rizikófaktorok együttesen 10 évre $\geq 5\%$ -os fatális cardiovascularis eseményt valószínűsítenek;
 - b) 2-es típusú diabétesz vagy 1-es típusú diabétesz microalbuminuriával;
 - c) Az egyes rizikófaktorok szintje igen magas, különösen, ha célszervkárosodással jár együtt ([ssz-koleszterin (ÖK) ≥ 8 mmol/l, LDL ≥ 6 mmol/l, RR $\geq 180/110$ Hgmm].
3. Akiknek a közeli vérrokonainál:
 - a) korai atherosclerotikus betegség előfordult;
 - b) tünetmentes, de nagy kockázatú állapot állapítható meg.

Nagy CV kockázatúaknak tekinthetők az 1. és 2. csoportba sorolt betegek és egyének, akiknél a rizikófaktorok csökkentése érdekében radikális életmód-változtatásra, és csaknem mindig gyógyszeres kezelésre van szükség. Az egészségesnek látszó tünetmentes egyének esetén a preventív teendők a totális CV rizikó nagyságától függenek. A rizikóbecsléshez a számításokat az európai adatbázis alapján kidolgozott SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) modell szerint végezhetjük, amely alkalmas a fatális atherosclerotikus események 10 éves előrejelzésére (2., 3. ábra). A számításához az alábbi rizikófaktorok ismerete szükséges: nem, életkor, dohányzás, systolés vérnyomás, az összkoleszterin vagy az összkoleszterin/HDL aránya. A SCORE rendszer alkalmas arra, hogy az egyes országokra szabottan készüljenek rizikótáblák, illetve adatbázisok, amennyiben hiteles nemzeti mortalitási adatok rendelkezésre állnak.

A SCORE rendszer használata

- ▶ Keressük ki a nem, a dohányzás és az életkor szerinti táblát. Ezen belül a szisztolés vérnyomáshoz és az ÖK-hez legközelebbi kocka felel meg a kockázat nagyságának.
- ▶ Fiatal embereknél az alacsony abszolút kockázattal járhat. Ezt a külön látható relatív rizikótábla mutatja.
- ▶ Az életkor előrehaladtával a magas relatív kockázat magas abszolút kockázattá változik.
- ▶ A dohányzás elhagyásának vagy más rizikófaktorok csökkentésének hatását nyomon követhetjük
- ▶ A táblázatot a klinikai kép figyelembevételével, orvosi tapasztalat birtokában, a helyi adatok figyelembevételével lehet használni.
- ▶ Ha javul a mortalitás, a táblázat túlbecsül, ha romlik, alulbecsül.
- ▶ A nőknek csak a 10 éven belüli kockázata alacsonyabb a férfiakénál, az összes női CV mortalitás mégis magasabb, csak ez főleg 10 éven túl jelentkezik.
- ▶ A teljes CV kockázat a számítottnál nagyobb lehet az alábbi esetekben:
 - ▶ inaktív, elhízott embereknél, különösen centrális típusban,
 - ▶ erősen pozitív családi anamnézis mellett,
 - ▶ szociálisan hátrányos helyzetűeknél,

Kardiológiai Kötelező Szinten Tartó Továbbképző Tanfolyam

Fatalis szív- és érrendszeri események előfordulásának kockázata 10 éven belül

		Nő					Kor	Férfi																	
		Nem dohányzó					Dohányzó					Nem dohányzó					Dohányzó								
systolés vérnyomás (Hgmm)	180	7	8	9	10	12	13	15	17	19	22	65	14	16	19	22	26	26	30	35	41	47	180		
	160	5	5	6	7	8	9	10	12	13	16	év	9	11	13	15	16	18	21	25	29	34	160		
	140	3	3	4	5	6	6	7	8	9	11		6	8	9	11	13	13	15	17	20	24	140		
	120	2	2	3	3	4	4	5	5	6	7		4	5	6	7	9	9	10	12	14	17	120		
	180	4	4	5	6	7	8	9	10	11	13	60	9	11	13	15	18	18	21	24	28	33	180		
	160	3	3	3	4	5	5	6	7	8	9	év	6	7	9	10	12	12	14	17	20	24	160		
	140	2	2	2	3	3	3	4	5	5	6		4	5	6	7	9	8	10	12	14	17	140		
	120	1	1	2	2	2	2	3	3	4	4		3	3	4	5	6	6	7	8	10	12	120		
	180	2	2	3	3	4	4	5	5	6	7	55	6	7	8	10	12	12	13	16	19	22	180		
	160	1	2	2	2	3	3	3	4	4	5	év	4	5	6	7	8	8	9	11	13	16	160		
140	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3		3	3	4	6	7	5	6	8	9	11	140			
120	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2		2	2	3	3	4	4	4	5	6	8	120			
180	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	50	4	4	5	6	7	7	8	10	12	14	180			
160	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	év	2	3	3	4	5	5	6	7	8	10	160			
140	0	1	1	1	1	1	1	1	1	2		2	2	2	3	3	3	4	5	6	7	140			
120	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1		1	1	2	2	2	2	3	3	4	5	120			
180	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	40	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	180			
160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	év	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	160			
140	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	1	1	1	1	1	1	1	2	2	140			
120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	120			
		4	5	6	7	8	4	5	6	7	8			4	5	6	7	8	4	5	6	7	8		
						koleszterin (mmol/l)											koleszterin (mmol/l)								

≥15%	10–14%	5–9%	3–4%	2%	1%	<1%
------	--------	------	------	----	----	-----

Egyéb rizikófaktorok (amelyek növelhetik a becsült kockázatot is):

- ▶ triglicerid, alacsony HDL-koleszterin, csökkent glükóztolerancia (IGT), obesitas, C-reaktív protein (CRP), fibrinogén, homocisztein, apoB, Lp/a
- ▶ pozitív familiaris cardiovascularis anamnézis
- ▶ preklinikus atherosclerosis [electron-beam (EB) CT, UH, MR-vizsgálattal igazolva]

2. ábra A 10 éves végzetes cardiovascularis rizikóra vonatkozó kockázatbecslő táblázat (Hypertonia és Nephrologia, 2008; 12 (S2):85–154.)

		Nem dohányzó					Dohányzó								
systolés vérnyomás (Hgmm)	180	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12	180			
	160	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8	160			
	140	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6	140			
	120	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	120			
			4	5	6	7	8	4	5	6	7	8			
						koleszterin (mmol/l)					koleszterin (mmol/l)				

3. ábra A 10 éves végzetes cardiovascularis rizikóra vonatkozó kockázatbecslő táblázat 40 év alatti egyénekre (Hypertonia és Nephrologia, 2008; 12 (S2):85–154.)

MIKOR KELL MEGHATÁROZNI A CV KOCKÁZATOT?				
Ha a beteg kéri	Középkorú dohányosoknál Ismert egy vagy több kockázati tényező, pl. magas koleszterin	Pozitív családi anamnézis korai CV betegségekre vagy rizikótényezőre, pl. hyperlipidaemiára, CV betegségekre utaló tünetek		
MIT KELL TENNI? (ne használjuk a score-táblázatot ismert cv betegségben, diabetesben, magas egyedi rizikófaktorok mellett)				
Anamnézis: korábbi betegségek, pozitív családi anamnézis korai CV betegsége, dohányzás, fizikai aktivitás, táplálkozási szokások	Laborvizsgálatok: vizelet, cukor és fehérje. Koleszterin, éhomi lipidszintek (LDL- és HDL-koleszterin, triglicerid), vércukor, kreatinin EKG és terheléses EKG anginában	Fiatal és súlyos hypertoniás betegeknél EKG és lehetőleg echokardiográfia Korai családi CV betegségben lehetőleg hs-CRP, lipoprotein(a), fibrinogén, homocisztein, szakkonzílium		
Igazolt CV betegség	DM2 vagy DM1 micro-albuminúriával	Magas egyedi rizikófaktorok	SCORE-kockázat 5% fölött	SCORE-kockázat 5% alatt
ÉLETMÓDBELI AJÁNLÁSOK			▶ Életmódbeli tanácsok az alacsony kockázat fenntartására ▶ Időszakos ismételt rizikófelmérés	
▶ Dohányzás elhagyása ▶ Testsúlycsökkentés 25-ös BMI fölött (különösen 30 fölött) ▶ Súlygyarapodás elkerülése nőknél 80–88 cm-es, férfiaknál 94–102 cm-es derékkörfogatnál. Efölött súlycsökkentést ajánlunk ▶ Napi 30 perces, közepes intenzitású tréning, ez a testsúlycsökkentéssel együtt megelőzheti a diabest	▶ Egészséges táplálkozás ▶ Változatos étrend ▶ Korlátozott energiabevitel az elhízás elkerülésére ▶ Ajánlott a gyümölcs, zöldség, teljes őrlésű lisztermékek és kenyér, hal, sovány hús, tejtermékek fogyasztása ▶ Telített zsírok helyettesítése telítetlen zsírsavakkal (növényi és tengeri) ▶ Hypertoniában korlátozott sóbevitel			
GYÓGYSZERES KEZELÉS				
▶ Annál indokoltabb, minél magasabb a kockázat és minél inkább megjelennek a célszervkárosodások. ▶ Időseknél általában nem indokolt a gyógyszer 10%-os kockázat alatt. ▶ Antihypertensiv kezelés 140/90 Hgmm fölött szóba jön. ▶ Statinkezelés szóba jön 5 mmol/l összkoleszterin fölött és 3 mmol/l LDL-koleszterin fölött. ▶ Igazolt CV betegeknek legtöbbször aspirin, statin, ACE-gátló. ▶ Diabetesben vércukorcsökkentő kezelés és 40 év felett aspirin				

4. ábra

Preventív stratégia a totális CV rizikó alapján

- ▶ diabetesben nőknél 5-szörös, férfiaknál 3-szoros a kockázat a nem cukorbeteghez képest,
- ▶ alacsony HDL, magas TG mellett,
- ▶ az atherosclerosis közvetlen kimutatása után (csökkent boka-kar index, carotis UH, CT).

A gyakorló orvosnak elsősorban akkor van szüksége a rizikó táblázat használatára, ha fokozni kívánja a preventív erőfeszítéseit: pl. ha preventív gyógyszereket kíván felírni, azok dózísát szeretné módosítani vagy kombinációt alkalmazni a rizikófaktorok csökkentésére, ha speciális diétát kíván bevezetni vagy ha a beteget fizikai aktivitását szeretné egyénre szabottan meghatározni. Ezek a döntések rendszerint nem egy-egy rizikófaktor mértékétől függenek, hanem az egész multifaktoriális betegség megítélésén.

Az atherosclerosis közvetlen kimutatása tünetmentes, nagy kockázatú embereknél

EKG-val vagy echokardiográfiával hypertoniás betegeknél talált balkamra-hypertrophia a CV mortalitás és morbiditás független rizikófaktor. Ezen mérések elsősorban a hagyományos rizikófaktorokkal együttesen értékelve pontosítják a prognózist. Az újabb technikák közül az MRI (Magnetic Resonance Imaging) segítségével az érfal és a plakkok in vitro vizsgálhatók. A klinikai gyakorlatban ez a módszer ma még nem alkalmas a nagy kockázatú egyének kiszűrésére. A koszorúér-meszesedésre komputertomográfiával (EB-CT, MS-CT) az egyes főágakra meghatározott kalcium score érték a hagyományos rizikófaktoroktól független érzékeny jellemző. Elsősorban a ne-

gativ prediktív értéke magas (98%), tehát szűréskor a koszorúér-betegség kizárására megbízható.

A koszorúerek és a perifériás erek párhuzamos megbetegedése miatt ez utóbbiak vizsgálatából az előbbiekre jól következtethetünk. Legelterjedtebb és legértékesebb non-invazív vizsgálat az ultrahangos carotis intima/media vastagság vizsgálata; a magas értékek jól dokumentáltan preklinikus atherosclerosisra utalnak. Ugyanakkor önmagában pl. a leszálló aortában echokardiográfiával kimutott egy-egy plakknak nincs klinikai jelentősége.

Perifériás érbetegség kimutatása bármely módon (érfestés, perifériás Doppler-vizsgálat, boka-kar index) igazolja a nagy kockázatot, de ezek a paraméterek nem alkalmasak a kezelés hatékonyságának követésére. A 0,9 alatti boka-kar index az aorta és a distalis lábartériák közötti szakaszon 50% fölötti szűkületet 90% fölötti érzékenységgel és fajlagossággal jelez az idősebbekben is. A fundusartériák sclerosisa is jól igazolja a fokozott kockázatot.

Preventív stratégia a totális CV rizikó alapján

Lásd 4. ábra.

Irodalom

1. *European guidelines on cardiovascular disease prevention: 4th Joint Task Force of European Society of Cardiology and Other Societies and on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur J Cardiovasc Prev and Rehab. 2007; 14 (Suppl 2): E1–E40.*
2. *Czuriga I, Kancz S, Karlócai K, Zámolyi K: A cardiovascularis betegségek megelőzése a napi orvosi gyakorlatban. A Kardiológiai Szakmai Kollégium irányelve. Medition kiadó, Budapest, 2008. 1. kötet: 8-25.*
3. *American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations. Diabetes Care. 2007; 30, Suppl 1.*
4. *Czuriga I. A kardiovaszkuláris betegségek elsődleges és másodlagos prevenciója. Orvostovábbképző Szemle. 2009; 6: 13-19.*

MEMORIX
Sürgős
esetek
ellátása
Sönke Müller
Semmelweis Kiadó

Kovácsy Zsombor
EGÉSZSÉGÜGYI
JOG
Semmelweis Kiadó

Orvosi
felelősség
Szerkesztette
Sótónyi Péter
Semmelweis Kiadó

www.semmelweiskiado.hu

internet könyvruház
210-4408
info@semmelweiskiado.hu

Monogénesen öröklődő cardiovascularis betegségek

Monogenic cardiovascular disorders

Sepp Róbert

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi A. Klinikai Központ, II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ

Kulcsszavak: monogénes öröklődés, génmutáció, cardiomyopathia, ioncsatorna betegség

Keywords: monogenic diseases, gene mutation, cardiomyopathies, ion channel diseases

ÖSSZEFOGLALÁS A monogénesen öröklődő betegségek közé azokat a típusosan klasszikus Mendeli öröklődést mutató betegségeket nevezzük, melyeket a genom egyetlen génjét érintő genetikai eltérés alakítja ki. Klinikai megjelenésükre jellemző a csökkent penetrancia és a variábilis expresszió. A jelentősebb ma ismert monogénes cardiovascularis betegségek közé a cardiomyopathiák, ill. az ioncsatorna-betegségek tartoznak. Mindegyikükre jellemző a nagyfokú lókus- és allélheterogenitás. A hypertrophiás cardiomyopathiát (HCM) dominálónan sarcomer géneket érintő mutációk okozzák, de ismertek a Z-sáv fehérjét, illetve a Ca-hemosztázis komponenseit kódoló gének mutációi által okozott formái is. A dilatatív cardiomyopathia (DCM) genetikailag is rendkívül heterogén, a sarcomer fehérjét, Z-sáv fehérjét, a dystrophin asszociált glycoprotein komplexet kódoló gének mutációin kívül más gének is okozhatnak DCM-et, eddig jórészt ismeretlen patomechanizmus útján. Az arrhythmogen jobb kamrai cardiomyopathia (ARVC) dominálónan a szív sejt közötti kapcsolóstruktúráit kódoló gének megsértése. A hosszú QT szindrómát (LQTS) a szív ioncsatornáit érintő gének mutációi okozzák, utóbbiak allélvariánsa lehet a rövid QT szindróma (SQTS), ill. a Brugada-szindróma (BS) is.

SUMMARY Monogenic diseases are characterised by genetic alterations of a single gene of the human genome and, as such, usually exhibit classic Mendelian inheritance. Clinical appearance may show a reduced penetrance and variable expression. Major monogenic cardiovascular diseases include cardiomyopathies and ion channel diseases. All of them are characterised by marked locus and allele heterogeneity. Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is caused by mutations affecting mainly genes encoding the cardiac sarcomere but mutations in Z-disc or Ca-handling genes are also known. Dilated cardiomyopathy (DCM) exhibit large genetic heterogeneity, apart of mutations affecting sarcomere-, Z-disc or dystrophin-associated-glycoprotein complex genes, many other gene mutations may cause DCM, through largely unknown mechanisms. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) primarily is the disease of the cell-to-cell adhesion structures of the heart. The long QT syndrome (LQTS), the short QT syndrome (SQTS) and Brugada syndrome (BrS) are allelic ion channel diseases.

A monogénesen öröklődő betegségeket a genom egyetlen génjét érintő genetikai eltérés alakítja ki („single gene disorder”) és ennek következtében klasszikus Mendeli öröklődést mutatnak típusos esetben. Utóbbinak megfelelően autoszomális domináns, autoszomális recesszív vagy X-kromoszómához kötött öröklődést láthatunk. Klinikai megjelenésüket, tekintettel a génmutáció

kifejeződésének számos áttételére, rengeteg egyéb tényező (genetikai vagy környezeti) befolyásolhatja, így általában csökkent penetranciát (a betegség megjelenésének aránya a mutációhordozókban) és variábilis expressziót (a megjelent betegség morfológiai-klinikai jellemzői) észlelhetünk ezekben a családokban.

Bár olyan jelentős, általában poligénes öröklődést mutató cardiovascularis betegségek is lehetnek monogénesek, mint a hypercholesterinaemia (familiáris hypercholesterinaemia, LDL receptort kódoló *LDLR* gén mutáció), hypertonia (glucocorticoid-remediálható aldosteronism; GRA, *CYP11B1* mutációk), illetve pitvarfibrilláció (*KCNQ1*, *KCNE2*, *KCNJ2*, *KCNE1*, *KCNA5*, *ANK2*, *KCNH2* ioncsatorna mutációk), a legjelentősebb ma ismert monogénes cardiovascularis betegségek közé a cardiomyopathiák, illetve ioncsatorna-betegségek tartoznak. Mindegyikükre jellemző a nagyfokú lókus- és allélheterogenitás (a betegséget több gén és az adott génen belül több mutáció is kialakíthatja) valamint az a –jelen tudásunk szerint nehezen magyarázható megfigyelés –, hogy ugyanazt a gént érintő mutáció többféle betegséget (fenotípust) is kialakíthat (allélvariáció).

Hypertrophiás cardiomyopathia (HCM)

A hypertrophiás cardiomyopathia (HCM) az esetek döntő többségében familiáris megbetegedés, mely autoszomális domináns módon öröklődik, változó penetranciával és expresszióval. A betegség megjelenhet sporadikus formában is, „de novo” mutációk eredményeképpen. HCM-hez hasonló szív morfológiával járhat számos ritka, genetikai kórkép, mint pl. Friedrich-ataxia, neurofibromatosis, Noonan-szindróma, LEOPARD-szindróma.

A HCM genetikai hátterében főként a sarcomer egyes komponenseit kódoló gének mutációi állnak. HCM-hez vezet többek között a béta-miozin nehéz lánc-, troponin T- és I-, tropomiozin-, miozinkötő C fehérje-, esszenciális miozin könnyű lánc-, regulatorikus miozin könnyű lánc-, aktin és titin gént érintő mutációk. Közülük a béta-miozin nehéz lánc- és miozinkötő C fehérje gén mutációi a leggyakoribbak (kb. 15-20%), a troponin T mutációk (kb. 5%) és tropomiozin mutációk kevésbé gyakorek. Utóbbi években a sarcomer Z-sávját kódoló génekben (alfa aktinin 2-, T-cap, LIM-fehérje gének), illetve a Ca-hemosztázisban szerepet játszó gének (foszfolambán, junctophyllin-2) mutációit is kimutatták HCM-es betegekben.

A HCM géneket érintő mutációk jellegüket tekintve leginkább misszensz pontmutációk, mely a mutáns kodonban kódolt aminosav egy másik aminosavra való cseréjét okozzák. A misszensz mutációk mellett mikrodeléciók és a DNS-szárlól átíródo mRNS hasítását irányító „splice site” mutációk is ismertek, ez utóbbiak szinte kizárólag a miozin kötő C fehérje génben (1, 2, 4).

Dilatatív cardiomyopathia (DCM)

A dilatatív cardiomyopathia genetikai eredetéről eddig megismert adatok nagyfokú genetikai heterogenitást mutatnak, a DCM az esetek kb. 25–30%-a lehet primären genetikai eredetű. Az erőgenerálás defektusán keresztül hathatnak egyes sarcomer fehérjéket kódoló génekben (béta-miozin nehéz lánc-, troponin T-, alfa-tropomiozin stb. gének) kimutatott mutációk DCM-es családokban. Fenti gének mutációi hypertrophiás cardiomyopathiát is okozhatnak (lásd HCM-ről írottakat), de egyazon mutációt nem igazolták még mindkét betegcsoportban. Úgy tűnik, a mutáció jellegétől függően jön létre DCM vagy HCM egy adott esetben, amennyiben a mutáció a sarcomer erőgenerátor funkcióját károsítja, elsősorban DCM alakulhat ki. Az erőtvitel defektusa lehet az elsődleges a dystrophin-sarcoglycan komplexet érintő mutációk esetén, melynek egyes komponenseit kódoló gének mutációja esetén DCM alakulhat ki. Az X kromoszómán található dystrophin gén mutációi, mégpedig a gén 5' végén található izomspecifikus promóter és izomspecifikus első exont érintő mutációk DCM-et okoznak. A dystrophin-sarcoglycan komplexum más alkotórészeit, pl. a delta-sarcoglycan gént érintő egyes mutációk hasonlóképpen DCM-hez vezethetnek. A szívizomspecifikus aktin a sarcomer vékony filamentumának alkotórésze, melynek proximális része a sarcomer erőgenerálásában, distalis része a sarcomer sarcolemmához való rögzítésében vesz részt. Az aktin proximális részét érintő mutációk, mely az aktin-miozin interakcióban vesz részt, hypertrophiás cardiomyopathiát okozhatnak, míg a distalis részt érintő mutációk dilatatív cardiomyopathiához vezethetnek. Az aktint a dystrophinhoz kapcsoló dezmin kódoló gén mutációit is kimutatták DCM-es betegekben. A szomszédos szívizomsejteket összekapcsoló dezmoszómák és adherens junctionokban található dezmozoplakin mutációi is olyan szindrómát hoznak létre, melynek része a DCM (a szindróma további része a gyapjas haj és palmoplantaris keratosis). Ebben az esetben a myocyták intercelluláris kapcsolataiban van a primer genetikai defektus.

A szívizomsejt energiegszükségletének nagy részét a mitochondriumok béta-oxidációja fedezi, mely biokémiai folyamatok komponenseit érintő mutációk vagy közvetlen módon (az energiaszolgáltatás elégtelenségén keresztül) vagy közvetett módon (toxikus intermedier metabolitok révén) károsítják a szívizomzatot és hoznak létre DCM-et. Ilyen patomechanizmus útján alakul ki DCM pl. a karnitin-palmitoil-transzferáz enzimet érintő mutációk esetén.

Fentiekén túl ismertek olyan gének, melyek mutációi DCM-et okoznak, de a betegséget kialakító patomechanizmus ismeretlen. Ilyen pl. a tafazzin és a lamin A/C gén

mutációi. A tafazzin gén a Barth szindrómát (DCM, neutropenia, 3-methylglutaconicaciduria triász) okozza. A lamin A/C gén mutációja progresszív vezetési zavarral és DCM-mel jellemzett kórképet hoz létre (3, 4).

Arrhythmogén jobb kamrai cardiomyopathia (ARVC)

Az arrhythmogén jobb kamrai cardiomyopathia/ dysplasia (ARVC/D) az esetek egy részében mutat családi halmozódást általában autoszomális domináns öröklésmennel (McKusik 107970). Az autoszomális domináns öröklésmennel mellett egy jól körülírt, autoszomális recesszív módon öröklődő szindróma is ismert (Naxos betegség), melynek része az arrhythmogén jobb kamrai cardiomyopathia. A betegség változó megjelenést és expressziót mutathat, még azonos családon belül is. ARVC-s betegek családtagjaiban nagyobb arányban figyelhető meg strukturális, funkcionális, EKG-eltérések, mint az várható lenne, melyek esetlegesen a betegség korai megjelenésére utalhatnak.

Az ARVC/D a szívizom sejt közötti kapcsolóstruktúráinak, az interkalaris diszkusz fehérjestruktúráit kódoló géneket érintő mutációk okozzák. Ezek közül a palkoglobin (JUP), a desmozoplakin (DSP), a plakophyllin (PKP-2), a desmozoglein (DSG-2), illetve desmozocollin (DSC-2) géneket érintő mutációk a legjelentősebbek. A recesszív módon öröklődő Naxos betegséget szintén a plakoglobin gén mutációja okozza, recesszív formában. A korábbi ARVD2 lókuszon azonosított ryanodin receptor gén (RYR2) által kilakáított kórképet ma már inkább primer arrhythmogén betegségnek tekintjük (4, 5).

Hosszú QT-szindróma (long QT syndrome, LQTS)

Az LQTS a szív ioncsatornáinak betegsége. Ezidáig mintegy tizenhárom, főként kálium, nátrium és kalcium csatornát kódoló gén érintettségét mutatták ki LQTS okaként. Az érintett gének alapján LQT alcsoportokat határozzunk meg. Közülük a *KCNQ1* (*KvLQT1*) génmutációk által okozott LQT1 altípus, a *KCNH2* (*HERG*) génmutációk által okozott LQT2 altípus, ill. az *SCN5A* génmutációk által okozott LQT3 alcsoport a legjelentősebb. Az LQT1 alcsoport a betegek 40-55%-ban, az LQT2 alcsoport a betegek 35-45%-ban, az LQT3 a betegek 2-8%-ban fordul elő. A többi LQT alcsoport előfordulása sokkal ritkább.

A recesszíven öröklődő és a QT megnyúlás mellett veszületett süketséggel jellemzett Jervell–Lange–Nielsen-szindróma (JLNS), illetve az autoszomális domináns Romano–Ward-szindróma (RWS) mellett az LQTS további két szindróma asszociált formája ismeretes. Az egyik az Andersen–Tawil-szindróma (ATS, LQT7), melyet a *KCNJ2* gén mutációi okoznak és klinikailag több szervrendszert érintő ioncsatornabetegség jellemzi, periodikus paralízissal, kamrai arrhythmiaikkal, valamint facialis és vázizom-dysmorphiával. A másik a Timothy-szindróma (TS, LQT8), melyet a Ca^{2+} -csatorna alfa-alegységét kódoló *CACNA1* gén érintő mutációk okoznak, és

szintén több szervrendszert érintően malignus arrhythmia, veleszületett szívanómia, immundeficiencia, intermittáló hypoglykaemia, syndactilia, kognitív eltérések, autizmus formájában manifesztálódhat.

Az LQTS-t okozó gének többsége a szív egyes kálium-, nátrium- és kalcium-ioncsatornáit felépítő fehérjéket kódol, ezek szerint az LQTS a szív ioncsatornáinak betegsége. A *KCNQ1* és *KCNE1* gének a kifelé irányuló, egyenirányító lassú kálium (I_{Ks}) csatornát; a *KCNH2* és *KCNE2* gén a kifelé irányuló, egyenirányító gyors kálium (I_{Kr}) csatornát, az *SCN5A* gén a szív nátrium csatornáját (I_{Na}) kódolja. Az mutációk által érintett I_{Ks} és I_{Kr} ioncsatornák strukturális vagy funkcionális károsodása a repolarizáló, kifelé irányuló K^+ áramot késleltetik, míg az *SCN5A* gén mutációi a szívizom depolarizációját elindító Na^+ csatorna késői inaktiválódását és újrainyúlását okozzák. Mindezen eltérések hatására a szívizom repolarizációja megnyúlik, ami az EKG-n a QT szakasz meghosszabbodásában jelentkezik. A megnyúlt repolarizáció celluláris szinten ún. korai utódepolarizáció kialakulását teszi lehetővé, mely a kamrai ritmuszavar kialakulásának celluláris elektrofiziológiai triggere.

Az LQTS allélváriánsa a rövid QT szindróma (short QT syndrome, SQTS) melyben az *KCNH2*, *KCNQ1*, *KCNJ2* ioncsatorna gének mutációit mutatták ki. Itt a mutációk az ioncsatornák működésén fokozódásához vezetnek, mely miatt a testfelszíni EKG QT távolsága rövidül (6, 7).

Brugada-szindróma (BrS)

A Brugada-szindróma dominálónan autoszomális domináns formában jelentkezik, prevalenciája mintegy

5:10000. Az LQT3-ot okozó *SCN5A* gén funkcióvesztő mutációi a BrS esetek mintegy 15–20%-át okozzák. Néhány mutációt észleltek a *GPDIL*- (glycerol-3-phosphate dehydrogenase-1 like protein); a *CACNA1C*- (a Cav1.2 ioncsatorna α -alegysége); a *CACNB2*- (a Cav1.2 ioncsatorna β 2-alegysége); a *SCN1B*- és *SCN3B*- (a Nav1.5 ioncsatorna β -alegysége) és a *KCNE3* génekben. A BrS variábilis expressziót, csökkent penetranciát, és „kevert fenotípust” mutat, ahol az érintett családokban különböző formában érintett (BrS, LQTS, pitvarfibrilláció, SQTS, vezetési zavar vagy strukturális szívbetegség) családtagokat észlelhetünk (8).

Catecholaminerg polymorf kamrai tachycardia (CPVT)

A CPVT-t fizikai aktivitás vagy emocionális stressz alatt kialakuló kamrai tachyarrhythmia jellemzi, egyébként jellegtelen nyugalmi EKG mellett. A CPVT első epizódjai gyakran gyermekkorban jelentkeznek. A betegség mind domináns, mind recesszív öröklődést mutathat. A domináns esetek mintegy fele a ryanodine receptor (*RYR2*) mutációihoz köthető. A recesszív formát a sarcoplazmás retikulum Ca-puffer génjét érintő mutációja, a calsequestrin (*CASQ2*) gént érintő mutációja okozza (9, 10).

Sick sinus szindróma

A pacemaker áramot moduláló If csatornát kódoló *HCN4* gént érintő mutációk az autoszomális domináns sick sinus szindrómát okozzák (SSS2, OMIM#163800).

Irodalom

1. Alcalai R, Seidman J, Seidman C: Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: From bench to the clinics. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008; 19:104-110.
2. Bos J, Towbin J, Ackerman M: Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54:201-11.
3. Burkett E, Hershberger R: Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2005. 45:969-81.
4. Hershberger R, et al: Progress with genetic cardiomyopathies screening, counseling, and testing in dilated, hypertrophic, and arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*, 2009; 2: p. 253-61.
5. Corrado TD, Basso C: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2007; 2:45.
6. Kass R, Moss A: Long QT syndrome: novel insights into the mechanisms of cardiac arrhythmias. *J Clin Invest*, 2003; 112:810-5.
7. Wehrens X, et al: Novel insights in the congenital long QT syndrome. *Ann Intern Med*, 2002; 137:981-92.
8. Antzelevitch C, et al: Brugada Syndrome. A decade of progress. *Circ Res*, 2002; 91:1114-1118.
9. Priori S, et al: Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (*hRyR2*) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*, 2001; 103:196-200.
10. Priori S, et al: Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*, 2002; 106:69-74.

ÉRTSÜK MEG A KOCKÁZATOT!

SZEMÉLYRE SZABOTT ORVOSLÁS

Hatni fog-e, és mennyire lesz hatékony egy új gyógyszer? Várhatóak-e mellékhatások? Mekkora szerepe van a genetikának egy betegség kialakulásában? A személyre szabott terápia a betegség kezelése során az egyes egyének klinikumát, genomikáját és a rá ható környezeti tényezők összességét, valamint a betegsége egyedi jellemzőit integrálja.

GENETIKAI ALAPÚ RIZIKÓBECSLÉS

A rizikóbecslés ma már jelentősen különbözik az évekkel korábbi módszerektől, hiszen a nagy populációs vizsgálatok alapján új biomarkerek szerepe igazolódott a hirtelen szívhalál, a szívinfarktus és a stroke rizikójával összefüggésben. Az új biomarker vizsgálatok egyik igen érdekes, és újabban a szív- és érbeteg egyének kezelésében is sok új információt jelentő markerei a genetikai varianciák és azok kombinációi.

GYÓGYSZERREZISZTENCIA

A gyógyszeres kezelés az egyén kezelése során nem fejt ki a kívánt és megfelelő hatást? A genetikai varianciák és a kardiovaszkuláris kezelés összefüggéseit, esetleges hatásmódosítást, mellékhatások megjelenését, vagy éppen toxicitás kialakulását számos populációs és klinikai vizsgálatban tesztelték.

GENETIKATESZT.HU

Látogassa meg a www.genetikateszt.hu honlapot, ahol naprakész információk mellett felteheti kérdéseit a személyre szabott medicinával kapcsolatban.

Személyre szabott medicina a kardiológiában

Personalised medicine in cardiology

(TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0001)

Szelid Zsolt László, Soós Pál, Bagyura Zsolt, Merkely Béla

Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központ

Kulcsszavak: személyre szabott rizikóbecslés, farmakogenomika
Keywords: Personal based risk stratification, Pharmacogenomics

ÖSSZEFOGLALÁS A populációban jelen lévő genetikai variációk befolyásolhatják az egyén betegségre való hajlamát, valamint a gyógyszerek hatékonyságát és esetleges toxicitását. Az elmúlt években számos populációs vizsgálat, valamint multicentrikus kardiológiai vizsgálatok alvizsgálatai mutatták ki a genetikai variációk és a szív- és érrendszeri klinikai végpontok összefüggéseit. A genotipizálás szerepe a személyes cardiovascularis rizikó megítélésében a klasszikus rizikófaktorok mellett egyre határozottabban növekszik. A gyógyszeres kezelés hatékonyságával, mellékhatásaival, valamint esetleges toxicitásával számos tanulmány foglalkozott. A leginkább izgalmas és valóban összefüggéseket igazoló területek a következők: (1) statinkezelés hatása és myopathiával való összefüggései, (2) antithrombocytá rezisztencia, (3) béta-blokkoló kezelés hatékonysága, (4) angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátló kezelés hatásai, (5) orális antikoaguláns kezelés.

ABSTRACT Genetic variances may influence cardiovascular risk and have impact on response, side effects and possible toxicity of drugs used in cardiovascular medicine. Recently, population-based and multicenter cardiac studies provided increasing number of evidence on associations between genetic variances and clinical endpoints. Role of genotyping compared to classic cardiovascular risk factors in cardiac risk evaluation is clearly increasing. There are also several studies focusing on associations between biological effects of cardiac drugs and relevant genotypes. Highlighted areas in this field include 1) statins, 2) antiplatelet resistance, 3) effects of beta adrenergic receptor blockers, 4) ACE inhibitors, and 5) oral anticoagulants.

A „Human Genom Project” és a „HapMap Project” befejezését követően a kutatók egy komplex génkatalógust kaptak a kezükbe, amellyel – a klinikusokkal karöltve – genotípus és fenotípus összefüggést elemző klinikai vizsgálatokat indíthattak egy olyan, multifaktoriális betegcsoportban is, mint a cardiovascularis betegségek. Az elmúlt években számos, több ezer, klinikailag jól karakterizált egyén genotípus-vizsgálataira került sor. Amennyiben szignifikáns összefüggés igazolódott, az természetesen önmagában nem jelenti az oksági összefüggés megértését, azonban javíthatja az egyén betegségre való hajlamának prognosztizálását, valamint a személyre szabott gyógyszeres kezelés eredményességét.

Genetika és a szívinfartus rizikója

Az első nagy, szív- és érrendszeri összefüggést kutató genetikai vizsgálatok során a lymphotoxin-A (LTA) (1), a

galectin-2 (LGALS2) (2) és a BRAP (BRCA1-asszociált fehérje) gén (3) variánsai mutattak összefüggést a szívinfartus rizikójával. Az etnikum szerepe azonban ezekben a genetikai vizsgálatokban akkor vált nyilvánvalóvá, amikor ezek, az elsősorban japán populáción elért eredmények más (európai, afro-amerikai) populációkban nem mutattak összefüggést a szív- és érrendszeri kockázattal. A genetikai rizikó igen jelentős vizsgálata a 2007-ben, a Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC) vizsgálata (17.000 minta, 500 000 genetikai variációra), melynek során a 9p21 genetikai lókuszt variációi egyértelmű összefüggést mutattak a szívinfartus és coronaria-revaszkularizáció előfordulásával az európai néességben (4). Izlandi munkacsoportok pontosították a genetikai rizikó megítélését és összefüggést találtak a korai (50 év alatti férfiak és 60 év alatti nők) szívinfartus rizikójával (5). A klasszikus rizikófaktorok és a genetikai rizikó érdekes további sajátossága, hogy a 9p21-es lókuszt nemcsak a szívinfartus kockázatával, hanem a 2-es típusú cukorbetegség kialakulásával is összefüggést mutat (6). Német populációs vizsgálat során (German MI Family Study) két másik genetikai lókuszt is azonosítottak a szívinfartus rizikófaktoraként (2q36.3 és 6q25.1), amelyeket azonban nagyobb lélekszámú vizsgálatok (MIGen) nem erősítettek meg. A MIGen vizsgálat (7) azonban 9, az európai populációkban is igazolt lókuszt azonosított, így a CELSR2-PSRC1-SORT1, az LDLR-LDL receptor és a proprotein konvertáz subtilizin / kexin 9 (PCSK9) lókusztokat, amelyek szoros összefüggést mutatnak az LDL-koleszterin-szinttel, továbbá a chemokine C-X-C motif ligand 12 (CXCL12), a melanoma inhibitor aktivátor 3 (MIA3), a foszfatáz és aktin regulátor (PHACTR1), a WD domén 12 (WD12), a CDKN2A-CDKN2B és a SLC5A3-MRPS6-KCNE2 lókusztokat. Az utóbbi 6 lókuszt egyértelmű összefüggést mutat a szívinfartus kockázatával.

A stroke-rizikó genetikai összefüggései

A fejlett társadalmakban a legtöbb fogyatékoságot okozó ischaemiás és vérzéses stroke genetikai összefüggését ugyancsak széles körben vizsgálják. Az ischaemiás stroke rizikójával elsőként a paired-like homeodomain transcription factor 2 (PITX2) variációjának összefüggését igazolták, amely ugyancsak összefügg a pitvarfibrilláció kialakulásával (8). A vérzéses stroke egyik legfontosabb okának, az intracranialis aneurysma rizikójával kap-

csolatban 3 lókuszt írtak le (9). Az egyik a szívinfarctus rizikóval is összefüggést mutató CDKN2A-CDKN2B, valamint a 2q és 8q helyein lévő lókuszeket. A 2q pozícióban lévő lókuszt több gént tartalmaz, és a releváns gén még nem került leírásra. Az utóbbi pozícióban (8q) lévő lókuszon található a SOX17 gén, amely preklinikai vizsgálatokban is egyértelmű összefüggést mutatott a vascularis abnormalitásokkal. Az ischaemiás stroke rizikójával kapcsolatban egy, az idegsejtek sérülésekor aktívuló, adhéziós molekulát kódoló gén, a ninjurin2 (NINJ2) variációja is egyértelmű összefüggést mutat (10).

Mi az értelme tehát a genetikai variációknak a rizikó becslésében?

A szív- és érrendszeri kórképek jelentős részének multifaktoriális etiológiája megkérdőjelezhetetlen. Az ezidáig igazoltan szív- és érrendszeri kockázatot befolyásoló genetikai variációk az európai, valamint egyes más populációkban (ázsiai, afro-amerikai) meggyőző összefüggést mutatnak a szívinfarctus és a stroke rizikójával, valamint egyes más, ugyancsak rizikót befolyásoló kórképekkel (pl. zsíryanagcsere zavarai, pitvarfibrilláció). A betegség tényleges manifesztációja azonban természetesen a klasszikus rizikófaktorokkal együtt értelmezhető pontosan, a genetikai rizikóbecslés a klasszikus rizikókhoz képes jelenleg additív. Szerepe van azonban abban, hogy a rizikót fokozó genetikai variancia megléte esetében felhívja a figyelmet a fokozott prevenció szükségességére.

Genetikai variációk összefüggése a gyógyszeres kezelés hatékonyságával és esetleges toxicitásával

A farmakogenomikai vizsgálatok a genotípus összefüggéseit vizsgálják adott gyógyszeres kezelések hatékonyságával, valamint a az esetleges mellékhatások, illetve toxicitás kialakulási valószínűségével.

▶ Statinkezelés

A statinok csökkentik a plazmakoleszterin-szintet és protektív cardiovascularis hatásukat számos klinikai tanulmány igazolta. A gyógyszer hatása azonban jelentős mértékű egyének közötti variációt mutat, és ezért számos esetben a kezelés ellenére nem megfelelő a hatás. Ez idáig számos (több mint 40) gén variációt hozták összefüggésbe a klinikai végpontok (infarctus, szívhalál, plazmakoleszterin-szint) közti egyéni különbségekért. A koleszterol-észter-transzfer-fehérje (CELP) gén variációi, főként a TaqIB variáns, a statinkezelés hatékonyságát az eddigi vizsgálatok alapján jelentősen befolyásolja. A REGRESS vizsgálatban igazolódott, hogy a statinnal kezelt B1B1 genotípusú betegekben jelentősen alacsonyabb a 10 éves mortalitás, mint a B2B2 genotípusú betegekben (11). Az apolipoprotein E (APOE) variánsai ugyancsak befolyásolják a statinkezelést. A kinezin típusú fehérje 6 (KIF6) gén variációja (rs 20455) az eddigi vizsgálatok alapján összefüggést mutat a cardiovascularis rizikóval statinkezelés mellett, ez azonban nincs egyértelműen összefüggésben a

statinkezelés koleszterincsökkentő hatásával (12). A statinok legsúlyosabb mellékhatása a myopáthia kialakulásával kapcsolatosan egy, a statin metabolizmusban résztvevő, a polypeptide organic anion transporter P1B1 (OATP1B1) fehérjét kódoló SLCO1B1 gén két genetikai variációja is összefüggésbe került (13).

▶ Vérlemezke-funkció gátlás

A vérlemezke-aktivitás gátlása a jelenlegi cardiovascularis kezelés egyik legfontosabb eleme. A különböző kezelési stratégiák során az egyéni biológiai hatásbeli különbségek igen jelentősek. A hatás elmaradása a legtöbb esetben klinikai végpontok alapján érzékelhető (szívhalál, szívinfarctus, ismételt revaszkularizáció). A genetikai variációk jelentős szerepet játszanak az antithromboticus kezelés egyéni variációiban. Az *aspirin* hatékonyságával kapcsolatban elsőként a COX-1 gén két variációja (14) került leírásra. Több vizsgálat is igazolta ezen két variancia összefüggését az antithromboticus kezelés hatásával primer és szekunder prevencióban is. Magas kockázatú atheroscleroticus egyénekben a GP Ia gén 807C/T variációja (T allél) egyértelmű összefüggést mutatott az aspirinrezisztenciával (15). A *clopidogrel* rezisztencia percutan coronariaintervenciót követően gyakori (kb. 17–21%) fenotípus. Az orális pro-drug intestinalis felszívódását az ABCB1 gén által kódolt P-GP fehérje szabályozza. A felszívódott molekula nagy része hidrolízisen esik át, amely nem aktív metabolit, és csupán az össz-mennyiség 15%-a oxidálódik két lépésben a májban [cytochrome (CYP) 450], és ezáltal válik aktív metabolitá. Az aktív metabolit kötődik irreverzibilisen a vérlemezke P₂Y₁₂ ADP-receptorához, és gátolja a vérlemezke-aggregációt. A clopidogrel rezisztenciáért több genetikai variancia összefüggését is leírták. A leginkább bizonyított ezek közül a májban mindkét metabolikus lépésben részt vevő CYP2C19 gén *2 allél variáns, amely megléte esetében az enzim inaktivizálódik, és ezáltal csökkent a clopidogrel hatása (16). A CYP2C19 *3, *4 és *5 allél clopidogrel hatást mérséklő összefüggését is leírták, azonban ezek allélfrekvenciája kisebb. A clopidogrel hatását a CYP2C19 gén variációin kívül az intestinalis felszívódásért felelős transzporter fehérje genetikai variációi is befolyásolják. Az ABCB1 gén 3435C/T variancia befolyásolja a P-glikoprotein transzporter expresszióját. A TT homozigóták esetében a clopidogrel aktív metabolit koncentrációja, azonos orális dózis esetében, 2-4-szer alacsonyabb a C allélt hordozókhoz képest (17). A clopidogrel a prasugrel és a ticagrelor trombocytafunkció gátló hatásában is fontos szerepet játszó P₂Y₁₂ ADP receptor 34 C/T variációja perifériás betegekben clopidogrelkezelés mellett jelentősebb befolyásolja a cerebrovascularis események előfordulását. Ugyancsak befolyásolhatja a vérlemezke-gátlás hatékonyságát a GP Ia gén 807 C/T variációja. A T allélt hordozókban clopidogrelkezelés mellett magasabb a thrombotikus szövődmény esélye, mint CC homozigótákban. Ez utóbbi hatást kettős trombocita aggregáció gátlás (aspirin+ clopidogrel) mellett is megfigyelték. A *prasugrel* és a *ticagrelor* hatását eddig ismert genetikai variációk nem befolyásolták.

► **Béta-blokkoló kezelés hatékonysága**

Az ischaemiás szívbetegség és szívelégtelenség kezelésében számos klinikai evidenciával rendelkező béta-blokkoló receptorának genetikai varianciái is befolyásolják a kezelés hatását, sőt bizonyos vizsgálatok összefüggést találtak a hirtelen szívhalál rizikójával.

Az 1-es típusú béta-adrenerg receptor (ADRB 1) 389 kodon variancia összefügg a diastolés tenzióval és nyugalmi pulzusszámmal (18). Ugyancsak a BAR 1 gén 49 kodon variáns Ser allélt hordozó coronariabetegek esetében a pszichés stressz indukálta myocardium-ischaemia háromszor gyakoribb volt, mint a Gly allél mellett (19). Újabbban egyre több klinikai adat jelenik meg a BAR-antagonista kezelés és a receptorpolimorfizmusok közti összefüggésekről. Metoprolol kezelés esetén az Arg (389) homozigóták diastolés vérnyomása hatékonyabban csökken, és coronariabetegség esetén az anginás panaszok mérséklésére alacsonyabb dózisu metoprololt igényelnek, mint a heterozigóta vagy Gly homozigóta betegek (20). Szívelégtelen betegekben a receptorantagonista kezelés túlélést javító hatása döntően a 389Arg homozigóta genotípus esetében érvényesült (21), ezt a hatást azonban a MERIT-HT vizsgálatban nem igazolták. A Cardiovascular Health Study-ban igazolódott, hogy a 2-es típusú ADRB Gln (27) allél jelenléte szignifikánsan növeli a hirtelen szívhalál gyakoriságát (22).

► **ACE gátló kezelés**

Az angiotenzinkonvertáló enzim klasszikus és sokat vizsgált varianciája az inszerciós/deléciós polimorfizmus (I/D, rs 4646994), amely szoros összefüggést mutat a plazma ACE koncentrációjával. Az utóbbi években azonban a variancia klinikai végpontokkal való összevetése nem mutatott összefüggést, így a GENHAT vizsgálatban, hypertóniás betegekben a 6-éves mortalitással nem volt összefüggésben a polimorfizmus és perindopril kezelés mellett a PROGRESS vizsgálatban sem mutatott összefüggést a 4-éves cardiovascularis végpontokkal (23). A Perindopril Genetic Association vizsgálat (PERGENE) adatai hozhatnak áttörő eredményt a személyre szabott ACE gátló kezelésben (24). A vizsgálat első eredményei azt mutatják, hogy az angiotenzinogén AGTR1 gén két polimorfizmusa (rs275651 és rs5182) és a bradikinin-I típusú receptor egyik polimorfizmusa (rs12050217) jelente esetében 4,2 éves után követésnél perindoprilkezelés mel-

lett jelentősen csökkent a cardiovascularis események előfordulása (6,3–10,4% csökkenés).

Orális antikoaguláns kezelés

A warfarin metabolizmusában elsődleges szerepet játszó CYP2C9 génjének varianciái befolyásolják a gyógyszer effektív dózisát. A *2 allélt (rs1799853) hordozók esetében a teljes populációhoz képest 20%-kal kevesebb warfarin adása szükséges a hatékony antikoaguláns kezelés eléréséhez. Metaanalízis vizsgálatok (7907 beteg) azt mutatták, hogy a *2 és a *3 allél (rs1057910) homozigóták esetében a populációhoz képest 36 és 78,1%-kal csökken a warfarin dózisa az effektív kezelés során (25). Ugyancsak összefüggést mutat az antikoaguláns kezelés hatékonyságával a K-vitamin epoxid-reduktáz komplex 1-es alegység (VKORC1) gén több varianciája (26). Elmondható, hogy a hazánkban leggyakrabban használatos acenocoumarolra mindkét gén varianciái hatással vannak. Genotípus hatásai a phenprocoumarolon lényegesen gyengébben érvényesülnek. Újabbban, az Egyesült Államokban az FDA (US Food and Drug Administration) warfarin kezelés mellett ajánlja a genotipizálás elvégzését és annak figyelembe vételét a kezelés megkezdésekor.

Összefoglalás

Az egyéni cardiovascularis rizikóbecslése jelenleg leginkább a klasszikus rizikófaktorok alapján történik, habár az elmúlt években több új biomarker szerepe igazolódott. Azon genetikai varianciák, amelyek önmagukban nem okoznak betegséget, azonban fokozzák az egyén cardiovascularis kockázatát, egyre fontosabb szerepet kapnak az egyénre szabott rizikóbecslésben. Ennek eredményeként ma már léteznek olyan vizsgálati protokollok, amelyekkel a klasszikus rizikóbecslés mellett pontosítható az egyéni rizikóbecslés. A genetikai varianciák befolyásolhatják a gyógyszeres kezelés hatékonyságát és esetleges mellékhatásainak kialakulását is. Mindezen nem kívánatos hatások természetesen a kezelés során szoros követés mellett részben kivédhetőek ugyan, azonban a genetikai diagnosztika lehetőséget teremt arra, hogy ne az egyén kárán, hanem a bajt megelőzve, előrelátó módon alakítsuk ki a személyre szabott kezelést. A személyre szabott medicina tehát a guideline-ok pontosítására szolgál.

Irodalom

- Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334:1717-1725.
- Ozaki K, et al: Functional variation in LGALS2 confers risk of myocardial infarction and regulates lymphotoxin-alpha secretion in vitro. *Nature* 2004; 429:72-75.
- Ozaki K, et al: SNPs in BRAP associated with risk of myocardial infarction in Asian populations. *Nat. Genet.* 2009; 41:329-333.
- The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14.000 cases of seven common diseases and 3.000 shared controls. *Nature* 2007; 447:661-678.
- Helgadottir A, et al: A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science* 2007; 316:1491-1493.
- Saxena R, et al: Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science* 2007; 316:1331-1336.
- Kathiresan S, et al: Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. *Nat. Genet.* 2009; 41:334-341.
- Gubdjarsson DF, et al: Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature* 2007; 448:353-357.

9. Bilguvar K, et al: Susceptibility loci for intracranial aneurysm in European and Japanese populations. *Nat. Genet.* 2008; 40:1472-1477.
10. Ikram MA, et al: Genome-wide association studies for stroke. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360:1718-1728.
11. Regieli JJ et al. CEPT genotype predicts increased mortality in statin-treated men with proven cardiovascular disease: an adverse pharmacogenetic interaction. *Eur. Heart J.* 2008; 29:2792-2799.
12. Iakoubova OA, et al: KIF6 Trp719Arg polymorphism and the effect of statin therapy in elderly patients: results from the PROSPER study. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2010; 17, 455-461.
13. Link E, et al: SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy - a genomewide study. *N. Eng. J. Med.* 2008; 359:789-799.
14. Halushka MK, et al: Genetic variation in cyclooxygenase 1: effects on response to aspirin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 73:122-130.
15. Su G, et al: Association of the platelet membrane glycoprotein I a C807T gene polymorphism with aspirin resistance. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* 2007; 27:664-667.
16. Hulot JS, et al: Cytochrome P 450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006; 108:2244-2247.
17. Mega JL, et al: Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010; 376:1312-1319.
18. Bengtsson K, et al: Polymorphisms in the beta1-adrenergic receptor gene and hypertension *Circulation* 2001; 104,187-190
19. Hassan M, et al: Association of beta1-adrenergic receptor genetic polymorphism with mental stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med.* 2008; 168(7):763-70.
20. Leineweber K, et al. In patients chronically treated with metoprolol, the demand of inotropic catecholamine support after coronary artery bypass grafting is determined by the Arg389Gly-beta 1-adrenoceptor polymorphism. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2007; 375(5):303-9.
21. McNamara DM: Emerging role of pharmacogenomics in heart failure; *Curr Opin Cardiol.* 2008; 23(3):261-8.
22. Heckbert SR: Beta2-adrenergic receptor polymorphisms and risk of incident cardiovascular events in the elderly. *Circulation* 2003; 107(15):2021-4.
23. Harrap SB, et al: The ACE gene I/D polymorphism is associated with the blood pressure and cardiovascular benefits of ACE inhibition. *Hypertension* 2003; 42:297-303
24. Brugs JJ, et al: Genetic determinants of treatment benefit of the angiotensin-converting enzyme-inhibitor perindopril in patients with stable coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2010; 31:1854-1864.
25. Lindh JD, et al. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements - a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 65:365-375.
26. Yang L, et al: Impact of VKORC1 gene polymorphism on interindividual and interethnic warfarin dosage requirement - a systematic review and meta analysis. *Thromb. Res.* 2010; 125, e159-e166.



Semmelweis Kiadó, 1089 Budapest, Nagyvárud tér 4.

www.semmelweiskiado.hu



internet könyvruház
210-4408
info@semmelweiskiado.hu

Szívbetegség és terhesség

Pregnancy and heart disease

(TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0001)

Dr. Bárczi György

Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központ

Kulcsszavak: terhesség, szívbetegség

Keywords: pregnancy, heart disease

ÖSSZEFOGLALÁS Az előadás célja gyakoriság szerint, súlyozva bemutatni a terhesség során potenciálisan előforduló cardiovascularis betegségeket, speciális problémákat, ezek kezelési lehetőségeit. Különös hangsúlyt kap a – terhesség szempontjából – alacsony és magas rizikójú kórállapotok elkülönítése, továbbá az utóbbi években megjelent gyógyszeres és eszközös terápiás alternatívák ismertetése. Az előadás során bemutatásra kerül az Európai Kardiológus Társaság idei kongresszusán megjelenő új ajánlás is.

SUMMARY The aim of the lecture is to present the cardiovascular diseases according to their frequency which may complicate the pregnancy. The treatment options in special cardiac conditions which are characteristic in this period are also discussed. The differences between low and high risk patients are emphasized, and the new pharmacological and non pharmacological approaches are presented as well. The lecture will demonstrate the recent guideline which will be published on the congress of the European Society of Cardiology this year.

Bevezetés

Irodalmi adatok szerint az összes terhesség 0,2–4%-ban fordul elő, hogy a terhességet valamilyen már meglévő, vagy ekkor manifesztálódó cardiovascularis betegség komplikálja (1). A legtöbb cardiovascularis betegséggel élő nő biztonságosan kihordhatja magzatát és megszüülheti gyermekét, de az esetek egy részében a terhesség potenciális életveszélyt hordoz mind az anya, mind a magzata számára. A fejlett országokban, főként a korai rekonstrukciós műtéteknek, a javuló kardiológiai és aneszteziológiai ellátásnak köszönhetően, évről évre nő a veleszületett szívhibával élő nők terhességeinek a száma. A fejlődő országokban továbbra is – kb. 90%-ban – a rheumás vitiumok komplikálják a terhességet. A terhesség alatt bekövetkező hemodinamikai változások, a vértérfogat és a szívfrekvencia növekedése stb. a szív munkáját fokozza. Ez az oka annak, hogy az addig sokszor rejtett szívhibák a terhesség alatt manifesztálódnak. Ugyanakkor a terhesség során, természetes módon is megjelenő tünetek, mind pl. a terhelésre jelentkező fulladás, vagy perifériás oedema – hamis láttszatot keltve – elfedhetik a háttérben húzódó cardiovascularis betegséget (2). Egy kanadai prospektív vizsgálatban 599 terhességet elemezve a kutatók arra jutottak, hogy a megelőző cardialis események (pl. szívelégtelenség, stroke, ritmuszavar), a bal kamrai kiáramlási obstrukció, a csökkent balkamra-funkció (EF <40%), illetve a kezdeti

rossz funkcionális stádium (NYHA > II, vagy cyanosis) az anyánál fellépő szövődmények független prediktorai (3). Különböző szerzők kevés különbséggel hangsúlyozzák és rangsorolják a rizikófaktorokat (1. táblázat). Magas rizikójú terhesség kihordásának segítése csapatmunka kell, hogy legyen.

Hypertonia

Az ipari országokban a terhességi komplikációk leggyakoribb oka a hypertonia. Ugyancsak a hypertonia áll leggyakrabban az anyai és magzati morbiditási és mortalitási statisztikák élén, mint kóroki faktor. A terhességi hypertonia gyógyszeres kezelést igényel 140/90 Hgmm felett. Ilyen esetben a preferálandó gyógyszerek továbbra is: methyldopa, labetalol, kalciumantagonisták és a béta-blokkolók. 170/110 Hgmm felett hospitalizáció szükséges. Hypertoniás krízis állapotokban a fentiek, illetve iv. nitroprussid jön szóba. Limitált adatok azt sugallják, hogy alacsony dózisu aspirin segíthet a praeclampsia kialakulásának megelőzésében (4). A terhesség során megjelenő hypertonia rizikófaktorai: pozitív családi anamnézis, diabetes mellitus, krónikus vesebetegség, a terhes anya életkora (>40 év), korábbi hypertoniával szövődményes terhesség, BMI >30 kg/m². A praeclampsia előrejelzésére az a. uterina Doppler vizsgálata az első és második trimeszterben akkor indokolt, ha egyéb rizikófaktorok is jelen vannak (5).

Felnőttkori congenitalis vitiumok

A congenitalis vitiummal élő nők többsége jól tolerálja a terhességet, de már a terhesség tervezésétől, egészen a postpartum időszakig csapatmunka szükséges, amelyben szükség szerint helyet kell, hogy kapjon a genetikus, nőgyógyász, aneszteziológus, hematológus, neonatológus és a témában jártas kardiológus (6). A terhesség várható lefolyása függ a terhesség előtti funkcionális kapacitástól (NYHA), a betegség természetétől és a megelőző szívműtét – ha volt – eredményétől. Ebben a csoportban a legmagasabb rizikójúak a bármilyen eredetű pulmonalis hypertoniában szenvedők (Eisenmenger-szindróma stb.), akiknél a terhesség alatt befolyásolhatatlan jobbszívfél-elégtelenség alakulhat ki, az anyai mortalitás 30–50%-os (7). Szintén magas rizikójúnak számít a terhesség fixált ki-

1. táblázat

Rizikóstratifikáció terhességben

SIU RISK SCORE (1)	
RIZIKÓFAKTOR	PONTÉRTÉK
Megelőző cardialis esemény (szívelégtelenség, stroke, arrhythmia)	0 vagy 1
NYHA > II (a terhesség előtt)	0 vagy 1
EF < 40%	0 vagy 1
Balszívfél-obstrukció (mitralis billentyű area < 2 cm ² , aortabillentyű-area < 1,5 cm ²)	0 vagy 1

Megjegyzés:

A terhesség alatti cardialis esemény rizikója:

0 pont –	5%
1 pont –	27%
> 1 pont –	75%

MAGAS RIZIKÓJÚ TERHESSÉG (2)	
RIZIKÓFAKTOR	
Pulmonalis hypertonia	Cyanosissal járó szívhibák
DCM, EF < 40%	Mechanikus műbillentyű-implantáció után
Tünetes, obstrukcióval járó kórképek: AS, MS, PS, coarctatio aortae	
Marfan-szindróma (aortagyök > 40 mm)	

TERHESSÉG NEM AJÁNLOTT (3)	
RIZIKÓFAKTOR	
Pulmonalis hypertonia (bármilyen eredetű, a PAP ≥ 50% a nagyvérköri nyomás)	Súlyos MS (átlag gr. > 10 Hgmm, area < 1,0 cm ²)
Súlyos jobb vagy balkamra diszfunkció (LVEF < 40%)	Marfan-szindróma (ascendens > 45 mm)
Súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV)	Cyanosissal járó szívbetegség (O ₂ -sat. < 80%)
Súlyos bal kamrai kiáramlási obstrukció (AS átlag gr. > 50 Hgmm, vagy isthmus stenosis)	

(1) Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al: Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 104:515, 2001

(2) Carole AW: Pregnancy and Heart Disease. In Braunwald's Heart Disease 9th edition. Elsevier p: 1770-1783

(3) Regitz-Zagrosek V, Seeland U, Geibel-Zehender A, Gohlke-Bärwolf C, Kruck I, Schaefer C: Cardiovascular diseases in pregnancy. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(16): 267–73. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0267

áramlási obstrukció, és cyanosissal járó szívbetegség esetén.

Ha a shuntvolumen kicsi, közepes és nincs pulmonalis hypertonia, illetve nincs jelentős billentyűregurgitatio, a terhesség alacsony rizikójú. A fiatalon operált betegek esetén is maradvány defektusokkal kell számolni az esetek 2–50%-ában, ezért ők rendszeres kontrollt igényelnek, legalább minden trimeszterben egyszer (10).

Szerzett billentyűhibák

Legyen bármilyen etiológiájú, súlyos III-IV. fokú mitralis vagy aortabillentyű-regurgitatio esetén billentyűműtét ajánlott még a terhesség előtt. Fennálló súlyos regurgitatio esetén ugyanakkor igaz, hogy a terhesség alatti hemodinamikai változások kiegyenlítik egymás hatását, és romló szívelégtelenség leginkább a terhesség 3. trimeszterében várható. Az ilyenkor ajánlható vazodilatátorok a nitrátok és a nifedipin típusú kalciumantagonisták. Ezzel szemben a billentyűstenosisok esetén a plazmavolumen növekedése, az utóterhelés csökkenése rontják a tüneteket már a 2. trimesztertől (8). Mitralis billentyűszűkülete esetén a korán kezdett béta-blokkoló csökkenti a szívelégtelenség kialakulásának veszélyét, de gyakran szükséges diuretikus terápia is. Súlyos esetben a perkután ballonos valvulotomia eredményességére és relatív biztonságosságára vonatkozóan vannak adatok. Ebben az életkorban az aortabillentyű-stenosis szerencsére ritka. Jó funkcionális stádiumú aortabillentyű-szűkület esetén a terhesség kihordása biztonságos.

Terhesség és cardiomyopathia

Súlyos fokú dilatatív cardiomyopathia esetén a terhesség nem javasolt, pozitív családi anamnézis esetén a leendő anyák szűrése indokolt. Hypertrophias cardiomyopathia esetén a terhesség általában jól tolerált, kivéve a súlyos fokú kiáramlási szűkület eseteit. Béta-blokkoló kezelés javasolt, pitvarfibrilláció esetén a terhes nő antikoagulálása szükséges (10). A peripartum cardiomyopathia definíció szerint a bal kamra systolás diszfunkciójának idiopathias kialakulása a terhesség utolsó hónapja és a terhesség utáni öt hónap alatti periódusban. A betegség kezelésének új lehetőségét nyújthatja a bromocriptin, amellyel pilot vizsgálatokban pozitív eredményeket értek el (9).

Terhesség és kötőszöveti betegségek

A Marfan-szindrómás anya tájékoztatása feltétlenül szükséges a terhesség előtt. 40 mm-es aortagyök felett – előzetes rekonstrukció nélkül – a terhesség nem ajánlott. A terhesség során az anyák szoros monitorozást igényelnek. Marfan-szindrómás anyák szülése 40 mm-es aortagyök felett mindig császármetszéssel történik.

Terhesség és arrhythmiaiák

A terhesség alatt az antiarrhythmias szerek – kivéve a béta-blokkolókat – lehetőség szerint kerülendők. Szükség esetén elektromos cardioversio elvégezhető és – magzati sugárvédelem mellett – radiofrekvenciás ablatio, illetve különféle eszközök implantációja is biztonsággal kivitelezhető.

Terhesség és coronariabetegség

Terhességben – a magzat maximális sugárvédelem mellett – biztonsággal végezhető PCI. Akut coronaria szindróma esetén a klasszikus atheroscleroticus etiológia

1. táblázat

Mechanikus műbillentyűvel élő terhes nők antikoagulálása

MAGASABB RIZIKÓ	ALACSONYABB RIZIKÓ
Első generációs műbillentyű mitralis pozícióban (pl. Starr– Edwards, Bjork Shiley), pitvarfibrilláció, korábbi thrombembóliás esemény antikoagulálás mellett	Bármely műbillentyű aorta pozícióban, ill. második generációs műbillentyű mitralis pozícióban (pl. St. Jude Medical, Medtronic-Hall)
kumarin (INR 2,5–3,5) a 35. hétig, utána iv. UFH (aPTI > 2,5x normál) vagy LMWH (dózis előtti anti-Xa 0,7 E/ml) + ASA 80–100 mg/nap	sc. UFH (aPTI 2,0–3,0x normál) vagy LMWH (dózis előtti anti-Xa 0,6 E/ml) 12 hétig, utána kumarin (INR 2,5–3,0) a 35. hétig, utána sc. UFH (aPTI 2,0–3,0x normál) vagy LMWH (dózis előtti anti-Xa 0,6 E/ml)
VAGY	VAGY
iv. UFH (aPTI 2,5–3,5x normál) vagy LMWH (dózis előtti anti-Xa 0,7 E/ml) 12 hétig, utána kumarin (INR 2,5–3,5) a 35. hétig, utána iv. UFH (aPTI > 2,5x normál) vagy LMWH (dózis előtti anti-Xa 0,7 E/ml) + ASA 80–100 mg/nap	végig sc. UFH (aPTI 2,0–3,0x normál) vagy LMWH (dózis előtti anti-Xa 0,6 E/ml)

Elkayam U, Bitar F Valvular Heart Disease and Pregnancy: Part II: Prosthetic Valves JACC 2005;46:403-410

mellett mindig felmerül spontán coronariadissectio lehetősége is. Jelenlegi ismereteink szerint a clopidogrel nem teratogén és nem fetotoxikus.

Terhesség és endocarditis

Terhesség során jelentkező endocarditis incidenciája 0,006%. A legtöbb antibiotikumra vonatkozóan nincsenek adatok, szükség esetén a penicillinek, makrolidok és cefalosporinok preferáltak (1). A szülés előtti profilaxis nem indikált az ESC legújabb ajánlása szerint.

Terhesség és antikoagulálás

A terhesség alatti tartós antikoagulálás két szempontból okoz problémát. A terhesség maga hiperkoagulábilis állapot, a thrombosis hajlam fokozott. Az orális K-vita-

min-antagonisták a terhesség korai szakaszában (a 6. és 12. hét között) embryopathiát okozhatnak 5%-os gyakorisággal. Ez utóbbi hatásuk dóziszfüggő. Így az első trimeszterben – mechanikus műbillentyű esetén – többféle lehetőség adódik (10).

1. Ha az anya a terápiás INR elérésére napi 5 mg-nál kevesebb warfarint (kb. 2–2,5 mg acenokumarolnak felel meg) igényel, az embryopathia veszélye alacsony.
2. Az első trimeszterben nem frakcionált heparin, ill. LMWH adása a PTI, ill. a Xa-szint monitorozása mellett. Ez a magzat számára biztonságos, de a műbillentyű-thrombosis veszélye nagyobb.

A döntés meghozatalakor, az anya tájékoztatásakor, az egyéb befolyásoló tényezőket is mérlegelni kell (2. táblázat).

Irodalom

1. Regitz-Zagrosek V, Seeland U, Geibel-Zehender A, et al: Cardiovascular diseases in pregnancy. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(16): 267–73. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0267
2. Carole AW: Pregnancy and Heart Disease. In Braunwald's Heart Disease 9th edition. Elsevier p: 1770-1783.
3. Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al: Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 104:515, 2001
4. Manca G. et al: 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2007) 28, 1462–1536
5. Rath W, Fischer T: The diagnosis and treatment of hypertensive disorders of pregnancy: new findings for antenatal and inpatient care. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106:733–38.
6. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot N, et al: ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010) The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) *European Heart Journal* 2010; 31:2915–2957.
7. Avila WS, Grinberg M, Snitcowsky R, et al: Maternal and fetal outcome in pregnant women with Eisenmenger's syndrome. *Eur Heart J* 1995;16:460–464.
8. Hameed A, Karaalp IS, Tummala PP et al. The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome during pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:893–9.
9. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, et al: A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007; 128:589–600.
10. Oakley C, et al: Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2003; 24:761–781.

Cardiovascularis rehabilitáció

Cardiovascular rehabilitation

Veress Gábor, Berényi István

Állami Szívkórház

Kulcsszavak: kardiológiai rehabilitáció, secunder prevenció, edzésprogram

Keywords: cardiac rehabilitation, secondary prevention techniques, exercise training

ÖSSZEFOGLALÁS Egyre több bizonyítékunk van, hogy a kardiológiai rehabilitáció a szívbetegség ellátásának szerves része. Számos klinikai tanulmány igazolta, hogy a kardiológiai rehabilitációban részt vevő betegeknek javul a fizikai terhelhetősége, panaszuk csökken, javul pszichés státuszuk és lipid paramétereik, javul a stressztűrő képességük, jelentős számban abbahagyják a dohányzást. Ezenkívül csökken a mortalitás, a reinfarctusok és revascularizációs intervenciók száma. A közleményben részletesen ismertetjük a komprehenzív kardiológiai rehabilitációban alkalmazott szekunder prevenciók eljárásokat. Ezen technikák segítik a betegeket, hogy jó klinikai státus és javuló életminőség mellett kedvező prognózisa számítsanak.

SUMMARY Cardiac rehabilitation is increasingly recognised as an integral component of the continuum of care for patients with cardiovascular disease. The most substantial evidence-based benefits of cardiac rehabilitation include an improvement in exercise tolerance, improvement in symptoms, and in blood lipid levels, reduction in cigarette smoking, improvement in psychosocial well-being, reduction in stress and reduction in mortality, recurrent acute myocardial infarction, and requirement for myocardial revascularisation procedures. In this paper we detailedly discuss the care components of comprehensive cardiac rehabilitation. Cardiac rehabilitation programmes support patients to achieve good clinical status and improved quality of life and prognosis.

Bevezetés

Habár a cardiovascularis halálozás az elmúlt évtizedekben csökkenő tendenciát mutat, mégis szerte a világon a fejlett országokban a halálozás legfőbb okaként ma is a szív- és érrendszeri betegségek tehetők felelőssé. Ezenkívül a szívbetegséggel kapcsolatos egészségügyi kiadások és rokkantság is jelentős terhet jelent a társadalom számára.

Az elmúlt két évtizedben jelentős eredmény volt a koszorúér-betegségre hajlamosító rizikófaktorok (koleszterinszint, magas vérnyomás, dohányzás) prevalenciájának csökkentése. Emellett a modern kardiológiai eljárások és módszerek (coronaria-revaszkularizáció, PM-ICD-re-szinkronizáció stb.) és a szekunder prevencióban alkalmazott új és hatékony farmakoterápia, életmódi változtatások és mozgáskezelések is jelentősen hozzájárultak a szívbetegséggel kapcsolatos halálozás csökkentéséhez.

Az újabb cardiovascularis történések megelőzése, a megfelelő fizikai aktivitás fenntartása, a független életvi-

tel, a jó életminőség biztosítása nagy kihívást jelent a preventív kardiológia számára. A kardiológiai rehabilitáció az egyik leghatékonyabb módja a cardiovascularis rizikó csökkentésének, illetve a kardiológiai betegek hosszú távú gondozásának (1, 3, 4, 8, 10, 12, 14, 21, 23, 30, 33, 36, 43, 44).

Definíció

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) szerint a kardiológiai rehabilitáció mindazon tevékenység és beavatkozások összessége, amelyek révén a cardiovascularis eseményt elszenvedett betegek – saját tevételes közreműködésükkel – a legjobb egészségi, fizikai, mentális és szociális állapotba kerülhetnek, és ennek révén megőrizhetik, illetve visszanyerhetik az őket megillető társadalmi pozíciójukat és aktív életvitelüket.

A kardiológiai rehabilitáció elemei a rendszeres orvosi ellenőrzés, az akut eseményt követő rizikóstratifikáció, a gyógyszeres szekunder prevenció, a fizikai aktivitás, mozgáskezelés, fizioterápia előírása, a rizikófaktorok módosítása, testsúly rendezése, a dohányzástól való leszoktatás, egyénre szabott diéta, tanácsadás, az egészséges életvitel oktatása, viselkedésterápia és a pszichoszociális intervenció. A rehabilitáció tehát egy aktív folyamat, amelynek előnyösen kell befolyásolnia a szívbetegség hátterében álló betegségeket is, és a betegnek is részt kell vállalnia saját egészségéért, jólétéért és életminőségéért folytatott tevékenységben.

Ezek a célok általában kardiológus irányításával számos, különböző szakterületen működő egészségügyi szakember közreműködésével nyújtott szolgáltatások segítségével valósíthatók meg.

A kardiológiai rehabilitáció létjogosultságát igazoló tudományos tények, evidenciák

A multifaktoriális kardiológiai rehabilitáció hatékonyságát az alább felsorolt klinikai eredmények, evidenciák támasztják alá:

- ▶ Számottevően csökkenti az összesített halálozást és a cardiovascularis mortalitást, morbiditást szívmizominfarctus és bypass műtét után (*A evidencia*).
- ▶ Kedvezően befolyásolja lipidanyagcserét (*A evidencia*).
- ▶ Elősegíti a testsúlyfelesleg csökkentését, a normál testsúly megtartását (*B evidencia*).

- ▶ Javítja a betegek életminőségét és pszichoszociális státusát (*B evidencia*).
- ▶ Javítja a fizikai terhelhetőséget és a funkcionális kapacitást (*A evidencia*).
- ▶ Növeli a dohányzást véglegesen abbahagyó betegek számát (*B evidencia*) (46, 47).

A kardiológiai rehabilitáció programja

▶ Diagnosztika, állapotfelmérés, rizikóstratifikáció

Részletes szakorvosi vizsgálat, pszichológiai exploráció alapján a szívbeteg alacsony, közepes és magas kockázati csoportba oszthatók (*1. táblázat*). A kockázat megítéléséhez szükséges a balkamra-funkció, terhelhetőség, kiváltható ischaemia, ritmuszavar hajlam, a revaszkularizáció teljességének és a társbetegségek ismerete. Mindezen tényezők ismeretében állítjuk össze a rehabilitációs kezelés programját, teszünk javaslatot a hosszú távú szekunder prevenció eljárásokra. A beteg meglévő és elvesztett képességeinek, funkcióképességének és fogyatékoságának meghatározására a nemzetközi osztályozást alkalmazzuk.

A rehabilitáció célkitűzéseit elfogadható mértékű egyéni kockázat mellett kell megvalósítani. Ez a betegek megfelelő kezelésével, gondos kiválasztásával, felügyeletével és oktatásával érhető el. Ismert cardiovascularis bete-

gek vizsgálatakor már nem a betegség diagnosztizálása a fő feladat. A rehabilitáció alatt lehetőség van a betegség súlyossági fokának, regressziójának vagy progressziójának, prognózisának és a későbbi morbiditás, mortalitás várható kockázatának a felmérésére és a fogyatékoság és rokkantság mértékének pontos megítélésére is. Ez a rizikóstratifikáció feladata, ami szükséges a hatékony rehabilitációhoz a szekunder vagy tercier megelőzéshez, valamint a terápiás beavatkozások megválasztásához.

A kardiológiai diagnosztikus vizsgálatok lényeges szereppel bírnak a beteg rizikójának meghatározásában, ezáltal a rehabilitációs terv kialakításában, illetve egyes esetekben a kardiológiai rehabilitációs kezelés eredményének meghatározásában. A vizsgálatokkal képet kapunk a cardiovascularis rendszer strukturális és funkcionális károsodásának fokáról (11, 13, 20, 36, 39).

Szívbeteg munkavégző képességét funkcionális kapacitásuk felmérésével határozhatjuk meg. A fizikai munkavégzés során fellépő panaszok, mint a dyspnoe, fáradtság, fájdalom a terhelési intolerancia szubjektív jelei. A fizikai terhelhetőség korlátozottsága a működő szervrendszerek (keringési, légzési, energetikai, biokémiai) diszfunkciójára utal. A funkcionális kapacitás nagyságát, a terhelhetőséget, mindig a leggyengébb láncszem határozza meg.

A terhelési intolerancia jelei nem specifikusak valamely betegségre, hanem számos kórfolyamatnak lehetnek kísérő tünetei (szívbetegségek, tüdőbetegségek, hemato-

1. táblázat

Kardiológiai rehabilitációt igénylők kockázati besorolása (rizikóstratifikáció)

ALACSONY KOCKÁZAT	KÖZEPES FOKÚ KOCKÁZAT	MAGAS KOCKÁZAT
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Nincs jelentős kísérőbetegség ▶ Alacsony praeoperatív rizikó ▶ Teljes mértékű műtéti korrekció ▶ Nem volt perioperatív komplikáció ▶ Szövődménymentes akut kórházi szak, korai gyógyulási folyamat ▶ Keringési elégtelenség, ritmuszavar, ischaemia nincs jelen, megtartott bal kamra funkció ▶ Jó betegcompliance ▶ 65 év alatti életkor ▶ Sem nyugalomban, sem terhelés alatt nem detektálható ischaemiás EKG-eltérés (EKG, Holter) ▶ Gyógyszermentes állapotban az ischaemia (néma vagy szimptomás) jelentkezési küszöbe magas (>6,5 MET vagy >23 ml O₂/kg/min.) és nincs jele súlyos, vagy extenzív ischaemiának ▶ Gyógyszer hatására megszűnnek a tünetek és/vagy 6,5 MET fölé nő az ischaemia küszöbe ▶ Nyugalmi és terheléses EF >40% (radioizotópos vizsgálata) ▶ Nincs komplex arrhythmia ▶ Kedvező pszichoszociális körülmények 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Néhány, nem súlyos társbetegség ▶ Közepes praeoperatív rizikó ▶ Részleges műtéti korrekció ▶ Minimális perioperatív komplikációk ▶ Nem jelentős szövődményekkel társuló akut kórházi szak, korai gyógyulási folyamat ▶ Keringési elégtelenség (NYHA I-II), mérsékelt csökken bal kamra funkció, jól kontrollálható ritmuszavar, mérsékelt fokú reziduális ischaemia van jelen ▶ Kielégítő betegcompliance ▶ 65-75 év közötti életkor ▶ Kis kiterjedésű ischaemia ▶ Magas az ischaemiaküszöb (>6,5 MET vagy >23 ml O₂/kg/min), de prognosztikailag súlyos és nagy kiterjedésű ischaemia jeleivel ▶ Csökkent bal kamra pumpafunkció (EF40% - EF>25%), de a terheléses kapacitás még megtartott (>15 ml O₂/kg/min, vagy >4,5 MET) ▶ Stabil angina pectoris ▶ Repetitív korai kamrai ütések, R a T-n és/vagy rövid kamrai tachycardia ▶ Hypoxaemia ▶ Kedvezőtlen pszichoszociális körülmények 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Halmazódó társbetegségek ▶ Magas praeoperatív rizikó ▶ Jelentős reziduális eltérések ▶ Perioperatív komplikációk ▶ Szövődményes akut kórházi szak, korai gyógyulási folyamat ▶ Keringési elégtelenség (NYHA III-IV), jelentősen csökkent bal kamra funkció, számottevő ritmuszavar, reziduális ischaemia van jelen ▶ Rossz betegcompliance ▶ 75 év feletti életkor ▶ Cardiomegalia (röntgen, CTR >0,5, ill. echokardiográfias kritériumok) ▶ Alacsony küszöbnél jelentkező extenzív ischaemia (6,5 MET vagy < 23 ml O₂/kg/min) ▶ Per os kezelésre nem reagáló angina ▶ Terheléskor a vérnyomás nem emelkedik 10 Hgmm-rel vagy többel ▶ Csökkent balkamra-funkció (EF <40%) és alacsony terheléses kapacitás (<4,5 MET, vagy < 15 ml O₂/kg/min.) ▶ Tartós kamrai tachycardia, rövid kamrai tachycardia, melynek hemodinamikai következményei vannak ▶ Globális légzészavar ▶ Halmazottan kedvezőtlen pszichoszociális körülmények

lógiai kórképek, neuromuscularis elváltozások, metabolikus zavarok, elhízás).

A funkcionális állapot meghatározására különböző szemiobjektív és objektív állapotfelmérést és kardiológiai diagnosztikai módszereket használhatunk (ergometria, spiroergometria, echokardiográfia, izotópos szívvizsgálatok, CT, MRI, invazív kardiológiai vizsgálatok stb.) (22, 29, 34, 35, 37, 40).

▶ Korai mobilizáció

Az akut eseményt (pl. AMI vagy szívűtét) követő korai mobilizáció célja a thromboemboliás szövődmények és a fizikai, valamint a pszichés dekondicionálódás elkerülése. Az akut szakban végzett kis intenzitású, ellenőrzött gyógytornát a beteg fokozatosan bővülő fizikai tevékenységét foglalja magába. A korai mobilizáció megkezdhető, ha a beteg hemodinamikailag stabil, jelentős ritmus- vagy ingerületvezetési zavara nincs, és egyéb kontraindikáció nem áll fenn.

Az akut eseményt (pl. AMI vagy szívűtét) követő korai mobilizáció célja az immobilizáció káros hatásainak kiküszöbölése; vagyis a pulmonalis és thromboemboliás szövődmények megelőzése, a beteg pszichés státusának javítása, valamint a fizikai aktivitás fokozatos növelésével felkészíti a beteget a fizikai terhelésre. A korai mobilizáció megkezdhető, ha a beteg hemodinamikailag stabil, jelentős ritmus- vagy ingerületvezetési zavara nincs, és egyéb kontraindikáció nem áll fenn.

Az akut szakban végzett kis intenzitású, ellenőrzött gyógytorna a beteg fokozatosan bővülő ellenőrzött tevékenységét foglalja magába. Célja, hogy a beteg fokozatosan növekvő intenzitású dinamikus, aktív gyakorlatok alkalmazásával folyamatosan eljusson az állás és járáson keresztül a lépcsőzésig. A mozgásprogramba be kell építeni a létezésterápiát és a hétköznapi mozgásformák gyakorlatait.

A mobilizációs program időtartama: 1-2 hét, gyakorisága: 2-3 alkalommal naponta. A foglalkozások időtartama: AMI után 5-20 perc, a posztoperatív betegnél 10-30 perc legyen.

Ellengedhetetlen a beteg pulzusának és vérnyomásának ellenőrzése (szükség esetén EKG-monitorozása is). A gyógytorna intenzitása a pulzus- és vérnyomásválasz függvénye, amely az első napokban ne haladja meg a 10-15/min pulzusszám-emelkedését és az 5-15 Hgmm-es vérnyomás emelkedést. A pulzusszám és/vagy vérnyomás esése a gyógytorna erősségének csökkentését vagy felfüggesztését vonja maga után.

A mobilizációs fázis készíti elő a korai diagnosztikus terhelést (predischARGE teszt), amit a kórházi kibocsátás előtt kell elvégezni, ha ennek nincs kontraindikációja. A kórházi elbocsátáskor a beteg aktivitásának mértéke érje el a 2-3 MET-et.

▶ Mozgásterápia, fizikai tréning javaslata, kiírása

A kardiológiai rehabilitáció sarokköve a fizikai tréning, hatékony, átfogó rehabilitációs programot nem lehet összeállítani. A mozgásprogramban egyaránt helyet kap a

dinamikus, aerob testmozgás, illetve a rezisztencia tréning (29, 35).

A fizioterápiás módszereket, közülük kiemelve a mozgáskezelést bizonyítottan kedvező hatásai miatt széles körben alkalmazzuk a kardiológiai betegek rehabilitációjában elsősorban a cardiovascularis, pulmonalis és mozgásrendszer funkciójának javítása céljából.

Amíg nem történt terheléses vizsgálat a betegnél, addig a második fázis mozgásprogramja az első fázisra épülő bővülő sétaprogram, illetve olyan aerob mozgásformák, amelyek nem emelik a szívfrekvenciát 20/min-nál jobban. Az első 2 hét feladata az ágynyugalom okozta fizikai inaktivitás megszüntetése.

A terheléses vizsgálat után egyénre szabottan folytatódik a tréningprogram. A tréning intenzitása a VO_{2peak} 50-80%-a. Tekintve, hogy tréning alatt rutinszerűen az oxigénfogyasztást nem mérjük, az intenzitás meghatározásához a szívfrekvenciából kell kiindulnunk, ami az oxigénfogyasztással arányos módon növekszik fizikai terhelés alatt. A tréningpulzusnak a terhelés alatt elért frekvencianövekmény 50-75%-a közé kell esni. Eszerint a tréningpulzus alsó határa = (a terhelés alatti csúcs szívfrekvencia - nyugalmi szívfrekvencia) \times 0,5 + nyugalmi szívfrekvencia. Míg a tréningpulzus felső határa = (a terhelés alatti csúcs szívfrekvencia - nyugalmi szívfrekvencia) \times 0,75 + nyugalmi szívfrekvencia. A tréningpulzusnak megfelelő munka az, amelyik 5-10 perces munkavégzés után az előírt szívfrekvenciát eredményezi. A megfelelő tréningpulzusnak a kellő intenzitás mellett ugyanakkor biztonságosnak és a beteg által jól tolerálhatónak (max. Borg 13-14) kell lennie. A biztonságosságot két tényező garantálhatja. Először is a fenti képletet akkor alkalmazzuk, ha a terhelést fiziológiás végpont határolja (kifáradás vagy nehézlégzés) és sem kóros EKG-változás, sem egyéb körjelző tünet nem jelentkezett. Másodszor akkor jó a tréningpulzus, ha az anaerob küszöb alatti tartományba esik, amit dominálónan egyensúlyi folyamatok jellemeznek.

Ha terheléses vizsgálat során szívizom ischaemiára utaló EKG változás, 3-4 tagú vagy hosszabb kamrai tachycardia vagy olyan ritmuszavar jelentkezik, amit a beteg panaszként él meg, illetve a systolés vérnyomás ≥ 20 Hgmm esése következik be, akkor a tréningpulzus megadásánál másként kell eljárunk. Vagy a fenti képletet használjuk, de a terhelés alatti csúcs szívfrekvencia helyébe az abnormalis válasz kezdetekor mért szívfrekvenciát helyezzük (módosított Karvonen-formula), vagy a terhelés alatti csúcs szívfrekvenciára 50-60%-át javasoljuk tréningpulzusnak de legalább 10/min-nel kevesebbet, mint az abnormalis reakció kezdetén mért érték.

A tréning munkavégzését kifejezhetjük wattban (ergométeren), lejtő meredekségben és sebességben (járószalagon), illetve más mozgásformáknál MET-ben. Ha a beteg bizonytalan az intenzitásban, nagyon hasznos a szívfrekvencia folyamatos mérése. Ugyancsak fontos regisztrálni a pulzusszámot ha a betegnél provokálható szívizom vérellátási zavar vagy ritmuszavar hajlam van jelen. Ha a mozgásprogram kialakult és a beteg állapota stabil akkor először az egyes ülések időtartamát, majd gyakoriságát, végül intenzitását célszerű emelni.

Az arrhythmias, pacemakerrel és ICD-vel élő betegek mozgáskezelésének kiírása során az ergometriás vizsgálatok végzésénél hangsúlyozott speciális szempontokra kell figyelemmel lennünk. Rutinszerűen javasolt mozgásterápia során az EKG-monitorozás azoknál a betegeknél, akiknél komplex nyugalmi vagy terhelésre jelentkező arrhythmia, tünetet okozó arrhythmia vagy balkamra-diszfunkció áll fenn.

Krónikus szívelégtelenségben a tréning ajánlásakor ismernünk kell a betegség részletes patológiáját, az egyén fizikai terhelhetőségét, aminek a cardiopulmonalis terheléses teszt eredményén kell alapulnia.

► **Mozgásterápia sajátosságai egyes kórképekben, állapotokban**

Az edzés ellenjavallatai. A fizikai tréningben számos potenciális veszély van: a megnövekedett catecholaminszint terhelés alatt ischaemiát provokálhat az infarctus széli zónájában. A súlyos arrhythmia és hirtelen halál kockázata többszörösére emelkedik terhelés alatt, főleg a súlyos balkamrai diszfunkciós betegekben, vagy jelentős EKG-abnormalitások esetén (20).

Abszolút ellenjavallat. Instabil angina pectoris, aorta dissectio, myocarditis, pericarditis, aortastenosis (50 Hgmm-nél nagyobb systolés átlagos grádiens), 120 Hgmm-nél nagyobb diastolés nyomás, 200 Hgmm-nél nagyobb systolés nyomás, ortostasis, hypotonia, malignus ritmuszavar, II-III. fokú AV-blokk, akut keringési elégtelenség, tüdő- vagy szisztémás embolia, akut rendszerbetegség, magas láz.

Műtétet követően az operált sternum elhúzódo csontosodása, jelentős sebfertőzés, non-A non-B anictericus hepatitis, magas GOT, gastrointestinalis vérzés, stressulcus, fenyegető szívtamponád, neurológiai károsodás, globális légzési elégtelenség.

Relatív ellenjavallat. Nyugalmi ST-depresszió nagyobb mint 3 mm, aneurysma, diastolés vérnyomás 110–120 Hgmm, a systolés vérnyomás 180–220 Hgmm között, terhelésre kóros tensioválasz, 120/min frekvenciát meghaladó sinus tachycardia, rossz nyugalmi balkamra-funkció (EF <40%) csökkent terhelési kapacitással, thrombophlebitis, nem beállított diabetes mellitus, elektrolitzavar, anaemia (Htk kisebb 30%-nál). Ezen túlmenően postcardiotomiás szindróma pericardialis folyadékgyülem nélkül, jelentősebb sebváladékozás, perioperatív infarctus, kifejezett posztoperatív anaemia, a nervus phrenicus bénulása és nyugalmi hypoxaemia.

A közepes és nagy rizikójú betegeknél *monitorozás* javasolt a tréning végzése során. Az alább felsorolt esetekben legalább 6-12 tréningfoglalkozás alatt folyamatos EKG-monitorozást és orvosi felügyeletet igényelnek a betegek:

- Súlyosan csökkent bal kamrai EF (30%).
- Nyugalomban jelentkező komplex kamrai arrhythmia (Lown 4, illetve 5 típus).
- Terhelés alatt fokozódó vagy akkor megjelent kamrai arrhythmia mutató beteg.
- Terhelés alatt csökkent systolés vérnyomás.
- Hirtelen szívhalál túlélői.

- Kongesztív szívelégtelenséggel, kardiogén shockkal, súlyos kamrai arrhythmiaival komplikált szívinfarctus utáni beteg.
- Súlyos coronariabetegség és terhelés indukálta jelentős ischaemia jelenléte.
- A saját szívfrekvencia monitorozásra fizikai vagy mentális állapota miatt képtelen betegek.
- Pacemakert, implantált cardioverter defibrillatort viselő beteg.
- Bal Tawara-szár-blokk, WPW-szindróma, LGL-szindróma esetén (8, 37).

► **Fizikai edzésprogram**

A rehabilitációs eljárások fontos eleme szakszerűen végzett mozgásterápia, mely optimális körülmények közt az akut esemény után azonnal elkezdődik, az ezt követően a beteg életvitelének részévé válik. A beteg állapotától függően egyénre szabott mozgásterápiát kell kiírni, mely korai mobilizációból és az akut fázis utáni edzésprogramból áll. Az ellenőrzött edzésprogramokat fekvő, járó szakellátás keretében, illetve betegklubokban szervezik. A mozgáskezelést elektro-, hidro- és balneoterápia jól kiegészíti. A tréning kedvező hatása csak akkor érvényesül, ha rendszeresen és folyamatosan végzik. A rövid ideig végzett tréning funkcionális kedvező hatása megszűnik 3 hetes inaktivitási periódus után.

A fizikai tréning tervezett, strukturált és ismétlődő testmozgást jelent a fizikai erőnlét fenntartása, vagy fejlesztése céljából (22). Javasolt tünetmentes terheléses vizsgálat elvégzése a tréningre alapozott kardiológiai rehabilitációs program megkezdése előtt. A terheléses teszt eredményeinek magába kell foglalnia az alábbiakat: szívfrekvencia és ritmus, ST-szakasz változásai, vérnyomás változása, Borg-skála értékek, klinikai tünetek és terhelhetőség. Ha a terheléses vizsgálat nem kivitelezhető, akkor a funkcionális kapacitást egyéb eszközökkel (pl. járőresztek, specifikus kérdőívek) jellemezhetjük. A beteg rizikóstratifikációjával szerzett adatok alapján határozzuk meg, hogy milyen mértékű felügyeletet és monitorozást igényel a tréning alatt (20, 22).

Az egyénre szabott aerob- és rezisztencia tréninget, az állapotfelmérés és a rizikóstratifikáció eredményei, a társbetegségek (pl. perifériás érbetegség, váz-izomrendszer és tüdő állapota) figyelembevételével, a beteg és a program céljainak ismeretében határozzuk meg. A tréninget a programot vezető vagy kezdeményező orvosnak kell felügyelnie, szükség esetén módosítani és jóváhagyni. A tréning előírásnak tartalmaznia kell az edzés gyakoriságát (GY), intenzitását (I), tartamát (T), módját (M) és a progresszió ütemét (P). Aerob tréningnél javasolt: GY: 3–5 nap/hét; I: a terhelhetőség 50–80%-a; T: 20–60 perc; M: gyaloglás, járőrszalag, kerékpár, evezés, lépcsőjárás, kéz- és lábergóméterek, illetve más módok folyamatos vagy intervallum tréning formájában. Rezisztencia tréningnél javasolt: GY: 2–3 nap/hét; I: 10–15 ism./egység mérsékelt fáradásig; T: 1–3 egység 8-10 különböző alsó- és felső végtagi gyakorlattal, M: gimnasztika, elasztikus szalag, boka- és kézsúlyok, szabad súlyok, bordásfal, erőgépek.

Az edzés tartalmazzon bemelegítést, lazítást és nyújtó gyakorlatokat. A tréning szintjének emelését a klinikai állapot változása határozza meg. A tréning előírást egészítjük ki a fizikai aktivitás növelésére irányuló tanácsadással (29, 35).

► Speciális szempontok a szívűtött betegek rehabilitációjában

A korai posztoperatív szakban (1-7 nap) mellkasi fizioterápia, légzőtorna, vénás torna, mellkas mobilizálás, általános mobilizálás, alacsony intenzitású keringésjavító torna végzése javasolt. Ezt követően (8-14 napig) a bronchialis higiéné folyamatos biztosítása, légzőtorna (a rekeszizom további aktiválása), légző- és egyszerű tornagyakorlatok összekapcsolása, valamint a beteg állapotának megfelelő, egyre nehezedő, izomerőt és cardiovascularis állóképességet javító tornagyakorlatok végzése indokolt.

Mivel a műtött mellkas stabilitása ezekben a hetekben még nem kielégítő, a gyakorlatsor ne tartalmazzon hirtelen lendülettel végzett mellkasmozgásokat és csak óvatosan végeztessünk törzsrotációt és laterálflexiót. A gyógytornász által elvárt feladatok mindenkor a beteg klinikai állapotához és kooperációs készségéhez igazodjanak. A fizioterápia optimális időtartama naponta 1-3 szor 5-15 perc. Gyakoribb szövődmények, amelyek a mozgásterápia módosítását vagy felfüggesztését indokolják: perioperatív infarctus, angina pectoris, keringési és/vagy légzési elégtelenség, malignus ritmuszavar, pericardialis folyadékgyülem, neurológiai szövődmény, instabil sternum.

A korai posztoperatív szak után mozgásterápia tervezését, előírását, kivitelezését és ellenőrzését az állapotfelmérés és a szövődmények figyelembevételével végezzük. Ajánlott elvégezni a 6 perces séta tesztet, mely jó korrelációt mutat a terheléses kapacitással és a NYHA szerinti besorítással. A vizsgálat egyszerű, jól reprodukálható. Ez a rehabilitációs kezelés alatt többször is elvégezhető. A 6 perces séta tesztet befolyásolja a kor, a nem, és a betegség típusa. A betegek általában a 6-8. posztoperatív napon kerülnek intézetbe vagy osztályra. A műtőintézetben végzett korai rehabilitáció során teljesítményük kb. 2 MET-nek felel meg. Állapotfelmérés után a betegeket biztatni kell, hogy műtét után korán kezdjék el a sétát. A lépcsőjárás is az előírt mozgáskezelés rendszeres része. Alapvető a tréning kiírásakor a kontraindikációik figyelembevétele, hogy a komplikációk jelentkezését minimalizáljuk.

A torna lehetőleg naponta 2-szer történjen. Intenzitása: nyugalmi pulzus + 20 vagy 30 ütés/perc. Tartama: 10-30 perc. Aktivitás formája: torna, bicikli, vagy tredmill és gyaloglás. A 7. naptól 3 MET aktivitás javasolt, mely állapottól függően fokozatosan lassan emelhető 4-5 MET-ig.

Fontos a vérnyomás- és a pulzus ellenőrzése terhelés előtt és után. Korán meg kell tanítani a betegeket, hogy ellenőrizni tudják szívfrekvenciájukat a pulzus tapintásával. Különösen figyelni kell a terhelés provokálta hypotoniára és az arrhythmiaik jelentkezésére. Kamrai arrhythmiaik különösen csökkent balmkra-funkció társulásakor a tréning csak EKG monitorozás mellett ajánlott. A speciális felsőtest-erősítő gyakorlatokkal megelőzhető a mellkasi adhé-

ziók, merevség és a mellkas musculatúrájának kontrakatúrája. A terhelés tartamát fokozatosan emelhetjük, de az intenzitása mérsékelt maradjon. A mérsékelt intenzitású terhelés kevesebb problémát okoz és jól tolerálható.

Egyes adatok szerint fiatalabb betegeknel, balmkra-diszfunkció hiányában az intenzív tréning szignifikáns javulást eredményez, és biztonsággal végezhető. A hipertensio vagy a terhelés provokálta tenziókiugrás ritkán jelentkezik a frissen műtött betegeknel. Kamrai arrhythmia jelentkezésekor a terhelés szintjét csökkenteni kell. A terhelés nehézségi fokának szubjektív megítélésére a Borgskálát használjuk és maximum 13-as fokozatig terheljük a betegeket. A fizikai tréning javítja a betegek pszichés állapotát. A naponta többször végzett légzőgyakorlatok a vitálkapacitást javítják, és a thoracotomiás műtethez társuló restrictió és obstructió légzési funkciózavart kedvezően befolyásolják.

A cardiovascularis állóképesség javításához dinamikus aerob terhelés szükséges. A rezisztenciatelhelés ebben a periódusban még nem ajánlott. A szívűtét után a betegek több mint 50%-ában, elsősorban a bypass műtötteknél a posztoperatív 21-28. napon elvégezhető a tünetlimitált terheléses teszt. Ennek alapján a tréning program bővül: napi 30 perces torna, 15 perces kerékpározás, 1600 méter gyaloglás. A terheléses tesztet a funkcionális állapot felmérésére, az esetleges ritmuszavar detektálására, az otthoni tevékenység meghatározására, illetve a gyógyszeres terápia beállítása miatt lehetőleg minden betegnél el kell végezni az intézetből történő távozás előtt. A terheléses teszt természetesen kontraindikációk fennállása esetén nem végezhető el (9, 41, 42).

► ACBG műtött betegek

A műtött coronaria-betegek nagy része, - akiknek a közeli anamnézisében nincs infarctus-, általában jobban tolerálják a terhelést, mint az akut myocardialis infarctust elszenvedett betegek, ezért mozgásprogramjuk tartalma és intenzitása progresszívebb lehet, mint a szívinfarctus után. Az ACBG műtét után a konvaleszcens szakban is figyelembe kell venni a thoracotomia és a vénaeltávolítás következményeit és az ebből származó, esetleges fájdalmakat (42).

► Vítiumos betegek

Billentyűűtött betegek mozgásterápiája lehetséges szerint külön csoportban történjen. Számukra javasolható mozgásformák a könnyű gimnasztika sok lazító- és légzőgyakorlattal, élénk járás, kerékpár-ergométeres gyakorlás (tünet limitált terheléses vizsgálaton elért maximális pulzus 60-75%-ával).

Cél a mozgásformák gazdaságosabbá tétele, a perifériás ellenállás csökkentése, az izomanyagcsere javítása. Az aortabillentyű-betegség miatt operáltak általában jobban terhelhetők, mint a mitrális vítiumosok. A szívbillentyű betegek esetében gyakori szövődmény a pitvarfibrilláció, melynek krónikus, normál kamrafrekvenciájú formája a mozgásterápiát nem kontraindikálja, de fokozott figyelmet kíván a gyógytornásztól.

▶ **PTCA és coronariastent beültetés utáni betegek**

A beavatkozás eredményességétől függő kockázati besorolás alapján kezdhető meg a betegek mozgáskezelése. PCI-kezelésben részesült betegek mozgáskezelésének alapelvei megegyeznek az AMI és ACBG esetében leírtakkal. Ezeknél a betegeknél nem kell számolni a thoracotomia és a vénaeltávolítás által okozott panaszokkal, azok esetleges szövödményeivel. Hamarabb (2-4 hét után) bevonhatók az ambuláns rehabilitációba is.

PTCA és stentbeültetés után különösen jól terhelhetők azok a betegek, akiknek a beavatkozást megelőzően myocardialis infarctusuk nem volt. Ilyen esetben a mozgásterápia hamarabb kezdhető el, gyorsabb ütemben folytatható, s általában magasabb terhelési szint érhető el (5).

▶ **Pacemakert és ICD-t viselő betegek**

Mozgásterápia alkalmazásakor rutinszerűen javasolt a diagnosztikus terhelés és az EKG monitorozás azon betegeknél, akiknél nyugalmi vagy terhelésre jelentkező tünetet okozó arrhythmia vagy bal kamra diszfunkció áll fenn. Pacemaker vagy ICD-t viselő betegnél ismerni kell a pacemaker típusát és annak programozott funkcióit, a beállított alsó és felső frekvenciahatárokat, a terheléshez igazodó frekvenciaadaptációt, automatikus üzemmódváltást.

ICD-t viselő betegnél különösen fontos a tachycardia detekciós küszöb ismerete a felesleges elektromos terápiás beavatkozások elkerülésére. A tréning időtartamát és gyakoriságát elsősorban a beteg klinikai és funkcionális státusza határozza meg, de jó tájékozódást ad a cardiopulmonalis terheléses teszt is. Tapasztalatok szerint a csúcsgénfogyasztás (VO₂) vagy az elért maximális szívfrekvencia 40–60%-ának megfelelő intenzitás alkalmazható sikeresen a szoros klinikai obszerváció mellett.

▶ **Pszichoszociális intervenció**

Az akut koszorúsér történés jelentős hatást gyakorol a beteg pszichés állapotára. A pszichés problémák döntő része a betegség okozta krízissel függ össze. Ez elsősorban alkalmazkodási zavarnak tekinthető, mely pszichés támogatással vagy spontán is oldódik. A betegek egy jelentős százalékában (20%) klinikailag jelentős, és kezelendő pszichés zavar alakul ki. Ezek közül a depressziós epizód felismerésének és kezelésének van a legnagyobb jelentősége.

Az anamnézisbe illesztett, a pszichés zavar kulcstünetre fókuszáló kérdések, illetve szűrő-tesztként is alkalmazható rövid kérdőívek pl. a Kórházi Depresszió és Szorongás Skála és standardizált diagnosztikus kérdőívek segítségével lehet meghatározni a Pszichoszociális distress mértékét (mely magába foglalja a depresszió, szorongás, ellenséges viselkedés klinikailag jelentős szintjének kimutatását, a szociális izoláció, családi helyzet, szexuális diszfunkció okozta distresszt és az esetleges élvezeti szerek abúzusát).

Egyéni és/vagy kiscsoportos oktatás és tanácsadás keretében segítjük a szívbeteg stresszel való megküzdését és az egészségesebb életmód kialakítását. Ha lehetséges,

ebbe vonjuk be a családtagokat és a beteg környezetének más tagjait is (24).

▶ **Étkezési tanácsadás és testsúlykontroll**

Az egészségtelen táplálkozás (az energiafelhasználáshoz képest túlzott energia-bevitel, zöldség és gyümölcsfogyasztás visszaszorítása, fokozott zsír- és gyorsan felszívódó szénhidrátbevitel) a koszorúsér-betegség kialakulásában lényeges szerepet játszik. A kardiológiai rehabilitációs programba bekapcsolódó betegnél el kell végezni a táplálkozással kapcsolatos felmérést, illetve intervenciót, melynek integrálását a teamben dolgozó dietetikus végzi. Minden betegnek lehetőséget kell kapnia, hogy a klinikai állapota alapján szükséges dietetikai intervenció egyéni vagy csoportos formában megvalósuljon.

Táplálkozási anamnézis felvételével nyerünk információt a beteg napi átlagos kalória- és zsírfelvételéről, össz- és transzzsír valamint sófogyasztásáról. Ítéljük meg az étkezési szokásait, mely magába foglalja a zöldség- és gyümölcsfogyasztást, teljes kiőrlésű gabonafélék és halak fogyasztását, a napi étkezések számát, nassolási szokásokat, alkoholfogyasztást, és az étkezések gyakoriságát. Mérjük a testsúlyt, testmagasságot, csípőkörfogatot, számoljuk a BMI-t. Olyan diétás módosításokat írjunk elő, melyek a telített zsírok és koleszterin fogyasztás célértékeinek megfelelnek. Egyénre szabott tervet kell kialakítani a társbetegségek (diabetes mellitus, magasvérnyomás-betegség, szívelégtelenség, veseelégtelenség stb.) figyelembevételével és kezelésével.

Azoknak a betegeknél, akiknél a BMI > 25 kg/m² és/vagy csípőkörfogot férfiak > 102 cm, nők > 88 cm, tervezzünk egyénre szabott, fokozatos testsúly csökkentést (mely legalább 5%-os, ideális esetben > 10%, 0,5-1 kg/hét ütemű). Úgy tervezzük meg a programot, hogy megfelelő tápanyag és rostbevitel mellett kalóriabevitel csökkenést eredményezzen, egyben növeljük az energia felhasználást a fizikai edzésprogram és fokozott fizikai aktivitást eredményező életmódi változások segítségével (31, 32).

▶ **Dohányzással kapcsolatos tanácsadás**

A dohányzás népegészségügyi jelentősége és a cardiovascularis betegségek kiváltásában játszott szerepe szükségessé teszi, hogy a kardiológiai rehabilitáció egyik súlyponti kérdése legyen. Minden rehabilitációs egységben (orvos, pszichológus, egészségnevelő) törekedni kell szervezett, dohányzásról való le szoktatást elősegítő programok kialakítására. A dohányzásról való lemondást elősegítő program a kardiológiai rehabilitáció költség-hatékony komponense. A programok hosszútávú egyéni tanácsadás vagy csoportos foglalkozás keretében lehet megvalósítani, a gyógyszeres nikotinpótló kezelés mellett.

▶ **Egészséges magatartás oktatása, tanácsadás**

A társbetegségek (diabetes mellitus, hypertonia, zsír anyagcserebetegségek) adekvát kezelése mellett a helyes életmód és viselkedés kialakítására a beteget oktató programokba kell bevonni.

Az oktatásnak a rehabilitációs program korábban említett elemein túl tájékoztatást kell adni a következő témákban is:

- ▶ Az infarctus, érelmeszesedés gyógyulásának menete, prognózis.
- ▶ Mellkasi fájdalom, fenyegető kardialis tünetek, teendők a panaszok fellépése esetén (subl. nitrát használata, segítségkérés).
- ▶ Kardiológiai elsősegély, a reanimáció alapjai.
- ▶ Gyógyszeres kezelés.
- ▶ Rizikófaktorok
- ▶ Mozgástanácsadó
- ▶ Munkával kapcsolatos tanácsok
- ▶ Szabadidő eltöltésével kapcsolatos tanácsok
- ▶ Szexuális tanácsadás

▶ Gyógyszeres kezelés

A cardiovascularis betegek másodlagos prevenciója esetén különös hangsúlyt kell fektetni a nagy vizsgálatokban tesztelt és bizonyítottan mortalitás- és morbiditáscsökkentő kardioprotektív gyógyszerek alkalmazására. Ezek a következők: acetil-szalicilsav (ASS) a thrombocytaaggregáció gátlására, akut coronaria syndromában ASS és clopidogrel együttes adása. Thromboemboliák megelőzésére anticoagulens kezelés ajánlott. Minden fokozott cardiovascularis betegnek javasolt a béta-blokkoló, ACE-gátló (ARB) és a statin-kezelés. A szív- és érrendszeri betegek társbetegségeit, mint a hipertonia, cukorbetegség, zsíryanycsere-zavarok a megfelelő életmódváltoztatás, diéta mellett adekvát módon, gyógyszeresen is kezelni kell (2, 6, 7, 15-19, 25-28, 38, 47).

A kardiológiai rehabilitáció szervezése

A kardiológiai rehabilitáció sokrétű feladat, melynek megvalósításához multidiszciplináris team együttes munkája szükséges. A komplex rehabilitációs folyamat a különböző szakmák szoros együttműködését, azonos rehabilitációs szemléletet és specifikus ismeretanyagot feltételez. A hatékony csoportmunka kialakításához rövid multidiszciplináris problémaorientált kurzusok szervezése javasolt.

▶ A kardiológiai rehabilitáció feltétel- és követelményrendszere

A rehabilitáció eredményesen csak multidiszciplináris csoportmunka formájában végezhető. A leghatékonyabb akkor, ha az acut szaktól kezdődően történik, és megszakítás nélkül folytatódik a beteg élete végéig. Általános alapelv, hogy az acut cardialis eseményt követően (pl. infarctus vagy szívműtét) vegyen részt minden beteg a korai kardiológiai rehabilitációban. Krónikus szívbetegek újbóli rehabilitációs kezelésére állapotváltozásuktól függően kerülhet ismét sor.

Vannak intézeti programok a súlyosabb, mozgásukban korlátozott betegek részére, ill. ambuláns programok a jó általános állapotú, független életvitelű, alacsony rizikójú,

klinikailag stabil betegek számára. A szervezett program lehet egyéni vagy csoportos, egy rehabilitációs központhoz kötött, vagy otthoni aktivitásra épülő is. A bentlakásos és ambuláns programoknak a céljaik azonosak, az előbbieket felépítése összetettebb, hogy biztosítani tudják az intenzívebb, komplexebb ellátást. Az intézeti rehabilitáció előnye, hogy az akut cardialis esemény után rövid idővel már elkezdhető a rehabilitáció, bevonhatók a szövődményes, nagy rizikójú vagy klinikailag instabil betegek, a súlyosabban korlátozott vagy idősebb betegek (akiknek gyakran jelentős társbetegségeik is vannak). Ezek a programok zökkenőmentesen elősegíthetik az átmenetet a kórházi bent fekvés időszakából a klinikailag stabil, önálló életvitelt biztosító otthoni életbe.

▶ A rehabilitációs program mennyiségi előírása

Intézetben (I. fázis)

- ▶ diagnosztika (korai rizikó sztratifikáció),
- ▶ orvosi kezelés (folyamatos),
- ▶ mozgáskezelés (korai mobilizáció naponta),
- ▶ pszichoterápia (naponta),
- ▶ egészségnevelés (naponta),
- ▶ diétás tanácsadás.

Intézetben (II. fázis)

- ▶ diagnosztika (rehabilitációs program elején, közben és végén),
- ▶ orvosi vizsgálat és kezelés (naponta),
- ▶ mozgáskezelés (a korai konvaleszcens szakaszban naponta 1-2 x 15-30 perc, a késői konvaleszcens fázisban hetente 5 x 45-60 perc),
- ▶ pszichoterápia (pszichológiai explorációt követően „A” viselkedéstípus módosítás 3 hét alatt 3 x 1 óra, témacentrikus csoportbeszélgetés 3 x 1 óra, házastársi terápia 1 x 1 óra, autogén tréning naponta 30 perc),
- ▶ egészséges magatartás oktatása (3 hét alatt 1-1 óra minden témakörből).
- ▶ diétás tanácsadás.

Ambuláns formában (II. fázis)

- ▶ lépcsőzetes kardiológiai diagnosztika a program elején és végén,
- ▶ orvosi vizsgálat: a program elején és végén,
- ▶ pszichológiai vizsgálat: a program elején és végén,
- ▶ edzésprogram: heti 3 x 60 perc,
- ▶ mozgástanácsadás: a program elején és végén,
- ▶ témacentrikus csoportbeszélgetés: heti 2 x 60 perc,
- ▶ autogén tréning: heti 3 x 30 perc,
- ▶ házastársi terápia: havi 1 x 60 perc,
- ▶ a pszichoszociális distressz-módosítása (megfelelő indikáció esetén heti 3 x 60 perc),
- ▶ dohányzásról való leszokás (dohányos betegek részére heti 2 x 60 perc),
- ▶ reanimáció oktatás: a betegeknek és a házastársaknak havi 1 x 60 perc,
- ▶ egészséges magatartás oktatása: heti 1 x 60 perc,
- ▶ diétás tanácsadás: a program során 5-10 alkalommal.

▶ **Mit tartalmazzon a kardiológiai rehabilitációs zárójelentés?**

- ▶ Az abszolút, globális vagy multifaktoriális rizikó meghatározása.
- ▶ Rizikó stratifikáció, veszélyeztetettség felmérése: a cardiovascularis betegség súlyosság szerinti besorolása (struktúra és funkciókárosodás), prognózis meghatározása, kockázati csoport besorolás.
- ▶ Társbetegségek, rizikófaktorok módosítása.
- ▶ Rehabilitációs állapot felmérés: funkcionális állapot felmérése, fizikai terhelhetőség terheléses kapacitás meghatározása, a meglévő, megmaradt funkciók és teljesítő képesség pontos megítélése.
- ▶ A globális fogyatékoság meghatározása: a tevékenykedés akadályozottságának és a társadalmi részvétel korlátozottságának megítélése. A külső segítség mértékének meghatározása. A korlátozottságok milyen eszközökkel, támogatásokkal szüntethetők meg.
- ▶ Szellemi igénybevehetőség (szellemi kapacitás) felmérése.
- ▶ Munkavégző képesség objektív meghatározása: szimulált munkateszt, munkahelyi monitorozás,

foglalkozási tanácsadás, foglalkozás energia-igénye, munkavégző-képesség csökkenése.

- ▶ Életminőség meghatározása.
- ▶ Mozgásszervi károsodás és fizioterápiás tennivaló felmérése: tréningelőírás, mozgástanácsadás, mozgásterápia, sport és szabadidős tevékenység ajánlása.
- ▶ Pszichés állapot felmérése: pszichológiai profil meghatározása.
- ▶ Életviteli tanácsadás: szekunder prevenciók eljárások előírása, tanítása.
- ▶ Egyénre szabott javaslat további teendők vonatkozásában: otthoni rehabilitációs terv (39).

▶ **A rehabilitációs tevékenység minőségének ellenőrzéséhez ajánlott szakmai indikátorok**

- ▶ Nem tervezett áthelyezések az összes kezelt beteg közül.
- ▶ A halálozási százalék.
- ▶ A halálesetek auditálása.
- ▶ A felvett betegek funkcionális állapotának rögzítése, a felvétel után 3 napon belül.
- ▶ A tervezett elbocsátásoknál a funkcionális állapot felmérésének gyakorisága.

Irodalom

1. Ades PA. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2001; 345:892-902.
2. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
3. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with STEMI. *JACC* 2004; 44:671-719.
4. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 210-247.
5. Aragam KG, Moscucci M, Smith DE, et al. Trends and disparities in referral to cardiac rehabilitation after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2011; 161:544-551.
6. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-1278.
7. Bauer T, Gitt AJ, Jünger C, et al. Guideline-recommended secondary prevention drug therapy after acute myocardial infarction: predictors and outcomes of nonadherence. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17:576-581.
8. Berényi I, Gara I, Hoffmann A, és mtsai. A kardiológiai rehabilitáció szakmai és szervezeti irányelvei (feltétel- és követelményrendszer). Módszertani levél. Kardiológiai és Rehabilitációs Kollégium. *Orvosi Hetilap* 1997; 138: 2065-2072.
9. Berényi I, Veress G. A Kardiológiai rehabilitáció indikációi. In: Katona F, Siegler J, Orvosi rehabilitáció, Budapest, Medicina Könyvkiadó Rt., 1999; 167-174.
10. Berényi I, Szatmáry Gy, Szász K. és mtsai. Ischaemiás szívbeteg rehabilitációja. Kardiológiai Szakmai Kollégium irányelvei. In: Klinikai Irányelvek Kézikönyve, Kardiológiai Útmutató, Medition Kiadó, 2003/II 90-101.
11. Brown TM, Hernandez AF, Bittner V, et al. Predictors of Cardiac Rehabilitation Referral in Coronary Artery Disease Patients. *JACC* 2009; 54:515-521.
12. B-Wehrens B, McGee H, Zwisler AD, et al. Cardiac rehabilitation in Europe: results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17:410-418.
13. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, et al. Meta-Analysis. Secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005; 143:659-672.
14. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, et al. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 659-672.
15. Csendes É, Veress G, Berényi I. és mtsai. A diéta szerepe a kardiovaszkuláris rehabilitációban. *Orvosképzés* 1998; 3:139-144.
16. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129-139.
17. Ferguson EE, Ades PA. The treatment of dyslipidemia in outpatient cardiac rehabilitation programs. *Card Rehabil Medi Directors NewsL AACVPR* 2006; 1: 1-4.
18. Fitzpatrick P, Fitz-Simon N, Lonergan M, et al. Heartwatch: the effect of a primary care-delivered secondary prevention programme for cardiovascular disease on medication use and risk factor profiles. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 18:129-135.
19. Fletcher B, Berra K, Ades P, et al. Managing abnormal blood lipids: a collaborative approach. *Circulation* 2005; 112:3184-3209.
20. Fletcher GF, Balady GJ, Ezra A, et al. AHA scientific statement: exercise standards for testing and training. *Circulation* 2001; 104:1694-1740.
21. Gianuzzi P, Saner H, Björnstad H, et al. Cardiac rehabilitation as secondary prevention. Position paper of the Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24:1273-1278.

22. Gianuzzi P, Mezzani A, Saner H, et al. Physical activity for primary and secondary prevention. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10:319-327.
23. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 (Supp 2):E1-E40.
24. Hoffmann A, Veress G, Berényi I. és mtsai. Pszichológiai kérdések a szívbetegek rehabilitációjában. *Orvosképzés* 1998; 3: 159-161.
25. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-1435.
26. Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 248-254.
27. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-4321.
28. Osterberg L, Blaschke T. Drug therapy: adherence of medication. *NEJM* 2005; 353: 487-497.
29. Perk J, Veress G. Cardiac rehabilitation applying exercise physiology in clinical practice. *Eur J Appl Physiol* 2000; 83(4-5):457-462.
30. Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev and Rehabil* 2010; 17:1-17.
31. Porier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113:898-918.
32. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2130-2139.
33. Smith SC, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 104: 1577-1579.
34. Szeles É, Berényi I, Veress G és mtsai. A mozgásterápia jelentősége a kardiológiai rehabilitációban. *Orvosképzés* 1998; 3: 145-153.
35. Taylor RS, Brown A, Abraham S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 116: 682-692.
36. Thomas RJ, King M, Lui K, et al. AACVPR/ACCF/AHA 2010 Update: Performance Measures on Cardiac Rehabilitation for Referral to Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Services. *Circulation* 2010; 122:1342-1350.
37. Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, et al. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective. *Circulation* 2007; 115:2358-2368.
38. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-1535.
39. Veress G, Berényi I, Simon A és mtsai: A kardiológiai rehabilitáció klinikai gyakorlata In: Katona F, Siegler J, A rehabilitáció gyakorlata, Budapest, Medicina Könyvkiadó Rt., 2004; 315-375.
40. Veress G. Cardialis rehabilitáció: a terhelésélettan alkalmazása a napi gyakorlatban. *Orvosképzés* 2002; 1: 1-84.
41. Veress G. Útmutató ajánlás fizikai tréning végzésére krónikus szívelégtelenségben. *Cardiol Hung* 2001; 4: 303-312.
42. Veress G. Cardiovascularis és operált betegek rehabilitációja. *Orvosképzés* 2009; S4:201-366.
43. Wenger N, Froelicher E, Smith LK, et al. Clinical practice guideline: Cardiac rehabilitation. US Department of Health and Human Services, Rockville. *AHCPR Pub.* 1995;No. 96-0672.
44. Wenger NK, Froelicher ES, Smith LK, et al. Cardiac Rehabilitation as Secondary prevention. Clinical Practice Guideline. Quick Reference Guide for Clinicians N17. Rockville, MD. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, and National Heart, Lung, and Blood Institute. *AHCPR Pub.* 1995 N. 96-0673.
45. Wenger NK. Current Status of Cardiac Rehabilitation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51:1619-1631.
46. Williams MA, Ades PA, Hamm LF, et al. Clinical evidence for a health benefit from cardiac rehabilitation: An update. *Am Heart J* 2006; 152: 835-841.
47. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-371.

Szívbeteg nem szívsebészeti perioperatív kockázatbecslése és kezelésük speciális szempontjai

(TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0001)

Evaluation and treatment of perioperative cardiovascular complications of patients prior to non-cardiac surgery

Dr. Jambrik Zoltán

Simmelweis Egyetem Kardiológiai Központ

Kulcsszavak: perioperatív cardialis szövődmények, perioperatív szövődmények, kockázatfelmérés, általános sebészeti műtétek
Key-words: evaluation, treatment, cardiac complications, non-cardiac surgery

Bevezetés

A népesség idősödésével mind a kardiológiai betegségek, mind pedig a szükséges, nem szívsebészeti műtétek száma növekszik. Szükségképpen emelkedett azon betegek aránya, akik valamilyen kardiológiai betegséggel (ill. annak gyanújával) kerülnek nem szívsebészeti műtetre. Ezen betegek kivizsgálása, kardiológiai rizikófaktorainak felismerése, illetve kezelése egyre nagyon kihívás a kardiológiai – aneszteziológiai ellátórendszer számára. A betegek nagy száma mellett a meghonosodott helyi szokások különbözősége dominál, mely azonban helyet kell adjon egy egységes szemléletnek. Vezérfonalul az Európai Kardiológiai Társaság (European Society of Cardiology, ESC) ajánlása vehető, mely legutóbb 2009-ben került publikálásra (1). A témában magyar nyelvű összefoglaló a közeljövőben jelenik meg a LAM hasábjain *Zima Endre* és szerzőtársai tollából.

Preoperatív kivizsgálás

Több preoperatív kockázatbecsléssel foglalkozó modell áll rendelkezésünkre (pl. Lee-index, Erasmus modell), melyek általában az ischaemiás szívbetegséget, a sebészeti rizikót, a szívelégtelenséget, a korábbi stroke-ot / TIA-t, az inzulinkezelésre szoruló diabetes mellitust, a veseelégtelenséget és az életkort veszik alapul.

▶ Sebészi kockázat

A sebészi beavatkozások kockázati besorolása az 1. táblázatban látható. Mindenképpen megjegyzendő, hogy

a laparoscopus eljárások nem jelentenek kisebb cardialis stresszhelyzetet, mint a nyitott műtétek.

▶ Funkcionális kapacitás

A funkcionális kapacitás egyszerűen felmérhető: alacsony funkcionális kapacitást (<4 METs) és így magasabb posztoperatív cardialis esemény előfordulási valószínűséget jelent, ha a beteg nem képes két emeletet önállóan megmenni. Azonban ezt több vizsgálatban ellentmondásosan sikerült csupán kimutatni. Inkább az állapítható meg, hogy a jó funkcionális kapacitással a posztoperatív kilátások kitűnőek még fennálló stabil ischaemiás szívbetegség vagy más cardiovascularis rizikófaktor esetén is.

▶ Biomarkerek

Rutin biomarker teszt preoperatív elvégzése nem ajánlott (III C), azonban magas kockázatú betegeknél a NT-proBNP és BNP teszteknek prognosztikai jelentősége lehet (IIa B).

▶ Neminvazív kardiológiai vizsgálatok

Elektrokardiográfia. Több mint 28 ezer preoperatív EKG elemzése után arra a következtetésre jutottak egy vizsgálatban, hogy abnormális EKG esetén magasabb cardiovascularis halálozás várható (1,8% vs. 0,3%), azonban alacsony vagy alacsony-közepes kockázatú műtéteknél ez a különbség jelentősen mérséklődhet. Preoperatív EKG az európai ajánlás szerint olyan betegeknél szükséges, akik közepes-magas kockázatú műtét előtt állnak és rizikófaktoruk van (I B), ill. ugyanezen betegek esetében

1. táblázat

Sebészeti beavatkozások kardiológiai kockázata (30 napon belül bekövetkezendő MI és cardialis halál)

ALACSONY KOCKÁZAT (<1 %)	KÖZEPES KOCKÁZAT (1-5 %)	MAGAS KOCKÁZAT (>5 %)
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Mell ▶ Fogászat ▶ Endokrinológiai ▶ Szemészeti ▶ Gynecológiai ▶ Rekonstrukciós ▶ Kisebb orthopediai pl. térdműtétek ▶ Kisebb urológiai 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Hasi sebészet ▶ Carotis ▶ Perifériás artéria-angioplasztika ▶ Endovascularis aneurysma ▶ Fej-nyak ▶ Neurológiai / nagyobb ortopédiai (csípő, gerinc) ▶ Tüdő / vese / máj Tx ▶ Nagyobb urológiai 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Aorta, ill. nagyér érsebészet ▶ Perifériás érsebészet

alacsony kockázatú műtét előtt (IIa B), valamint elvégezhető közepes-magas műtéti kockázatú műtét esetén rizikófaktorok nélküli betegeknél (IIb B). Akinek nincs rizikófaktor és alacsony kockázatú sebészeti beavatkozás előtt áll, nem kell az ajánlás szerint EKG-t készíteni (III B). A hazai gyakorlatban az EKG elvégzését ennél szélesebb körben kéri műtét előtt, ami nem feltétlenül elítélendő.

Balkamra-funkció megítélése. Magas rizikójú műtét előtt a balkamra-funkció vizsgálatára nyugalmi echokardiográfia végezhető (IIa C), azonban tünetmentes betegnél szűrővizsgálatként alkalmazása nem javasolt alacsony-közepes kockázatú műtétek esetén (III B).

ISZB neminvaszív kivizsgálása. A fizikai terheléses vizsgálatok alkalmasak a funkcionális kapacitás felmérésére, információt szolgáltatnak a szívfrekvencia és a vérnyomás terhelés hatására létrejövő változásairól, illetve a fennálló myocardialis ischaemiáról. Ez utóbbi megítélésére azonban alkalmasabbak a képalkotó terheléses metodikák, melyek ismert ISZB-s anamnézis esetén előnyben részesítendőek (2).

Terheléses vizsgálat szükséges minden betegnél, aki magas kockázatú műtétre mennek és legalább 3 rizikófaktorral rendelkeznek (I C). El lehet végezni 2 rizikófaktor, ill. közepes kockázatú műtét előtti is (IIb B-C), azonban szükségtelen alacsony rizikójú műtétek előtt (III C).

Koszorúér-angiográfia. Koronarográfia elvégzése ritkán indokolt nem szívsebészeti műtét előtti rizikó becslése céljából. Fennálló ISZB (kórtörténetben koszorúér-események, ISZB-re utaló neminvaszív vizsgálatok) esetén a koronarográfia, illetve percutan intervenció indikációi nem szívsebészeti műtét előtt megegyeznek a műtét nélküli betegek esetében ismertekkel.

Egyértelmű, hogy az akut koszorúér szindrómával az aktuális ajánlások szerint el kell végezni a koronarográfiát. El lehet végezni a koszorúér festést magas, illetve közepes sebészeti rizikó esetén stabil cardialis betegeknél (IIb B-C). Alacsony kockázatú műtétnél a koszorúér-angiográfia nem indokolt (III C).

Kockázatsökkentő stratégiák

▶ Gyógyszeres kezelés

Béta-blokkoló kezelés. A perioperatív szakban a katekolamin kiáramlás emeli a szívfrekvenciát és a szívizom kontraktilitását, így következményesen nő a szívizom oxigénigénye. Randomizált vizsgálatok mutatták, hogy a szívfrekvencia-csökkentő gyógyszerek (mint a béta-blokkolók) csökkentik a perioperatív myocardialis ischaemiát (3). A DECREASE vizsgálatban legalább 1 rizikófaktorral és pozitív dobutamin-stressz echokardiográfiával rendelkező betegeknél a bisoprolol preoperatív adása (1 héttel a műtét előtt kezdett) 89%-kal csökkentette a cardialis mortalitást és/vagy myocardialis infarctus kombinált végpont előfordulását és az a tendencia 3 éven keresztül nyomon követhető volt (4). Összesen 7 metanalízisben vizsgálták az eddigi eredményeket, és ötben a béta-blokkoló preoperatív adásának jótékony hatását találták a perioperatív myocardialis ischaemia, a myocardialis infarctus, a cardialis mortalitás tekintetében (5-11). Bár így tekintve némi

diszcrepancia van a béta-blokkoló perioperatív hatását vizsgáló tanulmányokban, az ajánlás szerint béta-blokkoló adandó preoperatív minden ismert ISZB-s betegnél, akiknél pozitív stressz teszt myocardialis ischaemiát mutatott és olyanoknál, akik magas sebészeti kockázatú műtétre várnak (I B). Ugyancsak javasolt béta-blokkoló adása, ill. a gyógyszeres kezelés nem megszakítása a korábban már (ISZB, arrhythmia, magas vérnyomás miatt) béta-blokkolót szedő betegeknél (I C). IIa ajánlás szerint adható közepes műtéti kockázat esetén (B típusú evidencia) és hasonlóan folytatható a krónikus szívelégtelenség miatt korábban szedett béta-blokkoló (C típusú evidencia). Nem javasolt magas dózisu béta-blokkoló kezelés, amennyiben nem lehet pontosan titrálni és alacsony műtéti rizikónál rizikófaktorok nélküli beteg esetén (IIIa-B).

Statinkezelés. Nagy, többcentrumos vizsgálatok igazolták a perioperatív statinok előnyös hatását. A közelmúltban publikált DECREASE III vizsgálatban 37 nappal a műtét előtt kezdett fluvastatin terápia a myocardialis ischaemia, ill. cardialis halálozás és/vagy myocardialis infarctus előfordulását jelentősen csökkentette (12). Így statin adása magas kockázatú műtétek előtt optimálisan 7-30 nappal elkezdendő (I B). Ugyancsak ajánlott a már korábban megkezdett statinkezelés perioperatív folytatása (I C).

Angiotenzin-konvertáz enzim inhibitor (ACEi) kezelés. A korábban ACEi-t szedő, stabil, csökkent balkamra-funkcióval élő betegeknél a gyógyszer perioperatív folytatása javasolt (I C), amennyiben viszont korábban ACEi-t nem szedő, csökkent balkamra-funkciójú beteg kerül magas kockázatú műtétre, az ACEi elkezdése a preoperatív szakban előnyös (I C). Ugyancsak megfontolandó az ACEi adása balkamra-diszfunkció esetén alacsony-közepes műtéti rizikónál (IIa C). Hypertoniás betegeknél az ACEi nem szívsebészeti műtétek esetén átmenetileg kihagyható (IIa C).

Kalciumcsatorna-blokkolók. Különbséget kell tennünk a szívre direkt nem ható dihydropyridinek, ill. a szívfrekvenciát csökkentő verapamil vagy diltiazem között. Tizenegy kisebb randomizált vizsgálatot felölelő metaanalízis szerint [melyben túlnyomórészt diltiazem (7) és verapamil (2) került alkalmazásra] a perioperatív szakban kevesebb szupraventrikuláris tachycardia és myocardialis ischaemia fordult elő (13). Önmagában sem a mortalitás, sem a myocardialis infarctus nem mutatott jelentős csökkenést, kombinált végpontként viszont igen. Egy 1000, akut vagy elektív aortaaneurysma műtéten átesett beteget bemutató vizsgálatban viszont a dihydropyridinek alkalmazása a perioperatív mortalitás növekedésével társult (14). Ezek alapján csupán bizonyított Prinzmetal-angina esetén javasolt a kalciumcsatorna-blokkoló folytatásos alkalmazása (I A), azonban adható még a diltiazem olyan betegeknél, akiknél a szívfrekvencia csökkentése béta-blokkolóval kontraindikált (IIb C). Határozottan tilos viszont rutinszerű alkalmazásuk a perioperatív cardiovascularis komplikációk csökkentésére (III C).

Aspirin. A perioperatív vérzéses kockázattól való félelem miatt az aspirin gyakran kerül kihagyásra műtét előtt. Negyvenegy vizsgálatból végzett metaanalízis ugyan a vérzése rizikó előfordulásának 1,5-szeres növekedését írja

2. táblázat

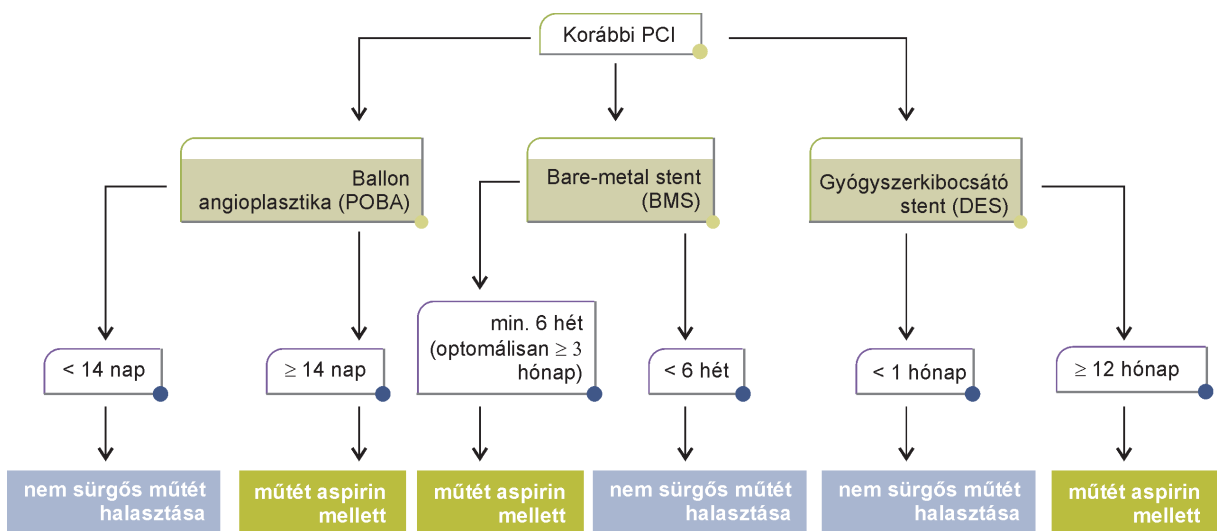
Az orális antikoaguláns kezelés változása sebészeti beavatkozások körül a thromboemboliás és vérzéses rizikónak megfelelően

ALACSONY THROMBOEMBOLIÁS KOCKÁZAT / ALACSONY VÉRZÉSI RIZIKÓ
▶ OAK kezelés folytatása terápiás INR mellett
ALACSONY THROMBOEMBOLIÁS KOCKÁZAT / MAGAS VÉRZÉSES RIZIKÓ
▶ az OAK kezelés leállítása 5 nappal a műtét előtt
▶ sc. LMWH (napi 1x) vagy iv UFH adása 1 nappal az acenocoumarol vagy 2 nappal a warfarin leállítása után (utolsó LMWH dózis 12 órával, utolsó UFH dózis 4 órával a műtét előtt)
▶ LMWH / UFH visszaadása 1-2 nappal (min. 12 órával) a beavatkozás után a korábbi dózisban. OAK visszaadása 1-2 nappal a műtét után a preoperatív dózis + 50 % dózissal 2 napon át
▶ LMWH / UFH az INR terápiás szintre való beállításáig folytatandó
MAGAS THROMBOEMBOLIÁS KOCKÁZAT
▶ OAK kezelés leállítás 5 nappal a műtét előtt
▶ sc. LMWH (napi 2x) vagy iv UFH adása 1 nappal az acenocoumarol vagy 2 nappal a warfarin leállítása után (utolsó LMWH dózis 12 órával, utolsó UFH dózis 4 órával a műtét előtt)
▶ LMWH / UFH visszaadása 1-2 nappal (min. 12 órával) a beavatkozás után a korábbi dózisban. OAK visszaadása 1-2 nappal a műtét után a preoperatív dózis + 50 % dózissal 2 napon át
▶ LMWH / UFH az INR terápiás szintre való beállításáig folytatandó

le aspirinszedés mellett végzett műtételnél, de hangsúlyozandó, hogy a vérzéses súlyossága nem haladta meg az aspirinmentes állapotban végzett műtétnél észlelteket (15). Ellenben az aspirin kihagyása 3-szoros növekedést jelent a major cardiovascularis események előfordulásában ISZB-s vagy cardiovascularis rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél. (16). Teoretikusan azt mondhatjuk, hogy az aspirin csak abban az esetben hagyható el a műtét miatt, ha az egyénre szabott vérzéses kockázat meghaladja a aspirin szedésében rejlő előnyökét. Így a korábban aspirinnel kezelt betegeknél megfontolandó a gyógyszer szedésének a folytatása a perioperatív időszakban (IIa B).

Az aspirin elhagyása abban az esetben lehetséges, ha a felmerül a vérzéses események kezelésének nehézsége a műtét során (IIa B).

Orális antikoaguláns kezelés (OAK). Az effektív orális antikoaguláns kezelés mellett végzett műtétnek vérzése szövődményei gyakoriak, általában súlyosak. Így a perioperatív szakban a jobban dózírozható és monitorizálható frakcionálatlan heparin (UFH) vagy alacsony molekulású heparin (LMWH) adása válik szükségessé. A 2. táblázatban ennek algoritmusát foglaltuk össze az ajánlás alapján.



1. ábra

Korábban végzett percutan intervenciót követő nem sebészeti műtét

4. táblázat

perioperatív kezelési algoritmusok

	MŰTÉT	KARD. STA-TUS	SEBÉ-SZETI KOCKÁZAT	FUNK. KAPACITÁS	RF SZÁM	BK FUNK-CIÓ	EKG	STRESSZ TESZT	BB	ACEI	ASA	STATIN	RE-VASC.
1	sürgős					III C	Ia C	III C	I C	I C	I C	I C	III C
2	elektív	instabil				I C	I C	III C					I C
3	elektív	stabil	alacsony (<1%)		nincs	III B	III B	III B	III B	Ia C	Ib C	IaB	III C
					≥1	III B	Ia B	III C	Ib B *	Ia C	Ib C	Ia B	III C
4				kitűnő v. jó		III B	Ia B	III C	Ib B *	Ia C	Ib C	Ia B	III C
					≥1	III B	I B	III C	Ia B *	I C	Ib C	Ia B	III B
5	elektív		közepes (1-5%)	kp. vagy rossz	nincs	III B	Ib B	Ib C	Ia B *	I C	Ib C	Ia B	III B
					≥1	III B	I B	III C	Ia B *	I C	Ib C	Ia B	III B
6	elektív		magas (>5%)	kp. vagy rossz	≤2	Ia C	I B	Ib B	I B *	I C	Ib C	I B	Ib B
					≥3	Ia C	I B	I C	I B *	I C	Ib C	I B	Ib B

* amennyiben a BB dózisa titrálható. Ellenkező esetben III A.

► Revaszkularizáció

A profilaktikus revaszkularizáció alapvető szerepe a potenciálisan fatális perioperatív myocardialis infarctus kivédése lenne. Stabil ISZB-vel élő betegnél profilaktikus revascularizációra csupán magas kockázatú műtét esetén gondolhatunk (IIb B). Közepes vagy alacsony kockázatú műtétek előtt a profilaktikus revaszkularizációnak stabil betegnél nincs létjogosultsága (III B–C).

Más kérdés, ha a sebészeti műtetre előjegyzett betegnél instabil koszorúérstátus alakul ki, ilyen esetben revaszkularizációs ajánlás irányadó.

A műtét előtt korábban *percutan revaszkularizáció* átesett betegek egyre jelentősebb populációt alkotnak. Főként a kettős thrombocytaaggregáció-gátló kezelés alkalmazása miatt vált kiemelt jelentőségűvé a nem szívbészeti opus időzítése percutan intervenciót követően. Az *I. ábra* mutatja, a PCI-t követően milyen időintervallum után végezhető elektív sebészet beavatkozás.

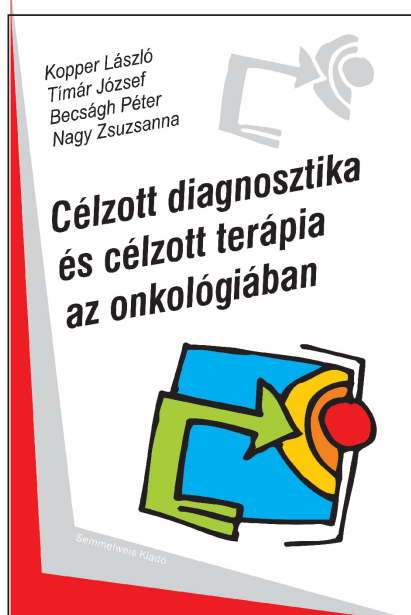
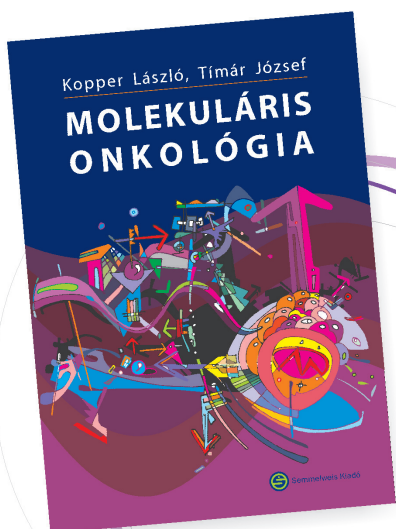
Összefoglalás

A 4. táblázat összefoglalását nyújtja a perioperatív kezelési algoritmusoknak

Irodalom

- Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *European Heart Journal* (2009) 30, 2769–2812
- Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2010 Oct; 31(20):2501-55
- Raby KE, Brull SJ, Timimi F, Akhtar S, Rosenbaum S, Naimi C, Whittemore AD. The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery. *Anesth Analg* 1999; 88:477–482
- Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LL, Blankensteijn JD, Baars HF, Yo TI, Trocino G, Vigna C, Roelandt JR, van Urk H. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. N Engl J Med* 1999; 341: 1789–1794.
- Auerbach AD, Goldman L. b-Blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: scientific review. *JAMA* 2002; 287:1435–1444.
- McGory ML, Maggard MA, Ko CY. A meta-analysis of perioperative beta blockade: what is the actual risk reduction? *Surgery* 2005; 138:171–179.
- Schouten O, Shaw LJ, Boersma E, Bax JJ, Kertai MD, Feringa HH, Biagini E, Kok NF, Urk H, Elhendy A, Poldermans D. A meta-analysis of safety and effectiveness of perioperative beta-blocker use for the prevention of cardiac events in different types of noncardiac surgery. *Coron Artery Dis* 2006; 17:173–179.
- Stevens RD, Burri H, Tramer MR. Pharmacologic myocardial protection in patients undergoing noncardiac surgery: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2003; 97:623–633.
- Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh S, Sahney S, Gluud C, Messerli FH. Perioperative β blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 372:1962–1976.
- Devereaux PJ, Beattie WS, Choi PT, Badner NH, Guyatt GH, Villar JC, Cina CS, Leslie K, Jacka MJ, Montori VM, Bhandari M, Avezum A, Cavalcanti AB, Giles JW, Schricker T, Yang H, Jakobsen CJ, Yusuf S. How strong is the evidence for the use of perioperative beta blockers in non-cardiac surgery? *Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ* 2005; 331:313–321.

11. Wiesbauer F, Schlager O, Domanovits H, Wildner B, Maurer G, Muellner M, Blessberger H, Schillinger M. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2007; 104:27–41.
12. Schouten O, Boersma E, Hoeks S, Benner R, van Urk H, van Sambeek MRHM, Verhagen HJM, Khan NA, Dunkelgrun M, Bax JJ, Poldermans D. Fluvastatin XL use is associated with improved cardiac outcome after major vascular surgery. Results from a randomized placebo controlled trial: DECREASE III. *Eur Heart J* 2008; 29
13. Wijeyesundera DN, Beattie WS. Calcium channel blockers for reducing cardiac morbidity after noncardiac surgery: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2003; 97: 634–641.
14. Kertai MD, Westerhout CM, Varga KS, Acsady G, Gal J. Dihydropyridine calcium-channel blockers and perioperative mortality in aortic aneurysm surgery. *Br J Anaesth* 2008; 101:458–465.
15. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention – cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation – review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005; 257:399–414.
16. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, Testa L, Sheiban I, Sangiorgi G. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27:2667–2674.



www.semmelweiskiado.hu



internet könyvruház
210-4408
info@semmelweiskiado.hu



EKG, Holter-EKG és az intracardialis EKG szerepe a ritmuszavarok értékelésében

The role of ECG, Holter ECG and intracardial ECG in evaluation of arrhythmias

Tenczer József

Fővárosi Önkormányzat Szent Imre Kórház, Belgyógyászati Mátrix, Kardiológiai Profil

Kulcsszavak: EKG, Holter-EKG, intracardialis EKG, kamrai tachycardia

Keywords: ECG, Holter ECG; intracardial ECG, ventricular tachycardia

A szív elektromos tevékenységének megítélésére a 12 elvezetéses nyugalmi EKG-t, a 24 órás Holter- EKG-t, az intracardialis EKG-t, illetve a különböző stimulációs technikákat használjuk (1-3). Lehetséges további eszközök még a, transztelefonikus eseménymonitorozás, a telemetria, illetve az implantált eszközökkel detektált elektromos aktivitás.

Az EKG azáltal, hogy regisztrálja a pitvari, illetve a kamrai elektromos aktivációt, alkalmas arra, hogy felismerjük, osztályozzuk az ingerképzési, illetve az ingerületvezetési zavarokat. Az ingerületvezetési zavarok az esetek egy részében nem okoznak panaszt (pl. első- másodfokú, AV-blokk), és csak az EKG-n kerülnek felismerésre. A tachycardiák jóval gyakrabban okoznak panaszokat és gyakran csak paroxysmalis formában jelentkeznek. A panaszok típusos esetben palpitiók formájában jelentkeznek, de gyakran az alapbetegségtől függően, angina, szívelégtelenség, syncope formájában lépnek fel.

A nyugalmi EKG-n az AV ingerületvezetési zavarok a legtöbb esetben állandóan megtalálhatók, a tachycardiás betegek nem roham alatti EKG-ja gyakran normális. Pitvar-kamrai járulékos köteg jelenléte a nyugalmi EKG supraventricularis tachycardiára, szívinfartus lezajlására utaló EKG-jelek kamrai tachycardia lehetőségére hívhatják fel a figyelmet. A kamrai tachycardiák egy részét okozó hosszú QT jelenléte az EKG-n hosszú QT szindróma felismerését teszi lehetővé. Az AV vezetési zavarok, a beteg sinusomó-szindróma felismerése általában nem okoz gondot. A keskeny QRS-sel járó supraventricularis tachycardiák felismerése ritkábban, a széles QRS-sel járó tachycardiák felismerése nagyon gyakran nem megfelelő a mindennapi gyakorlatban.

Nyugalmi EKG az arhythmia-ra hajlamosító jeleket, illetve a panaszt nem okozó de stabilan fennálló ritmuszavarok felismerését teszi lehetővé, illetve ha akkor készül, amikor az intermittálón jelentkező ritmuszavar éppen fennáll, a ritmuszavarok a pontos diagnózis felállítását segíti.

Paroxysmalisan jelentkező ritmuszavarok felismerésében a 24 órás EKG-felvétel a Holter-EKG készítése segít. Ez a módszer a paroxysmalis tachycardiák felismerése mellett a paroxysmalis ingerületvezetési zavarok diagnosztizálását is segíti. Ha a betegnél intermittálón jelentkező palpitiók, angina, szívelégtelenség, syncope jelentkezik, Holter-EKG elvégzése javasolt. Paroxysmalis pitvarfibrillációk gyakran panaszmentesek. Ezért ismeretlen eredetű emboliák esetén Holter- EKG elvégzése javas-

solt. Pitvarfibrillációk miatt adott antiarrhythmias szerek hatékonyságának megállapításához is javasolt a Holter-EKG elvégzése. Azon betegek esetén, akiknél a ritmuszavar (SVT, KT) fennállását a beteg nem érzi meg egyértelműen, időszakos Holter-EKG elvégzése javasolt a terápia hatékonyságának megítélésére.

Az intracardialis regisztrációs technikák (pitvari, kamrai EKG-k, His-EKG, sinus coronarius EKG-k) különböző ingerlési technikák alkalmazásával együtt segítik a sinusomó betegség, az AV vezetési zavarok, az SVT-k, KT-k, felismerését, illetve az ismeretlen eredetű syncopék diagnosztizálásának felállítását.

EKG-, Holter-EKG-felvétel esetén a tévesen megadott papírsebesség a hibás szívfrekvencia megadását eredményezi. Különösen Holter-EKG értékelésekor a kamrai tachycardia látszatát keltő műtermékek felismerése okozhat nehézségeket a lelet értékelésekor.

A továbbiakban a *leggyakoribb* diagnosztikus tévedést okozó kamrai tachycardiák felismerésének legfontosabb szempontjait, a kamrai tachycardiákra jellemző legfontosabb eltéréseket foglaljuk össze (4-9).

Kamrai tachycardia felismerése

▶ Anamnézis. Panaszok

Az anamnézisben szereplő adatok segíthetnek a széles QRS-tachycardia diagnosztikájában. Az anamnézisben szereplő szívinfartus kamrai tachycardiát valószínűsít.

Ha a tachycardiás időszak már fiatal korban kezdődik, a tachycardia supraventricularis eredete valószínűbb. Rövid ideig tartó kamrai tachycardia palpitiót, megszárdulást okozhat, de teljes panaszmentességgel is járhat. Tartós kamrai tachycardia során palpitiatio, szédülés, angina, bal kamrai elégtelenség, eszméletvesztés léphet fel.

▶ Fizikális vizsgálat során észlelhető eltérések

Pitvar-kamrai disszociációval járó kamrai tachycardia esetén a tachycardia alatt elvégzett fizikális vizsgálat segít a kamrai tachycardia felismerésében. Ilyenkor a szív feletti hallgatódzás alkalmával változó intenzitású I. hang hallható a változó PQ relációk miatt. A vena jugularison, az időnként létrejövő egyidejű pitvari és kamrai aktiválódás miatt nagy, ún. cannon hullámok láthatók.

▶ **EKG-kép**

A roham alatt készített több elvezetéses, folyamatos EKG-felvétel, illetve 12 elvezetéses EKG, valamint a főleg P-hullámok detektálását segítő speciális elvezetések igen lényegesek a széles QRS tachycardiák kamrai eredetének igazolásában. A következő jelenségek, EKG eltérések elemzése szükséges:

- ▶ pitvar-kamrai aktiváció viszonya,
- ▶ a kamrai tachycardia során megfigyelt QRS morfológia,
- ▶ az előző, rohammentes időből származó EKG.

Pitvar-kamrai aktiváció viszonya. Széles QRS tachycardia esetén a pitvar-kamrai disszociáció kimutatása a legbiztosabb jele a tachycardia kamrai eredetének. Teljes pitvar-kamrai disszociáció a kamrai tachycardiák kb. 1/4-ében figyelhető meg. Részleges pitvar-kamrai disszociáció kb. ugyanilyen gyakorisággal fordul elő. Holter-EKG-n, ahol az elvezetések száma korlátozott, az AV disszociáció a leginkább használható jele a kamrai tachycardia kimutatásának (1. ábra).

Pitvar-kamrai disszociáció a magas kamrai frekvenciával járó tachycardiák esetén fordul elő gyakrabban.

Pitvar-kamrai disszociáció kimutatásának legkritikusabb része a P-hullámok felismerése. Az elemzést segíti, ha az elvezetések közül azt az elvezetést választjuk, ahol a

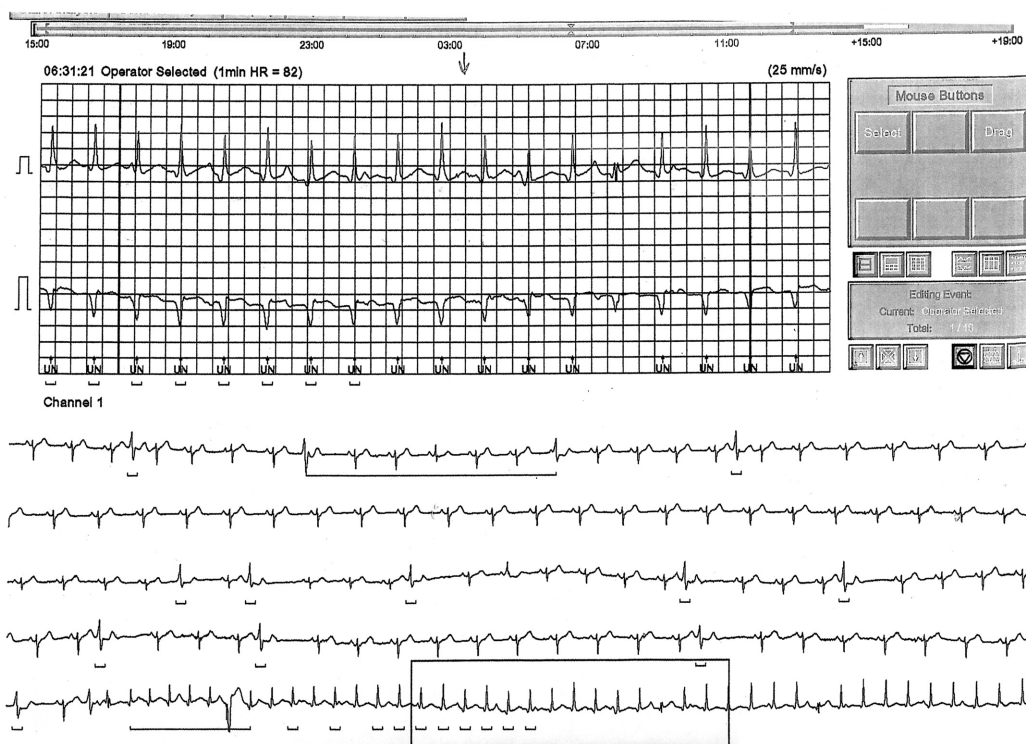
legkisebb a T-hullámok kitérése és a legnagyobb a P-hullámok amplitúdója. Ez utóbbit a beteg egy korábbi sinus ritmusos görbéjén nézhetjük meg. Az ily módon gondosan kiválasztott elvezetésben, illetve elvezetésekben az EKG érzékenységének növelése további segítséget jelenthet.

A részleges pitvar-kamrai disszociáció jellegzetes, de ritkán észlelt EKG eltérései a fúziós ütések és az ún. capture (elfogott) ütések. Mind a fúziós ütéseknek, mind az átvezetett ütések megjelenésének kedvez, ha a kamrai tachycardia frekvenciája alacsony.

1:1-es P/QRS arány esetén carotisnyomás, illetve adeonin adása segíthet a diagnózis felállításában.

A kamrai tachycardia során megfigyelt QRS morfológia. A QRS morfológia használhatóságát a kamrai tachycardiák diagnosztikájában az invazív klinikai elektrofiziológiai vizsgálatok során szerzett tapasztalatok jelentősen megnövelték. Jobbszárblokk-szerű (V1-ben pozitív) QRS morfológiájú, széles QRS tachycardia esetén kamrai tachycardiát valószínűsítene a következők:

- ▶ Pozitív, monofázikus aktiváció a V1-ben, azaz R-hullám a V1-ben.
- ▶ A V1-ben vagy a V2-ben qR, QR, illetve RS komplexus.
- ▶ A V1-ben vagy V2-ben trifázikus QRS esetén az első R-hullám amplitúdója nagyobb, mint a második R-hullámé.



1. ábra

Kamrai tachycardia. Az ábrán Holter-EKG látható, melynek a bekeretezett része az ábra felső részén kinagyított formában látható. Az ábrán megfigyelhető, hogy a kamrai parasystole kamrai tachycardiát indít be. Az AV disszociáció mellett egy fúziós ütest okozó capture ütés is felismerhető.

- ▶ V5-ben, illetve V6-ban az R/S arány kisebb, mint 1, illetve rS hullám, QS, QR látható.

Balszár-blokk-szerű QRS morfológiájú (V1-ben negatív), széles QRS tachycardia esetén kamrai tachycardiát valószínűsítene a következők:

- ▶ Az r-hullám időtartama több mint 30 ms a V1-ben vagy a V2-ben.
- ▶ Az r-hullám kezdetétől az S-hullám csúcsáig terjedő idő 80 ms vagy ennél nagyobb a V1-ben vagy a V2-ben.
- ▶ Az S-hullám leszálló szárán megtöretés látható a V1-ben vagy a V2-ben.
- ▶ A V6-ban q, illetve Q látható.

Balszár-blokk-szerű QRS morfológiájú, széles QRS tachycardia esetén a fenti QRS eltérések szenzitivitása külön-külön nem magas, de a jelek specificitása igen magas. A fenti QRS morfológiai eltérések valamelyike a balszár-blokkos morfológiájú, széles QRS tachycardiák túlnyomó többségében megtalálható, pozitív prediktív értéke igen magas.

A fentiekén kívül kamrai tachycardia mellett szól, ha mellkasi elvezetésekben minden QRS pozitív vagy negatív, illetve ha a mellkasi elvezetésekben nincs RS minta, illetve ha van, ennek időtartama több mint 100 ms. A jelentősen kiszélesedett QRS, illetve az extrém QRS tengelyállás is kamrai tachycardiát valószínűsít.

Vereckei és mtsai az aVR-ben lévő QRS sajátosságai alapján magas szenzitivitással és specificitással rendelkező eltéréseket írtak le, melyek jól használhatók a kamrai tachycardiák felismerésében. Ezek az aVR elvezetésben lévő eltérések következők:

- ▶ R-hullám jelenléte;
- ▶ 40 ms-nál hosszabb r- vagy q-hullám;
- ▶ döntően negatív QRS leszálló szárának megtöretése;
- ▶ a QRS kezdeti és terminális 40 ms részén mért aktivációs sebesség aránya egyenlő vagy kisebb mint 1 (10).

Az előzőekben leírt EKG-jellegzetességek alapján a kamrai eredetű széles QRS tachycardiák az esetek nagy részében felismerhetők. A nem kamrai eredetű széles QRS tachycardiák EKG-jellegzetességeinek ismerete további segítséget jelent a kamrai tachycardiák felismerésében.

Irodalom

1. Myerburg RJ, Kessler KM. *Clinical assessment and management of arrhythmias and conduction disturbances*. In: Hurst IW, et al (eds.). *The Heart*. Mc Graw Hill, New York, 1990, 535-561.
2. Borbola J, Csanádi Z (munkacsoport vezető); Pump Á, Székely Á. *A szív elektrofiziológiai vizsgálat indikációi és a katéteres ablatio. Klinikai irányelvek kézikönyve. Kardiológiai útmutató 2007*. Medition kiadó
3. *Klinikai szívelektrofiziológia és aritmológia*. Szerk.: Fazekas T, Papp Gy, Tenczer J. Budapest, Akadémiai kiadó 1999.
4. Brugada P, Brugada J, Mont L, et al. *A new approach to the differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex*. *Circulation* 1991; 83:1649-1659.
5. Miller JM, Das MK, Aora R, et al. *Differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia*. In: Zipes DP, Jalife J, *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Fourth edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004; 747-757.
6. Barold S. *Bedside diagnosis of wide QRS tachycardia*. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18:2109-2115.
7. Akhtar M, Shenasa M, Jazayeri M, et al. *Wide QRS complex tachycardia. Reappraisal of a common clinical problem*. *Ann Intern Med* 1988; 109:905-912.
8. Wellens HJJ, Brugada P. *Diagnosis of ventricular tachycardia from the 12-lead electrocardiogram*. *Cardiol Clin* 1987; 5:511-525.
9. Griffith MJ, Garratt CJ, Mounsey P, et al. *Ventricular tachycardia as default diagnosis in broad complex tachycardia*. *Lancet* 1994; 343:386-88.
10. Vereckei A, Duray G, Szénási G, et al. *New algorithm using only lead aVR for differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia*, *Heart Rhythm* 2008; 5:89-98.



Servier
Cardiovascular

IDŐBEN LÉPJEN A FÉKRE PROCORALANNAL STABIL ANGINÁS BETEGEINÉL!



A 70/perc feletti nyugalmi
szívfrekvencia jelentősen
növeli a CV kockázatot^{1,2}

Procoralan® 7,5mg

Ivabradin

Elsőbbséget az életnek!

A Procoralan szelektíven és specifikusan csökkenti a szívfrekvenciát³

Procoralan 5 mg filmtabletta 56X (EU/1/05/316/003) Procoralan 7,5 mg filmtabletta 50X (EU/1/05/316/010) ATC-kód: C01EB17. Krónikus, stabil angina pectoris tüneti kezelése koszorúér-betegségben szenvedő felnőtteknél, normális szinuszritmus fennállása esetén. Az ivabradin javallt olyan felnőttek számára, akiknél a béta-blokkolók alkalmazása ellenjavallt vagy nem tolerálják azt; vagy béta-blokkolókkal kombinációban olyan betegeknél, akik optimális béta-blokkoló adaggal nem tünetmentesíthetők, és akiknek a szívfrekvenciája > 60/perc. Ellenjavallatok: A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység 60/perc alatti nyugalmi szívfrekvencia a kezelés előtt. Kardiológus sokk. Akut myocardialis infarctus. Súlyos hipotenzio (<90/50 Hgmm). Súlyos májelégtelenség. Sick sinus szindróma. Sinotriális blokk. NYHA III-IV stádiumú szívelégtelenség. Pacemaker-függőség. Instabil angina pectoris. Harmadfokú AV-blokk. Gyógyszer kölcsönhatások és egyéb interakciók: ellenjavallt: A citokrom P450 3A4-rendszer erős gátlószereivel való kombináció, mint az azol típusú gombaellenes szerek, makrolid antibiotikumok, HIV-proteáz-inhibitorok és nefazodon. Terhesség és szoptatás: Az ivabradin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az állatkísérleti adatok szerint az ivabradin kiválasztódik az anyatejbe. Emiatt az ivabradin adása szoptatás idején ellenjavallt. Nemkívánatos hatások, mellékhatások: Nagyon gyakori (≥ 1/10): Fényfényérzékenységi jelek (feszítések). Gyakori (≥ 1/100; <1/10): Homályos látás. Bradycardia. Elsőfokú AV-blokk. Kamrai extrasystolék. Fejfájás. Szédülés. Túladagolás: A túladagolás súlyos és tartós bradycardia kialakulásához vezethet. Felhasználhatósági időtartam: 3 év. Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást. Kiadhatóság: II. csoport: (J). A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Les Laboratoires Servier. Procoralan 5 mg filmtabletta, Procoralan 7,5 mg filmtabletta: közfinanszírozás alapjául elfogadott ár: 13 918 Ft. Az EU 70% (21) alapján rendeléskor a támogatás összege: 9 743Ft, a térítési díj: 4 175 Ft. A 0% normatív támogatási jogcímen rendelés esetén a térítési díj: 13 918 Ft. Az esetleges árváltozásról kérem, tájékozódjon a www.oep.hu-n. Rövid alkalmazási előírás. Az alkalmazási előírás azonosítója SmPC-PIL II-017; 2010.11.29. A készítmény alkalmazása előtt kérjük, tanulmányozza a teljes alkalmazási előírást!

1. Fox K et al. *Lancet* 2008;372:817-21 2. Böhm et al *Lancet* 2010; 376: 886-894 3. Tavrif JC *Drugs of today* 2008(3): 171-181

11PA2PA - Az anyag lezárásának időpontja: 2011. augusztus 15. Ez az információk anyag orvosok részére készült.



Servier Hungária Kft. 1062 Budapest, Váci út 1-3.
Telefon: (06-1) 238-7799, Fax: (06-1) 238-7966

Naponta 2x1 tablettá

A terheléses vizsgálatok jelentősége az ischaemiás szívbetegek diagnózisának felállításában

Role of stress test in the diagnostics of ischaemic heart disease

Jánosi András

Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórháza és Észak-budai Egyesített Kórháza

Kulcsszava, prk: terheléses EKG, coronariabetegségek diagnosztikájognosztikai tényezők

Keywords: exercise ECG, diagnosis of coronary artery disease, prognostic evaluation

ÖSSZEFOGLALÁS A szerző összefoglalja a terheléses vizsgálatokra vonatkozó legfontosabb ismereteket. Áttekinti a fizikai terhelés hatására kialakuló fiziológiai adaptáció kérdését, tárgyalja a terheléses vizsgálat formáit, a terheléses EKG-vizsgálat indikációit, kontraindikációit, és a vizsgálat értékelésének szempontjait. A terheléses vizsgálat a funkcionális kapacitás meghatározásának objektív módszere és ebben a tekintetben egyetlen vizsgálat sem tudja helyettesíteni. A funkcionális kapacitás fontos prognosztikai tényező mind az egészséges populáció esetén, mind az ischaemiás szívbetegek megítélésénél. A myocardium-ischaemia vizsgálatok a terheléses vizsgálat az elsőként alkalmazandó diagnosztikus módszer, optimális a diagnosztikus teljesítménye, ha a nem, az életkor és a panaszok jellege alapján az ischaemiás szívbetegek „pre-teszt” valószínűsége közepes. A terheléses EKG nem alkalmas a myocardium-ischaemia lokalizációjának meghatározására és számos körülmény befolyásolja a vizsgálat értékelhetőségét. Amennyiben a terheléses EKG vizsgálat nem kivihető, vagy értékelése kétséges terheléses képalkotó vizsgálatok (echokardiográfia, izotópperfúziós vizsgálat, cardio-CT, MR) alkalmazása jön szóba. Újabb lehetőség a képalkotó vizsgálatok kombinált alkalmazása (ún. fúziós vizsgálatok). A terheléses EKG az elmúlt 100 évben bizonyította jelentőségét az ischaemiás szívbetegek megítélésében, a myocardium-ischaemia kimutatására, lokalizálására alkalmas korszerű módszerek birtokában is a mindennapi klinikai gyakorlat része maradt.

SUMMARY The author summarizes the most important data on exercise testing and gives an overview on physiological adaptation during exercise. Exercise testing is an objective method to measure functional capacity, which is an important prognostic factor in the evaluation of the healthy population and in patients with coronary artery disease. Exercise ECG is the first line examination in patients with the suspicion of ischemic heart disease. The test is most reliable in patients when the pre-test probability is around 50% based on age, sex and chest pain characteristics. The exercise ECG is not suitable to define localization of myocardium ischemia, and to define the culprit coronary lesion. Additional testing such as exercise echocardiography, stress scintigraphy, cardio CT and cardio MRI are necessary if the exercise ECG is non-diagnostic or non-applicable. The combination of different imaging methods is a new possibility for diagnostic and prognostic evaluation. In the last hundred years – in spite of technical improvement - exercise ECG has been proved to be a useful method in the diagnosis of coronary artery disease and for prognostic evaluation of asymptomatic and symptomatic patients.

A fizikai tevékenység a szokásos életvitel leggyakrabban előforduló olyan tényezője, amely a keringési rendszer alkalmazkodását teszi szükségessé és ez fiziológiai körülmények között probléma nélkül megvalósul. A keringési rendszer betegségeinek egy része nyugalomban nem okoz panaszt vagy tünetet, de a fizikai terhelés során ezen kóros állapotok felismerhetővé válnak. Ez a körülmény teszi fontossá és nélkülözhetetlenné a terheléses vizsgálatot, amely a cardiovascularis rendszer funkcionális megítélésének módszere.

Élettani változások fizikai terhelés alatt

Dinamikus terhelés során, amelyet a vázizomzat a nagy izomcsoportjainak tevékenysége jellemez (gyaloglás, futás stb.), aktiválódik a szimpatikus idegrendszer: nő a perctérfog, a szívfrekvencia, a systolés vérnyomás, a myocardium kontraktilitása és a vénás visszaáramlás. A diastolés vérnyomás alig változik, inkább csökken. Az arteriovenosus oxigéndifferencia többé-kevésbé állandó (14-17 vol%). Az anaerob terhelési szint alatt az egyes terhelési fokozatok teljesítésekor – két perc alatt – a keringési paraméterek (szívfrekvencia, vérnyomás, verőtérfog) állandó értéket vesznek fel („steady state”). A keringési rendszer fokozott teljesítménye az oxigénfogyasztás és a kilégtett levegő szén-dioxid-koncentrációjának növekedése mellett valósul meg, amelyek párhuzamosan haladnak, mindaddig, amíg a szervezet el nem éri az anaerob terhelési küszöböt. A gázcserre direkt mérése speciális körülmények között indokolt lehet, de a rutin klinikai diagnosztikában ritkán kerül rá sor. Spiroergometria végzésekor mérjük a maximális oxigénfogyasztást (VO_2), a kilégtett levegőben a szén-dioxid mennyiségét (VCO_2), illetve a kettő hányadosát, amelyet *légzési gázcserre hányadosnak* nevezünk („respiratory exchange ratio”), ennek normálértéke 1 alatt van, amennyiben az érték meghaladja az 1-et, akkor az a fizikai teljesítőképesség határát elérő/meghaladó terhelésre utal (anaerob terhelési küszöb). A maximális oxigénfogyasztás (a maximális terhelhetőség) az életkor előrehaladtával csökken, értékét befolyásolja még a nem és az edzettségi állapot. A dinamikus terhelés nagyságának mérésére használt egység a MET (metabolic equivalent term). Egy MET 3,5 ml O_2 /kg/min; ami a nyugalomban, ülő helyzetben, testsúly kilogrammonként elfogyasztott oxigénmennyiséget jelenti. A terhelhetőséget ezen egység alapján állapítjuk meg. Az 1.

1. táblázat

A kerékpár ergometriás terhelés Watt értékeihez tartozó MET-ek és a NYHA funkcionális stádium összefüggése*

WATT	MET	NYHA
25	2	III (3,5-4 MET)
50	4	
75	5	II (5-7 MET)
100	6	
125	7,5	I (≥8 MET)
150	8,5	
175	10	
200	11	

MET= Metabolikus equivalens

NYHA=New York Heart Association által kialakított funkcionális beosztás, a szívelégtelenség súlyosságának megítélésére

*Az oxigénfogyasztás számolásakor 70 kg-os testsúlyt vettünk figyelembe

táblázatban a kerékpár-ergometria során elért teljesítménynek (Watt) megfelelő MET-értékek olvashatók. Ezen egység segítségével az egyén funkcionális stádiuma (NYHA), munkavégző képessége is meghatározható.

A terhelések formái

▶ Statikus terhelés

A kisebb izomcsoportok működtetésével létrehozható terheléses forma A kéz szorítóerején alapuló terhelés

(handgrip) vérnyomás- és szívfrekvencia-emelkedéssel jár. Jellemző erre a terhelési formára, hogy elsősorban a vérnyomás emelkedik, kevésbé a szívfrekvencia.

▶ Dinamikus terhelés

A nagy izomcsoportok működésekor dinamikus terhelést végzünk. Az elektromos fékezésű *kerékpár-ergométeri* kézzel vagy lábbal hajtja a vizsgált egyén. A lábbal hajtott kerékpár-ergometria során a teljesítmény 20–30%-kal meghaladja a kézzel végzett vizsgálatét. A terhelés nagyságát 2 percenként 25 Wattal emeljük (1 Watt = 6 kpm). A dinamikus terhelés másik gyakran végzett módja a *járószőnyegen (treadmill)* végzett vizsgálat, amikor az elektromos meghajtású járószőnyeg sebességét és meredekségét változtatjuk. A járószőnyegen elért teljesítmény, rendszerint nagyobb, mint amit kerékpár-ergometria során találunk: treadmill MET= (0,98 × kerékpár MET) + 1,85. A különböző treadmill protokollok a sebesség, a meredekség, illetve egy-egy terhelési szakasz idejében különböznek egymástól. A dinamikus terhelés nagysága (teljesített MET) alapján a maximális oxigénfogyasztás becsülhető (MET × 3,5). A becsült érték jól közelíti a közvetlen mérés során kapott eredményt. A *6 perces séta teszt* ugyancsak alkalmas a funkcionális kapacitás meghatározására olyan betegek esetén, akiknél a kerékpár- vagy a járószőnyeg-terhelés nem kivihető. A vizsgálat lényege, hogy a beteg saját tempójában sik talajon jár, és azt a távolságot mérjük, amelyet 6 perc alatt képes teljesíteni. A módszer szívelégtelen betegek vizsgálatakor, a funkcionális kapacitás mérésére – főleg tudományos vizsgálatokban – kerül alkalmazásra.

2. táblázat

A terheléses vizsgálat elvégzésének indikációi a koszorúér betegség diagnózisának felállítása céljából

	A JAVALLAT ERŐSSÉGE (CLASS I-IV)***
Az ISZB diagnózisának felállítása olyan egyéneknél, akiknél a betegség fennállásának valószínűsége közepes* és nincs olyan EKG eltérés**, amely a vizsgálat értékelését befolyásolja (a jobb Tawara-szár-blokk és az <1 mm-nél kisebb nyugalmi ST-depresszió nem befolyásolja az értékelést)	I
Vazospasztikus angina pectoris (Prinzmetal angina pectoris)	Ila
Az ISZB diagnózisának felállítása olyan egyéneknél, akiknél a betegség fennállásának valószínűsége magas* és nincs olyan EKG-eltérés, amely a vizsgálat értékelését befolyásolja	IIb
Az ISZB diagnózisának felállítása olyan egyéneknél, akiknél a betegség fennállásának valószínűsége alacsony* és nincs olyan EKG-eltérés, amely a vizsgálat értékelését befolyásolja	
Az ISZB diagnózisának felállítása olyan egyéneknél, akinek nyugalmi EKG-felvételén 1 mm-nél kisebb ST- depresszió van és digoxin kezelésben részesülnek	
Az ISZB diagnózisának felállítása olyan egyéneknél, akiknél az EKG- a balkamra-hypertrophia kritériumai jelen vannak és a nyugalmi EKG-n az ST-depresszió mértéke <1 mm	

* A koszorúér betegség ún. preteszt valószínűsége az életkor, a nem és a panaszok jellege (tiposus angina, atiposus angina stb.) állapítható meg (lásd 3. táblázat is)

** WPW-szindróma pacemaker ritmus, bal Tawara-szár-blokk, 1 mm-t meghaladó ST-depresszió

*** I. osztályú ajánlás: a vizsgálat elvégzése ajánlott, IIa: a vizsgálat elvégzése mérlegelendő, IIb: a vizsgálat elvégzése mérlegelhető

A terheléses EKG alkalmazása az ischaemiás szívbetegség diagnózisának felállításában

Orvostörténeti érdekesség, hogy az első „terheléses” EKG-t *Einthoven* készítette 1908-ban, amikor egy beteg-nél egymást követően két EKG-felvételt készített: az elsőt nyugalomban, a másodikat két emelet megtétele után. A terheléses EKG klinikai alkalmazása először az USA-ban terjedt el, amikor *Master* az általa bevezetett kétlépcsős teszttel a módszert standardizálta. *Paul Wood* 1958-ban írta le az ischaemiás ST-depresszió fogalmát. A vizsgálat jelentőségét és alkalmazhatóságát bizonyítja, hogy 100 év elmúltával is a leggyakrabban elvégzett funkcionális vizsgálat, amely könnyen elvégezhető, olcsó és megfelelően értékelve fontos információkat szolgáltat.

▶ **A terheléses EKG vizsgálat indikációja**

A panaszok terheléssel kapcsolatos összefüggésének vizsgálatához, a fizikai teljesítőképesség objektív leméréséhez, az egyes beavatkozások eredményességének megítéléséhez, a vizsgálat elvégzése elengedhetetlen. Az indikációk alapvetően 3 probléma köré csoportosíthatók:

- ▶ a koszorúér-betegség diagnózisának megerősítése vagy elvetése (2. táblázat).
- ▶ az ismert koszorúér-betegek prognózisának meghatározása (3. táblázat).
- ▶ a funkcionális kapacitás meghatározása (1. táblázat).

A diagnosztikus célból végzendő terheléses EKG-vizsgálat indikációinak felsorolását az 2. táblázat tartalmazza (1). Diagnosztikus szempontból a vizsgálat teljesít-

ménye a közepes „preteszt” valószínűségű betegcsoportban a legjobb. A koszorúér-betegség preteszt valószínűségét az életkor, a nem és a panaszok jellege (típusos angina pectoris, atípusos angina pectoris, extracardialis jellegű mellkasi fájdalom) alapján állapítjuk meg. A preteszt valószínűsége vonatkozó adatokat a 4. táblázatban tüntettük fel.

▶ **A terheléses EKG-vizsgálat ellenjavallatai**

Számos esetben a terheléses vizsgálat elvégzése ellenjavallt. Az abszolút és relatív ellenjavallatokat az 5. táblázat tartalmazza.

▶ **A terheléses vizsgálat kivitelezése**

A terheléses vizsgálat kivitelezésével kapcsolatos részleteket a Kardiológiai Szakmai Kollégium 2007-ben publikált ajánlása tartalmazza (2).

▶ **A terheléses EKG-vizsgálat megszakításának indikációi**

A terheléses vizsgálatot igyekszünk a vizsgált személy által elviselt legnagyobb terhelési szintig folytatni, kivéve ha a vizsgálatnak valamilyen megszakítási indikációja jelentkezik, vagy ha a vizsgált személy a teszt befejezését kéri. A megszakítási indikációkat a 6. táblázat tartalmazza. A vizsgálatot akkor tekintjük értékelhetőnek, ha a beteg az életkorának megfelelő maximális szívfrekvencia 80–85%-át elérte (*szubmaximális terhelés*).

3. táblázat

A terheléses vizsgálat indikációja a koszorúér betegek prognózisának megítélése céljából

BETEGCSOPORT	AZ INDIKÁCIÓ SZINTJE (I-III OSZTÁLYÚ)
Ismert ischaemiás szívbetegség vagy annak gyanúja miatt vizsgált betegek (beleértve azokat is akiknél jobb Tawara-szár-blokk, vagy 1 mm-nél kisebb ST-depresszió van a nyugalmi EKG-felvételen)	I
Ismert ischaemiás szívbetegség vagy annak gyanúja miatt vizsgált betegek, akiknél a klinikai állapotban változás észlelhető	I
Alacsony rizikójú instabil anginás betegek*, akik legalább 12 órája tünetmentesek	I
Közepes rizikójú instabil anginás betegek*, akik legalább 12 órája tünetmentesek	IIa
A prognózis megítélése azon betegeknél, akiknél az következő nyugalmi EKG észlelhető (WPW-szindróma, pacemaker ritmus, 1 mm-t meghaladó ST-depresszió, bal Tawara-szár-blokk, egyéb intraventricularis vezetési zavar, amelynél a QRS szélessége >120 ms)	IIb
Stabil állapotú koszorúér-betegek időszakos ellenőrzése	
Súlyos társbetegségben szenvedő betegek, akiknek az életkilátása rossz, illetve ha a revaszkularizáció lehetősége valamilyen okból csekély	III
Magas rizikójú instabil anginás betegek	

* Alacsony-közepes rizikójú instabil anginás betegek: a betegnél nincs biomarker emelkedés és/vagy EKG változás

- I. osztály = a vizsgálat elvégzése ajánlott
- IIa osztály= a vizsgálat elvégzése mérlegelendő
- IIb osztály= a vizsgálat elvégzése mérlegelhető
- III. osztály= a vizsgálat elvégzése nem javasolt

4. táblázat

A koszorúér-betegség „preteszt valószínűsége” az életkor, a nem és a panaszok jellege alapján

ÉLETKOR	NEM	TÍPUSOS AP*	ATÍPUSOS AP**	EXTRACARD.***	TÜNETMENTES
30-39	Férfi	Közepes	Közepes	Alacsony	Nagyon alacsony
	Nő	Alacsony	Nagyon alacsony	Nagyon alacsony	Nagyon alacsony
40-49	Férfi	Magas	Közepes	Közepes	Alacsony
	Nő	Közepes	Alacsony	Nagyon alacsony	Nagyon alacsony
50-59	Férfi	Magas	Közepes	Közepes	Alacsony
	Nő	Közepes	Közepes	Alacsony	Nagyon alacsony
60-69	Férfi	Magas	Közepes	Közepes	Alacsony
	Nő	Magas	Közepes	Közepes	Alacsony

* AP = angina pectoris Jellemző a panaszra, hogy (1)a fájdalom retrosternalis lokalizációjú, (2)a panaszt terhelés vagy emocionális stressz váltja ki, (3) nyugalomban vagy nitroglycerin hatására a panasz megszűnik.

** Atipusos angina pectoris esetén a panasz 3 jellemzője közül csak kettő van jelen

*** Extracard = extracardialis jellegű mellkasi fájdalom, amikor a jellemző tulajdonságok közül 1 van jelen, vagy egyetlen jellemző tulajdonságról sem számol be a beteg

▶ **A terheléses vizsgálat reprodukálhatósága, gyógyszerek hatása vizsgálat eredményére**

Az egymást követő terheléses vizsgálatoknál az ST-depresszió fellépésének ideje változó, a variabilitás esetenként a 20%-ot is eléri. Számos szívgyógyszer esetén igazolták, hogy befolyásolja a terhelés eredményét. Tekintettel arra, hogy az antianginás gyógyszerek befolyásolják a vizsgálat eredményét, a diagnosztikus célból végzett vizsgálatok előtt ezen gyógyszerek elhagyása javasolt.

▶ **A terheléses vizsgálat kockázata**

A vizsgálat kockázata csekély: egy széles körű felmérés során (3) minden 2500 vizsgálatra esett 1 komolyabb szövődmény (szívinfartus, malignus kamrai ritmuszavar, halál).

▶ **A terheléses vizsgálat értékelése**

A terheléses EKG-vizsgálat során számos keringési és egyéb paraméter követése szükséges, amelyeket a 7. táblázatban foglaltunk össze. A keringési paraméterek (szív-

5. táblázat

A terheléses EKG vizsgálat ellenjavallatai

ABSZOLÚT ELLENJAVALLATOK

- ▶ Akut myocardialis infarctus (betegség első 2 napján)
- ▶ Magas rizikójú instabil angina pectoris esetén*
- ▶ Nem kontrollált ingerképzesi zavarok esetén, amelyek tüneteket okoznak és hamodinamikai következménnyel járnak
- ▶ Tüneteket okozó súlyos (area <1 cm²) aorta stenosis
- ▶ Nem kezelt, panaszokat okozó szívelégtelenség
- ▶ Heveny pulmonalis embolia, tüdőinfarctus
- ▶ Heveny aorta dissectio
- ▶ Heveny szívizom vagy szívburok gyulladás

RELATÍV ELLENJAVALLATOK

- ▶ Ismert főtörzs szűkület
- ▶ Közepes súlyosságú billentyű szűkület
- ▶ Lényeges elektroliteltérések
- ▶ Súlyos hipertonia**
- ▶ Tachy-, ill. bradyarrhythmia
- ▶ Magas fokú A-V block
- ▶ Mentális vagy fizikai deficit, amely a terheléses vizsgálat végrehajtását nem teszi lehetővé

* Progrediáló, vagy EKG eltéréssel kísért mellkasi fájdalom, emelkedett biomarker szint esetén az instabil angina pectorist magas rizikójúnak tekintjük. Ugyancsak magas rizikójú a beteg ha 75 évnél idősebb és a mellkasi fájdalmat hypotonia, újonnan megjelenő szívdőrej vagy galopp ritmus kíséri.

** A systoles vérnyomás >200 Hgmm felett, a diastolés vérnyomás >110 Hgmm

7. táblázat

A terheléses EKG-vizsgálat során figyelemmel kísért változók, amelyek a vizsgálati leletben is leírásra kerülnek

EKG

- ▶ Az ST depresszió nagysága (mm)
- ▶ Az ST eleváció nagysága (mm)
- ▶ Az ST depresszió jellege (horizontális vagy lefelé irányuló)
- ▶ Mely elvezetésekben jelentkezett ST eltérés
- ▶ Az ST eltérés fellépésének ideje
- ▶ Az ST eltérés regressziójának ideje a terhelés befejezése után
- ▶ ST/szívfrekvencia index
- ▶ A terhelés során jelentkező ingerképzesi és/vagy vezetési zavar

HEMODYNAMIKAI ADATOK

- ▶ A terhelés során elért szívfrekvencia
- ▶ A terhelés során mért legmagasabb vérnyomás
- ▶ A terhelés során bekövetkező tenzió esés
- ▶ A terhelés idő
- ▶ A terhelés során észlelhető frekvencia változás

KLINIKAI TÜNETEK

- ▶ Terhelés provokálta angina pectoris
- ▶ A terhelés megszakítását igénylő mellkasi fájdalom
- ▶ A mellkasi fájdalom fellépésének ideje

8. táblázat

A különböző képalkotó vizsgálatok indikációja a diagnózis és a prognózis megítélése szempontjából (ESC revascularization Zask Foce Report, 2010)

	SZÜRÉS TÜNETMENTES EGYÉNEK	TÜNETES EGYÉNEK			PROGNÓZIS	
		PRETESZT VALÓSZÍNŰSÉG			POZITÍV VIZSGÁLAT	NEGATÍV VIZSGÁLAT
		ALACSONY	KÖZEPES	MAGAS		
ANATÓMIAI VISZONYOK						
Invaszív angiográfia	III A	III A	IIb A	I A	I A	I A
MDCT angiográfia	III B	IIb B	Ia B	III B	IIb B	Ia B
MRI-angiográfia	III B	III B	III B	III B	III B	III B
FUNKCIONÁLIS VIZSGÁLATOK						
Stressz echo	III A	III A	I A	III A	I A	I A
Nukleáris vizsgálatok	III A	III A	I A	III A	I A	I A
Stressz MRI	III B	III C	Ia B	III B	Ia B	Ia B
PET perfúzió	III B	III C	Ia B	III B	Ia B	Ia B

I, II, III osztályú ajánlás : I = a vizsgálat elvégzése ajánlott; II = a vizsgálat elvégzése mérlegelendő; III = a vizsgálat elvégzése nem javasolt.
Ia; IIb = lásd 6. táblázatban
A, B, C = az ajánlást alátámasztó evidenciaszintek; A= több randomizált vizsgálat vagy metaanalízis adatai B= egy randomizált vizsgálat vagy több, nagy esetszámú klinikai vizsgálat adatai C=szakértői konszenzuson alapuló ajánlás, amely kisebb klinikai vizsgálatok, retrospektív tanulmányok, ill. regiszterek adatain alapulnak
MDCT= több detektoros leképezéssel végzett komputertomográfias vizsgálat
MRI = magnetikus rezonancia vizsgálat

frekvencia és vérnyomás) mellett kiemelkedő fontosságú a mellkasi panasz és az EKG-változás.

Mellkasi fájdalom. A terheléses vizsgálat során jelentkező mellkasi fájdalom az esetek döntő többségében a myocardium-ischaemia bizonyítéka. Az angina az ischaemiás cascade során a legkésőbb jelentkező tünet, ezért az EKG-n látható ST-depresszió legtöbbször hamarabb jelentkezik, mint a mellkasi fájdalom. Terhelés során észlelhetünk panaszmentes („silent”) ST-depressziót, ill. erős mellkasi fájdalom jelentkezhet EKG-változás nélkül. A közepes vagy annál erősebb mellkasi fájdalom – függetlenül az EKG-tól – megszakitási indikációt jelent.

ST-depresszió. Az ST-szakasz-eltérést a QRS befejeződése után (J pont) 60–80 ms-mal vizsgáljuk, és akkor tekintjük az ST-eltérést (depresszió/eleváció) szignifikánsnak és kórosnak, ha eléri vagy meghaladja az 1 mm-t, valamint ha az ST-depresszió horizontális vagy lefelé irányul. Fontos feltétel, hogy az eltérés legalább 3 egymást követő komplexuson látható legyen, olyan szívciklusok esetén, amelyeknél az izoelektromos vonal stabil. Az izoelektromos szakasznak a PQ-szakaszt tekintjük. Az ST-szakasz eltérést 130/min szívfrekvencia alatt 80 ms-mal, míg ha ennél nagyobb szívfrekvenciát ért el a vizsgált személy akkor 60 ms-mal a J-pont után ítéljük meg. Az esetek egy kisebb részében az ST-eltérés kizárólag a terhelést követően (recovery phase) jelentkezik (4). Gyakran előforduló tévedés, hogy az ST-eltérést mutató EKG-elvezetés alapján, „lokalizálják” a szívizom-ischaemiát, és ennek alapján döntenek valamelyik koszorúéren látható szűkület intervenciójáról (pl. „culprit laesio” meghatározása). Bizonyított tény, hogy a terhelés hatására kialakuló ST-depresszió

nem alkalmas az ischaemiás szívizomterület lokalizálására (5).

ST-eleváció. A terhelés során jelentkező ST-eleváció ritka EKG-elváltozás, különösen, ha az eltérés olyan elvezetésben jelentkezik, ahol nincs patológiás Q-hullám. Súlyos-legtöbbször transmuralis ischaemiát jelez, amely kritikus – sokszor proximális – koszorúér-szűkület jele. Coronariaspasmus esetén is előfordul. Patológiás Q-hullám mellett észlelt ST-eleváció, gyakran diszkinetikus falmozgásra utal, és ritkán jelez myocardialis ischaemiát (4).

T-hullám-változás. A T-hullám irányát és alakját (pozitív, negatív; csúcsos vagy lapos) számos tényező befolyásolja (testhelyzet, hiperventiláció, gyógyszeres kezelés, elektroliteltérések stb.). Alacsony preteszt valószínűségű betegek esetén a nyugalmi EKG-n látható negatív T-hullám pozitívvá válásának a terhelés során (pszeudo-normalizáció) nincs diagnosztikus jelentősége (4).

Egyéb EKG-változások terhelés alatt. Terhelés során az R-hullám amplitúdójának változása nem specifikus eltérés. Amennyiben a nyugalmi EKG-n az R-hullám nagysága eléri a balkamra-hypertrophia mértékét, akkor a terhelés során kialakuló ST-depresszió diagnosztikus jelentősége csökken. Postinfarctusos betegek esetén, ha olyan elvezetésben észlelünk ST-eltérést, ahol R-redukció van, akkor ennek a jelentősége kérdéses.

A terheléses EKG érzékenysége és fajlagossága a koronarográfiával igazolt koszorúér-betegség tekintetében (diagnosztikus teljesítmény). A terheléses EKG-vizsgálatot az esetek jelentős részében diagnosztikus célból alkalmazzuk, annak megállapítására, hogy a panaszok hátterében igazolható-e myocardium-ischaemia. A terheléses

vizsgálat diagnosztikus értékét a koronarográfiával igazolt koszorúér-szűkülethez viszonyítjuk (a koronarográfia az ún. „arany standard”), és ennek alapján érzékenységről (szenzitivitás) és fajlagosságról (specifititás) beszélünk. A vizsgálat diagnosztikus teljesítménye függ a koszorúér-betegség preteszt valószínűségétől. Jó diagnosztikus teljesítményt csak akkor várhatunk, ha a vizsgált egyénnél a panaszok jellege, a nem és az életkor alapján *közepes* az ischaemiás szívbetegség valószínűsége. Egy metaanalízisben a terheléses EKG érzékenységét 68%-nak, fajlagosságát 77%-nak találták, míg a pozitív vizsgálat prediktív értéke 73%-nak bizonyult (6). Az újabb diagnosztikus eszközök (pl. IVUS) alapján ma már tudjuk, hogy az „arany standard”-ként tekintett koronarográfia sokszor alábecsüli a szűkület fokát, annak funkcionális jelentőségét, így ezen érzékenységi és fajlagossági adatok jelentősége csökkent.

▶ A terheléses EKG-vizsgálat prognosztikus jelentősége

A terheléses vizsgálat kiemelkedően fontos a betegek életkilátásainak (prognózisának) megítélése szempontjából, ezáltal alkalmas a revaszkularizációt igénylő betegek meghatározására. Kiváló azon betegek prognózisa, akiknek a funkcionális kapacitása eléri vagy meghaladja a 10 MET-et, ezért revaszkularizációs beavatkozás náluk nem jön szóba, még több ér betegség esetén sem (7). *Myers* (7) adatai alapján a funkcionális kapacitás minden 1 MET-tel történő emelkedése a túlélést 12%-kal javította. Koronarográfiával igazolt ischaemiás szívbetegség esetén alacsony terhelhetőség mellett az éves halálozás meghaladta az 5%-ot, míg jó funkcionális kapacitás esetén a mortalitás 1% alatt volt (8). Számos saját vizsgálatunk is igazolta a terheléses vizsgálat prognosztikus jelentőségét (9-11).

Mark és mtsai (12) a terheléses paraméterek figyelembe vételével egy indexet dolgoztak ki, amely mind a kórházban, mind az ambuláns betegek esetén alkalmasnak bizonyult a prognózis megítélésére („Duke treadmill score”). A többtényezős analízis során a score önálló prognosztikai jelentőséggel bírt.

A betegek prognózisának megítélése a terheléses EKG-vizsgálat egyik legfontosabb indikációs területe. Ezen célból végzett vizsgálatok indikációit foglalja össze a 3. táblázat.

A táblázatból látható, hogy a terheléses vizsgálat minden olyan koszorúérbetegnél prognosztikus jelentőséggel bír, akiknél a prognózist a rendelkezésre álló egyéb adatokból nem tudjuk megállapítani, szemben azon esetekkel, amikor a prognózist egyéb tényezők kielégítő pontossággal meghatározzák (pl. instabil angina miatt kezelt beteg esetén, ha a panaszt biomarkersizint-emelkedés és/vagy EKG-változás kíséri, akkor további kockázat becslés indokolatlan – a koronarográfia sürgető elvégzése a helyes eljárás).

▶ Funkcionális kapacitás

A terheléses EKG-vizsgálat a funkcionális kapacitás mérésének objektív módszere, alkalmas a tüneteken ala-

puló funkcionális osztályozások objektivizálására (lásd szívelégtelenség NYHA klasszifikációja, angina pectoris CCS stádiumai). A maximális terhelhetőség és a NYHA osztályok összefüggését az 1. táblázatban adjuk meg.

▶ Terheléses vizsgálat szívinfartus után

Szívinfartust követően a terheléses vizsgálat az alábbi szempontok miatt indokolt:

- ▶ Meghatározható az a terhelés, amelyet a beteg veszély nélkül végezhet.
- ▶ Alkalmas a vizsgálat a prognózis megítélésére.
- ▶ A vizsgálat alapján megállapítható, hogy szükséges-e a betegnél az invazív vizsgálat, ill. revaszkularizáció.

Az ún. kibocsájtás előtti (predischarge) terheléses vizsgálatra – amennyiben a beteg tünet és panaszmentes – 3-4 nappal az infartus után kerül sor (4).

▶ Terheléses vizsgálat a műtéti rizikó megítélése céljából

Elektív, magas rizikójú általános sebészeti műtétek előtt esetenként indokolt a terheléses vizsgálat elvégzése. A postinfartusos betegek közel felénél, perifériás érszűkület miatt kezelt betegek 20-25%-ánál a vizsgálat pozitív eredményt ad. Azon betegeknek, akiknél a vizsgálat pozitív eredményű a perioperatív cardiovascularis események kockázata magas (4). Az általános sebészeti beavatkozás előtt – a magas rizikójú betegeknek – elvégzett revaszkularizáció hasznossága még nem bizonyított, nincs olyan adat, amely a perioperatív ischaemiás szövödmények csökkenését igazolta volna. A pecutan intervenció esetén a kettős thrombocytáaggregáció gátló kezelésnek mind a fenntartása (fokozott vérzés veszély), mind a kezelés módosítása (stent-thrombosis veszélye) okozhat problémát.

A képalkotó vizsgálatok alkalmazása az ischaemiás szívbetegség diagnózisának és prognózisának meghatározásában

A terheléses képalkotó vizsgálatok alkalmazása akkor jön szóba ha a myocardium-ischaemia kimutatására alkalmazható egyszerűbb és olcsóbb eljárás nem vezet eredményre, mert a beteg a dinamikus terhelés elvégzésére alkalmatlan vagy a nyugalmi EKG kóros volta miatt a terhelés alatti változás nem értékelhető. Képalkotó eljárást alkalmazunk akkor is, ha a terheléses EKG-vizsgálatot elvégeztük, de annak értékelése az alacsony terhelhetőség vagy egyéb ok miatt nem lehetséges. Választható a *terheléses echokardiográfia*, a *terheléses myocardium perfúziós vizsgálat*, *cardio-CT* valamint a *cardio-MR* vizsgálat, valamint ezen módszerek közül kettő vagy több egyidejű alkalmazása az ún. *fúziós képalkotó* vizsgálat. Ezen módszer különlegessége, hogy a coronaria-CT-vizsgálat során látott anatómiai eltérés (koszorúér-szűkület) és az érhez tartozó myocardium-perfúzió egyszerre vizualizálható, így a koszorúér-szűkület funkcionális jelentősége is megítélhető. *Pazhenkottil és mtsai* (14) – elsőként az irodalom-

ban – a módszer prognosztikai jelentőségét is igazolták. A terhelés formája tekintetében alkalmazhatunk *dinamikus* vagy *farmakológiai* terhelést. A farmakológia terheléskor alkalmazott szerek két csoportra oszthatók: *vazodilatátor* hatású farmakonok (dipirydamol és adenosine), valamint *presszor amin* hatásúak (dopamin). A vazodilatátor hatású szerek esetén nő a koszorúér-áramlás az ép koszorúerekben és csökken a stenotikus érterületeken. Esetenként a véráramlás iránya a kóros érterület felől az ép koszorúérterületek felé irányul (steal jelenség). A vazodilatátor hatású szereket mind a terheléses echokardiográfia, mind a myocardium-szcintigráfiás vizsgálatoknál alkalmazhat-

juk, de mivel hatásukra *perfúziós különbség* alakul ki a szívizom egyes területei között, ezen tulajdonságuk miatt a myocardium-szcintigráfiás vizsgálatoknál alkalmazzuk döntően. A presszor aminok közül a dobutamint használjuk a terheléses echokardiográfia végzésekor. A kis adagban alkalmazott dobutamint az életképesség vizsgálatára használjuk, míg a nagy adagú dobutamin a myocardium-ischemia provokálására. A képkötő vizsgálatok alkalmazására vonatkozó egyik legutolsó ajánlást a 8. táblázat foglalja össze (13). A képkötő vizsgálatokkal kapcsolatos részletek ismertetése tekintetében utalok a tanfolyam ezen témákkal foglalkozó előadásaira.

Irodalom

- Gibbons RJ, Balady GJ, Timothy Bricker J, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL, Jr., Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC, Jr., Committee M, Task FM: ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing: Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002;106:1883-1892.
- Balogh I, Forster T, Jánosi A, Szilvási I: Terheléses kardiológiai vizsgálómódszerek iszkémiás szívbetegségben (Szakmai Kollégiumi Ajánlás). *Cardiol Hung* 2008;38:64-70.
- Stuart RJJr, Ellestad MH: National survey of exercise stress testing facilities; *Chest*, 2002;77: 94-97.
- Chaitman BR: Exercise stress testing; in Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, (eds): *Braunwald's Heart Disease. A textbook of Cardiovascular Medicine*. Elsevier Saunders, 2012, 14: 168-199.
- Li D, Li CY, Yong AC, Kilpatrick D: Source of electrocardiographic ST changes in subendocardial ischaemia. *Circ Res* 1998;82:970.
- Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, McArthur D, Froelicher V: Exercise induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease: a meta-analysis *Circulation* 1989;80 87-98.
- Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE: Exercise Capacity and Mortality among Men Referred for Exercise Testing. *N Engl J Med* 2002;346:793-801.
- Weiner DH, Ryan T, McCabe CH, et al: Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *JACC* 1984;3:772-779.
- Jánosi A, Tarján Z: Prognostic value of bicycle ergometry in medically treated patients with three-vessel coronary artery disease. *Chest* 1988;94:171-172.
- Jánosi A: A myocardium ischaemia kimutatása és klinikai jelentősége; Doktori értekezés, Budapest 1989.
- Froelicher VF, Duarte RM, Oakes OF, Klein J, Dubach PA, Jánosi A: The prognostic value of the exercise test; *Disease-a-Month* 1988; 34: 682-735.
- Mark DB, Hlatky MA, Harrel FE, et al: Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1987;106:793.
- Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Task FM, Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Memicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlot C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D, ESC Committee for Practice Guidelines, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P, EACTS Clinical Guidelines Committee, Kolh P, Alfieri O, Dunning J, Elia S, Kappetein P, Lockowandt U, Sarris G, Vouhe P, Document Review, Kearney P, von Segesser L, Agewall S, Aladashvili A, Alexopoulos D, Antunes MJ, Atalar E, Brutel de la Riviere A, Doganov A, Eha J, Fajadet J, Ferreira R, Garot J, Halcox J, Hasin Y, Janssens S, Kervinen K, Laufer G, Legrand V, Nashef SAM, Neumann FJ, Niemela K, Nihoyannopoulos P, Noc M, Pieck JJ, Pirk J, Rozenman Y, Sabate M, Starc R, Thielmann M, Wheatley DJ, Windecker S, Zembala M: Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* 2010;31:2501-2555.
- Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Ghadri, JR, Herzog BA, Buechel RR, Küest SM, Wolfrum M, Fiechter M, Husmann L, Gaemperli O, Kaufmann PA: Prognostic value of cardiac hybrid imaging integrating single-photon emission computed tomography with coronary computed tomography angiography *Eur Heart J* 2011;32: 1465-1471.

Az echokardiográfia szerepe a strukturális szívbetegségek felismerésében

Echocardiography in structural heart disease

Varga Albert

Szegedi Tudományegyetem, II. Számú Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ

Kulcsszavak: echokardiográfia, strukturális szívbetegségek

Keywords: echocardiography, structural heart disease

ÖSSZEFOGLALÁS Az echokardiográfia kulcsszerepet játszik a strukturális szívbetegségben szenvedő betegek kivizsgálásában. Ez egy neminvazív, olcsó képalkotó eljárás, mely sugárterheléssel sem jár. Több betegség csoport van melyben az echokardiográfia szerepe meghatározó: Billentyűbetegségek, a diagnózis felállításától, a betegkiválasztáson keresztül a követésig; A cardiomyopathiák és szívelégtelenség, ezek klasszifikációja, a súlyosság meghatározása, a terápiás beavatkozások hatásának lemérése; Az ischaemiás szívbetegség szövődményeinek feltérképezése; A congenitalis szívbetegségek korai felismerése, majd követése. A transoesophagealis echokardiográfiának kiemelt szerepe van az emboliaforrások felkutatásában, az infektív endocarditis és acut aorta szindróma diagnózisában, a mitralis regurgitatio mechanizmusának felmérésében, illetve a műbillentyű diszfunkciók kivizsgálásában. Napjainban egyre inkább teret nyernek a perkután transzkatéteres billentyűintervenciók, mely esetben az echokardiográfia fontos szerepet játszik a betegkiválasztásban, a beavatkozások monitorozásában, a siker megítélésében és a követésben. Mindezen összetett feladatok miatt az echokardiográfia speciális képzést és licenc vizsgát igényel, melyek megszervezése a Nemzeti Kardiológus Társaságok Echokardiográfiás Munkacsoportjának a feladata.

SUMMARY Echocardiography plays a key role in the evaluation of patient suffering of structural heart disease. This is a non-invasive, relatively cheap imaging modality, free of radiation exposure. There are several pathologies in which the role of echocardiography is determining: Valvular heart disease, diagnosis, patient's selection for intervention, follow-up; Cardiomyopathies and heart failure patients, classification of CMP-s, evaluation of the severity of the disease, follow-up, assessment of the efficacy of therapeutical procedures; Complications of ischemic heart disease; Early diagnosis of congenital heart disease with subsequent follow-up. Transesophageal echocardiography has an accentuated value in the evaluation of patients with suspected cardiac embolism, infective endocarditis, acute aortic syndromes, mitral regurgitation and prosthetic valve dysfunction. Recently, with the advent of the percutaneous transcatheter valvular interventions, echocardiography gained an important role in patient's selection, guiding of the interventions and assessment of the success and follow-up. However, due to its extensive complexity, echocardiography needs a substantially expertise and requires a training period and license examination, which are coordinated by the Echocardiographic Working Groups of the National Cardiology Societies.

Bevezetés

Napjainkra az echokardiográfia, a fizikális vizsgálat és az EKG mellett, a kardiológiai kivizsgálás rutin módszerévé vált. Különösen igaz ez a strukturális szívbetegségek esetében, amikor ez a neminvazív, relatíve olcsó és sugárterheléssel nem járó módszer biztosítja a cardialis struktúrák pontos feltérképezését és a kapcsolódó patofiziológiai elváltozások felmérését. Alapja a terápia megválasztásának, illetve néhány esetben a terápiás beavatkozás vezetését is ellátja.

Az nyugalmi, transthoracalis, kétdimenziós, Doppler-echokardiográfia az alap, melynek segítségével nagy pontossággal feltérképezhetők a különböző cardialis struktúrák, megmérhető a szívüregek nagysága, meghatározható az esetleges kamrahypertrophia foka, felmérhető a kamrák és pitvarok funkciója, észlelhetőek a billentyűelváltozások stb.

Néhány fontosabb kórkép, melyek diagnózisában és sok esetben a terápia megválasztásában az echokardiográfia jelentős szerepet játszik, a következő.

Billentyűbetegségek

A szívelégtelenség hátterében körülbelül 10%-ra tesz az idejének megválasztásával jelentősen csökkenthető (1). Mindegyik nagy kardiológiai társaság ajánlásában a billentyűbetegségek diagnózisában, a betegség prognózisának meghatározásában, követésében, a terápia módjának és idejének a megválasztásában kulcsszerepet szánnak az echokardiográfiának (2, 3). Ezért minden zörej esetén echokardiográfiás vizsgálat végzése szükséges, mely során a következő fő teendők vannak:

Stenosis esetén:

1. a billentyű morfológiájának, az esetleges meszesedés súlyosságának a felmérése;
2. a csúcs- és átlagos gradiens megmérése;
3. a billentyű area kiszámítása;
4. a kamra funkció/hypertrophia mértékének meghatározása;
5. az esetleges társvitiumok feltérképezése.

Regurgitatio észlelésekor:

1. a regurgitatio mechanizmusának meghatározása;
2. a regurgitatio súlyosságának meghatározása (több módszerrel);
3. az érintett szívüreg pontos méretének meghatározása;
4. a kamra funkció/hypertrophia mértékének meghatározása;
5. az esetleges társvitiumok feltérképezése.

A billentyűbetegségek követésében, mind a műtét előtt és után, az echokardiográfiáé a vezető szerep. (Részletesen lásd a megfelelő fejezeteket.)

Az utóbbi évtizedben a terheléses echokardiográfia is egyre inkább teret nyer a billentyűbetegek kivizsgálása során (4). Olyan esetben, amikor bizonytalanok vagyunk a műtéti indikációt illetően, illetve tünetmentes beteggel állunk szemben, az ergometriás terheléses echo segítségével juthatunk meghatározó információkhoz. Ebben az esetben nem a falmozgászavarokra koncentrálnak, hanem szűkületek esetén a gradiens és a pulmonalis nyomás változását obszerváljuk. 20 Hgmm-es gradiensemelkedés és jelentősen emelkedett pulmonalis nyomás már klinikai szempontból szignifikáns billentyűhibára utal.

Veszélyes szívhibák

(Bővebben lásd megfelelő fejezetet.) Már fetalis echokardiográfiával észlelni tudjuk a különböző congenitalis vitiumokat, melyek pontos, teljes feltérképezése, a súlyosság és a további teendők megállapítása az echokardiográfus feladata. Fontos szerepet játszik a módszer a betegek követésében, mind műtét előtt, mind azt követően. ASD, VSD esetében az egyre gyakrabban alkalmazott percutan katéteres zárás előtt az arra alkalmas betegek kiválasztásában, illetve a beavatkozás monitorozásában játszik kiemelkedő szerepet az echokardiográfia, ezen belül is a TEE.

Az ischaemiás szívbetegség következményeinek, szövődményeinek a felmérése

Habár e betegség nem tartozik szorosan a strukturális szívbetegségek közé, a következményei echokardiográfiával jól észlelhetők. Minden ISZB-s betegben felméréndő a globális és regionális bal kamra funkció, a szegmentális falmozgászavarok súlyossága, kiterjedése (az esetleges infarctus, vagy krónikus ISZB következményei). Az ISZB szövődményei, mint a thrombusok megjelenése, aneurysmák, septum, esetleges szabadfali rupturák, álaneurysmák, pericardialis folyadék az echokardiográfiával gyorsan és pontosan diagnosztizálhatók (5).

Cardiomyopathiák (CMP) és szívelégtelenség

A cardiomyopathiák különböző típusainak diagnózisában is kiemelkedő szerepe van az echokardiográfiának. Hypertrophiás CMP esetén a falvastagságok pontos meghatározása, a hypertrophia típusa (koncentrikus, septumra lokalizálódó, apicalis stb.) és a bal kamra funkciójának felmérése igen fontos. Dilatatív CMP esetén az üregek rész-

letes feltérképezése, az ejekciós frakció pontos kiszámítása elengedhetetlen. Az újabb echokardiográfiás technikák (TDI, strain, strain rate imaging, speckle tracking) lehetővé teszik a szívelégtelenség funkcionális diagnózisát, és segítségükkel a legapróbb változások és a terápia eredményessége is nagy biztonsággal nyomon követhető (6).

Transoesophagealis echokardiográfia (TEE)

A TEE szintén a napi rutin részévé vált. Tekintettel arra, hogy egyes cardialis struktúrák a nyelőcső felől jobban megfigyelhetők, leggyakrabban a következő esetekben alkalmazzuk (7):

- ▶ Cardialis emboliaforrás gyanúja esetén a bal pitvari fülcse az esetek döntő többségében csak a TEE segítségével vizualizálható. Pitvarfibrilláló betegben az echóval észlelt csökkent bal kamra funkció (EF <35%), bal pitvari vagy fülcsethrombus, spontán echokontrastrt jelenléte és alacsony bal pitvari ürülési sebesség (Doppler-echóval mérhető) prediktív emboliarizikó szempontjából (8).
- ▶ Infektív endocarditis gyanúja esetén minél hamarabb TTE és TEE vizsgálat szükséges, melyek segítségével a vegetációk, abscessusok kialakulása, a már bekövetkezett strukturális károsodások nagy pontossággal felderíthetők. A vizsgálat többször is ismételhető, aminek segítségével monitorozható a kórkép lefolyása (9).
- ▶ Aortadissectio gyanúja esetén a TEE segítségével szinte az egész aorta vizualizálható, mely pontos és gyors diagnózishoz vezet. A módszerrel meghatározható a dissectio típusa, súlyossága, az intimaszakadás helye, elkülöníthető a valódi és állumen, illetve felmérhetők a bekövetkezett komplikációk. Megjegyzendő, hogy követéses vizsgálatokra ebben a betegcsoportban a CT-t és az MRI-t alkalmassabbnak tartják, mint az echokardiográfiát (10).
- ▶ A mitralis regurgitatio pontos mechanizmusának a felderítésére, tekintettel arra, hogy a mechanizmus ismerete elengedhetetlen a terápia helyes megválasztása szempontjából. Egyre nagyobb teret nyer a mitralis billentyű morfológiájának feltérképezésében a 3 dimenziós transoesophagealis echokardiográfia, megkönnyítve a sebészi tervezés dolgát (11, 12).
- ▶ A műbillentyű-funkció felmérése is TEE vizsgálatot igényel nagyon sok esetben, különösen, amikor paravalvularis regurgitációra, műbillentyű-diszfunkcióra vagy műbillentyű endocarditisre gyanakodunk.

Intervenciók vezetése

Az elmúlt évek tudományos technológiai fejlődése lehetővé tette, hogy egyes elváltozásokat, elkerülve a sebészeti beavatkozást, percutan úton oldjunk meg. Ilyen a percutan ballon angioplasztika, a patent foramen ovale, az ASD-k és VSD-k, bal pitvari fülcse, paravalvularis leak zárása, de újabban már, egyes szelektált esetekben, aorta

műbillentyű beültetés és mitralis billentyű „reparálása” (egyes regurgitációk esetén) is történik percutan módon.

Mіндеzen beavatkozások fontos kísérője az echokardiográfia. Az elváltozások pontos feltérképezésében, súlyosságuk felmérésben, illetve a beteg kiválasztásában elengedhetetlen feltétel az echokardiográfiai vizsgálat. Jelentős az echokardiográfia szerepe a beavatkozás monitorozásában, különösen transzkatéteres aortaműbillentyű-beültetés, mitralis billentyű transzkatéteres plasztikája, klippelése, illetve paravalvularis leak transzkatéteres zárása esetén. Ezen esetek némelyikében a 3 dimenziós echokardiográfia ad többlet információt, elterjedése várható a közeljövőben. Hasonló új módszer az intracardialis echo (ICE), melyet már rutinszerűen alkalmaznak különböző invazív aritmológiai beavatkozások esetén, de a transzkatéteres beavatkozások végzésekor is szóba jöhet például transsszeptális punkció vezetésére (13).

A gyakorlat szerepe

Az echokardiográfia részét képezi a kardiológiai curriculumnak, azonban mint minden diagnosztikus módszer, ez is speciális felkészítést, jártasságot igényel. Alapfokú szint eléréséhez, az elméleti ismeretek mellett, legalább 350 vizsgálat elvégzése javasolt, természetesen felölve az egész echokardiográfiai spektrumot (billentyűbetegségek, cardiomyopathiák, szívelégtelenség, hypertonia, ischaemiás szívbetegség stb.). További 750 vizsgálat felügyelet melletti elvégzése után mondható ki a jelöltről, hogy már jártas az echokardiográfiában. TEE esetén 75, míg stressz echokardiográfia során legalább 100 felügyelet melletti elvégzett vizsgálat szükséges az önálló munkához (14). Hazánkban a Nemzeti Echokardiográfiai Akkreditációs Bizottság feladata a jártassági kritériumok, a továbbképzés és a licenc vizsgák megszervezése.

Végül, az olvasók figyelmébe ajánlanám az irodalomjegyzékben felsorolt legújabb, az Európai Echokardiográfiai Társaság által kiadott vezérfonalakat.

Irodalom

1. Borer JS, Bonow RO. Contemporary approach to aortic and mitral regurgitation. *Circulation*. 2003; 108:2432-8.
2. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O’Gara PT, O’Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS; 2006 Writing Committee Members; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008; 118:e523-661.
3. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A; Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007; 28:230-68.
4. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Jung B, Otto CM, Pellikka PA, Quiñones M; EAE/ASE/AE/ASE. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr*. 2009; 10:1-25
5. Gueret P, Khalife K, Jobic Y, Fillipi E, Isaaz K, Tassan-Mangina S, Baixas C, Motreff P, Meune C; Study Investigators. Echocardiographic assessment of the incidence of mechanical complications during the early phase of myocardial infarction in the reperfusion era: a French multicentre prospective registry. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008; 101:41-7.
6. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, FESC, Marino PN, FESC, Oh JK, Smiseth OA, FESC, Waggoner AD, Flachskampf FA, FESC, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009; 10:165-193 F.A.
7. Flachskampf L, Badano W.G, Daniel R.O, Feneck K.F, Fox Alan G, Fraser Agnes Pasquet, M. Pepi, L. Perez de Isla, and J.L. Zamorano for the European Association of Echocardiography; endorsed by the Echo Committee of the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiologists. Position papers for Transoesophageal Echocardiography (Update 2010) *Eur J Echocardiogr* 2010; 11:557-576.
8. Pepi M, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, Flachskampf FA, Athanassopoulos G, Colonna P, Habib G, Ringelstein EB, Sicari R and Zamorano JL on behalf of the European Association of Echocardiography (EAE). Position papers for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism *Eur J Echocardiogr* 2010; 11:461-476.
9. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL. Position Papers for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *European Journal of Echocardiography* 2010; 11:202-219.
10. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, Antonini-Canterin F, Vlachopoulos C, Rocchi G, Sicari R, Nihoyannopoulos P, and Zamorano JL on behalf of the European Association of Echocardiography. Position papers for Echocardiography in aortic diseases (update 2010) *European Journal of Echocardiography* 2010; 11:645-658.
11. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Moura L, Popescu BA, Agricola E, Monin JL, Pierard LA, Badano L, and Zamorano JL on behalf of the European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography position papers for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease) *European Journal of Echocardiography* 2010; 11:223-244.
12. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, Hagendorff A, Monin JL, Badano L, and Zamorano JL on behalf of the European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography position papers for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease) *European Journal of Echocardiography* 2010; 11: 307-332
13. Zamorano JL, Badano LP, Bruce C, Chan KL, Gonçalves A, Hahn RT, Keane MG, La Canna G, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Silvestry FE, Vanoverschelde JL, Gillam LD. EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *Eur J Echocardiogr*. 2011; 12:557-84.
14. Popescu BA, Andrade MJ, Badano LP, Fox KF, Flachskampf FA, Lancellotti P, Varga A, Sicari R, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, Zamorano JL on behalf of the European Association of Echocardiography. Recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:893-905.

Nukleáris képalkotó módszerek jelentősége a kardiológiában

Importance of nuclear medicine imaging in cardiology

Balogh Ildikó

Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza

Kulcsszavak: single photon emissziós tomográfia (SPECT), myocardialis perfúziós szcintigráfia (MPS), EKG kapuzott radionuclid ventrikulográfia (MUGA), EKG kapuzott SPECT, pozitron emissziós tomográfia (PET)

Keywords: single photon emission CT (SPECT), myocardial perfusion scintigraphy (MPS), multiple gated acquisition (MUGA), gated SPECT, positron emission tomography (PET)

A nukleáris kardiológiai módszerek közül a vérkeringés izotóppal történő vizsgálata már 1926-ban (*Blumgart és mtsa*) ismert volt. Újabb lehetőségekhez jutottunk:

1. a modern *gamma-kamerák* – dedikált szívkamerák, legújabbban a *SPECT/CT* hibrid műszerek és
2. szerv-, szövet- vagy funkcióspecifikus *radiofarmakonok* megjelenésével, melyek segítségével a szívizom vérellátása (perfúziója), a bal és jobb kamra funkció igen pontos meghatározása, a szívizom metabolizmusa, a szív szimpatikus, illetve paraszimpatikus beidegzése és a kardiológiai megbetegedések molekuláris hátterének vizsgálata is lehetővé vált.

A szívizom vérellátásának (perfúziójának) vizsgálata (myocardialis perfúziós szcintigráfia – MPS)

A napi rutin diagnosztikában leggyakrabban alkalmazott módszer a terhelése MPS, melynek legnagyobb szerepe – a terhelésre jelentkező myocardialis ischaemia kimutatásával – a krónikus ischaemiás szívbetegség vizsgálatában van:

1. az ischaemiás szívbetegség kimutatása a közepes klinikai valószínűségű betegcsoportban,
2. az ISZB súlyosságának, prognózisának megállapítása,
3. a *culprit laesio* kimutatása,
4. a coronariastenosis szignifikanciájának megállapítása,
5. a revaszkularizációs eljárás sikerességének lemerése (restenosis = ischaemia),
6. nagy műtétek előtt a műtéti kockázat felmérése (1.-6. AHA-ASNC, ESC Guideline, I-A indikáció).

▶ A myocardialis ischaemia detektálása

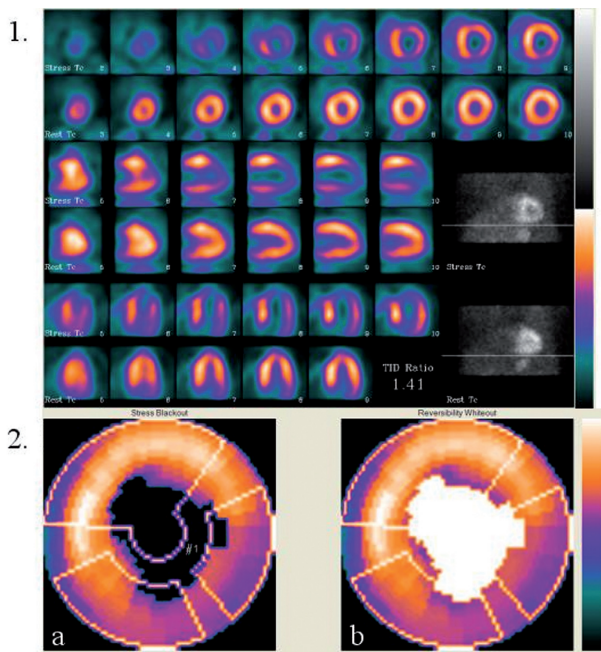
A terhelésre kiváltott myocardialis ischaemia, azaz a coronariastenosis okozta flow csökkenés az MPS vizsgálaton regionális perfúzió csökkenésként jelenkezik, ami az ischaemiás szívbetegség első jele (ischaemiás cascade). Az ischaemia kimutatásához, az ischaemiás szívbetegség súlyosságának megállapításához az MPS ergometriás vagy gyógyszeres (DPD, adenosin, dobutamin) terhelés hatásában és nyugalmi állapotban történő elvégzése szükséges [SPECT (single photon emission computed tomography) vizsgálat]. A nyugalmi és terheléses vizsgálat egybevetésével megállapítható a perfúziós eltérés reverzibilitása (teljesen, részlegesen reverzibilis, irreverzibilis perfúziócsökkenés).

A perfúziócsökkenés). A perfúziózavar lokalizációját, kiterjedését, súlyosságát kvalitatív és kvantitatív módszerekkel határozzuk meg. Kiegészítő EKG-kapuzott SPECT vizsgálattal (GSPECT) a perfúzió mellett a kamrafunkció paraméterei, a systolés és diastolés funkció, a falmozgás, systolés falvastagodás is elemezhető. A kvantitatív kiértékelő szoftverek (Emory toolbox, Cedars-Sinai stb.) a perfúzió és falmozgás-, falvastagodás-eltérés mértékét egészséges egyének vizsgálati eredményeiből nyert normál adatbázishoz viszonyítva az eltérés súlyosságát 0-4 Score értékben vagy a legjobb vérellátású-funkciójú területhez mért %-os arányban állapítják meg. GSPECT-tel a bal-, több esetben a jobbkamra-funkció is pontosan vizsgálható. Mind a perfúzió, mind a funkció 2D, 3D megjelenítése is lehetséges.

A terheléses vizsgálatához többféle radiofarmakon használható:

- ▶ Tl-201-klorid (a terheléses MPS-hez – a Tc-mal jelölt radiofarmakonokhoz képest – ritkábban, a szívizom életképességének megállapításához nagyobb gyakorisággal alkalmazzuk) Na-K-ATPáz segítségével, aktív transzporttal jut az ép membránú myocardialis sejtbe, a szívizom Tl-felvétele, azaz a myocardialis uptake azonban a perfúzió függvénye. A fenti jellemzők miatt a Tl mind a myocardialis ischaemia, mind a szívizom életképességének meghatározására alkalmas.
- ▶ Tc-99m-mel jelölt radiofarmakonok – isonitrit (MIBI – CardioSpect, Cardiolite), tetrofosmin (MYOVIEW) a szívizom vérellátásának ún. pillanatképet adják, ugyanis a mitochondriumhoz stabilan kötődnek. A leképezésnél ez különleges előnyt jelent, hisz a terhelés csúcán vagy akut myocardialis infarctusban (AMI) a beavatkozás előtt beadott radiofarmakon az órák múltán készülő SPECT vizsgálat során a beadás pillanatának regionális perfúzió különbségét ábrázolja.

A koszorúsér 50%-ot elérő vagy meghaladó szűkülete esetén a terheléses MPS kvantitatív kiértékelésének eredménye szignifikáns pozitivitást mutat. A SPECT módszer érzékenysége, fajlagossága – az MPS kvantitatív analízisével és az attenuáció korrekció, azaz a szövetek okozta fokozott sugárelnyelődés kiküszöbölésével (pl. CT alkalmazásával) – egyaránt 87–89% körüli.



1. ábra

„High risk” – 3 ér betegség, transiens ischaemiás dilatatio (TID: 1,41)

1. Terheléses myocardialis szcintigráfia – SPECT 3 irányú metszeti képei (egymás alatt stress-rest sorrendben).

Stress: több ér ellátási területében kiterjedt perfúziócsökkenés

Rest: a nyugalmi vizsgálat csaknem negatív – csaknem teljes reverzibilitás

2. Emory toolbox 2D kvantitatív analízise

a) Terheléses MPS – fekete szín: kiterjedt szignifikáns perfúziócsökkenés

b) Rest MPS – fehér szín: a perfúziózavar reverzibilis

Szívizom életképességének vizsgálata

Myocardialis infarctus után, károsodott balkamrafünció és emiatt magas mütéti kockázat esetén a mütét indikációját dönti el, hogy az infarctus területén a myocardium reverzibilisen (hibermált, életképes) vagy irreverzibilisen (necrosis) károsodott-e (perfúzió – metabolizmus „match” = necrosis, „mismatch” = életképes).

SPECT és PET módszerek egyaránt megbízhatók (AHA-ASNC-, ESC Guideline, I-A indikáció).

1. SPECT vizsgálat

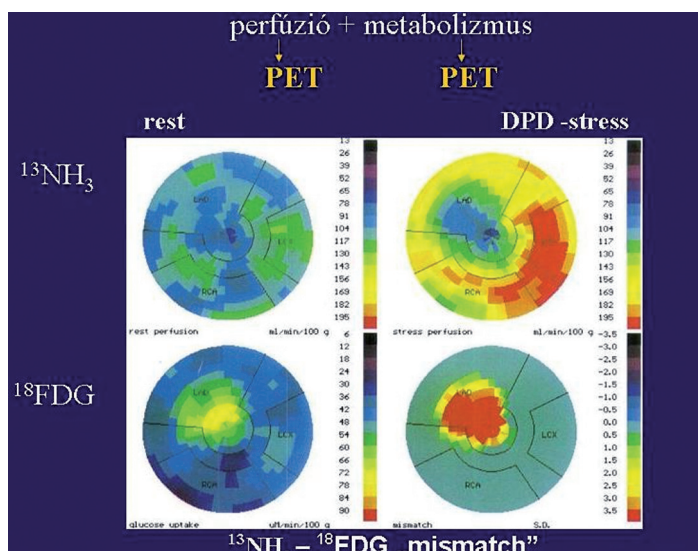
a) TI-201 rest-redistributios vizsgálat

b) Tc-vel jelölt MIBI-vel vagy tetrofosminnal, nitrát hatásban végzett, EKG-kapuzott SPECT vizsgálat

2. PET vizsgálat a szívizom glükóz (F-18-FDG) metabolizmusát vagy oxidatív (C-11- acetat) metabolizmusát vizsgáljuk.

Akut myocardialis infarctus kimutatása

1. MPS-vel az infarctus kialakulásának pillanatában kimutatható, súlyossága, kiterjedése prognosztikus jelként értékelhető. Hátránya: akut vagy krónikus infarctus nem különíthető el.



2. ábra

Szívizom életképesség- (PET) vizsgálata („mismatch”: életképes myocardium)

2. Az infarctusban dúsuló – azaz infarct avid – radiofarmakonokkal végzett vizsgálatok közül igen olcsó módszer a Tc-pirofoszfát- (Tc-PYP) szcintigráfia, mely pozitivitásának patofiziológiai alapja a Tc-PYP mitochondriumban kicsapódó Ca-hoz kötődése. Igen kis méretű infarctus is detektálható (pozitív: AMI után 4 órától 10 napig).

Kamrafunkció vizsgálata radionuklid ventrikulográfiával (RNV)

1. *First pass vizsgálat*: a vérpályába bolusban beadott Tc-vel jelölt radiofarmakon gyors cardiopulmonáris áthaladásának gamma kamerás leképezésével a bal- és jobbkamra-funkció, shuntmeghatározás lehetséges.
2. *MUGA (Multiple Gated Acquisition), azaz EKG-val kapuzott, equilibrium állapotban végzett RNV*: tartósan a vérpályában maradó radiofarmakkal, Tc-mal jelölt saját vörösvértesttel, a vérpályában egyenletes elkeveredés után (equilibriumban), EKG-kapuzással több száz szív ciklus adatait gyűjtjük össze. Planáris (a szív csupán 3-4 irányú leképezése) vagy/és SPECT módszerrel a systolés és diastolés bal- és jobbkamra-funkciós paraméterek, a szegmentális falmozgászavar, a mozgás szinkron vagy aszinkron volta, a szívüregek összehúzódásának időbeli különbsége (ms-ban) nagy pontossággal vizsgálhatók (pl. bal kamrai aneurysmában paradox mozgásban, WPW-ben a kóros „vezető nyaláb” korai aktivációja mutatható ki). A vizsgálatok eredménye jól reprodukálható, az intra- és interobserver variabilitás alacsony. Megbízhatósága meghaladja az echocardiographiás vizsgálatét.

A szív szimpatikus beidegzésének vizsgálata

A preszinaptikus adrenerg vesiculákban halmozódó I-123 vagy I-131-gyel jelölt MIBG (metajodobenzilguanidin), noradrenalin-analóg vegyület, mely a normális szívizomban intenzíven és homogéneen halmozódik. A szimpatikus beidegzés károsodása, MIBG felvétel regionális vagy diffúz csökkenése ISZB-ben, AMI után, ill. DCM-ben prognosztikus jelentőségű (7). Multicentricus tanulmány (ADMIRE-HF study) eredménye is igazolja a vizsgálat prognosztikus jelentőségét (8).

A szív PET vizsgálata

Pozitronsugárzó radiofarmakon segítségével a szív perfúziója kvantitatívan (ml/perc/g) N-13-ammóniával vagy Rb-82-kloriddal nyugalomban és gyógyszeres (pl. DPD) terhelésben egyaránt mérhető, az ischaemia magas szenzitivitással megállapítható. PET radiofarmakonokkal a metabolizmus („életképesség” vizsgálat), a szimpatikus, ill. paraszimpatikus beidegzés pre- és postszinaptikus oldala is vizsgálható.

Molekuláris képalkotás

Pl: apoptózis mutatható ki F-18-cal (PET) vagy Tc-vel (SPECT) jelölt Annexin V-vel az infarctusban, a transzplantált szívben rejectio veszélyekor, vulnerabilis plaque-ban.

Hibrid képalkotás – képfúzió

A PET vagy/és SPECT-CT vizsgálatok képfúziójával az ISZB functionális (PET, SPECT) és morfológiai (CT) együttes diagnózisa valósul meg, mely pl. a coronaria-CT kérdéses pozitivitása esetén nyújt diagnosztikus segítséget.

Irodalom

1. Balogh I, Forster T, Jánosi A, et al: Terheléses kardiológiai vizsgálatok ischaemiás szívbetegekben. *Kardiológiai Útmutató Klinikai iránylevek* – 2006. *Kardiológia* II. 29-56.
2. Balogh I. Izotóppal végzett szívvizsgálatok, a nukleáris kardiológiai módszerek lehetőségei. *Lege Artis Medicinae* 2005. május 377-387.
3. Hesse B et al: EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *Eur J. Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32:855-897.
4. Klocke F.J. et al: ACC/AHA/ASNC Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging – Executive Summary. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1318-33.
5. Brindis R.G. et al: ACCF/ASNC Appropriateness Criteria for Single-Photon Emission Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging (SPECT MPI). *JACC* Vol. 46, No. 8, 2005:1587-605.
6. Guidelines on myocardial revascularization; *EHJ* (2010) 31, 25012555 doi:10.1093/eurheartj/ehq277
7. Balogh I, Merkely B, et al: The role of I-131-MIBG and Tl-201scintigraphy in the examination of malignant ventricular tachyarrhythmias. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2001.28(8)1204
8. Jacobson AF, et al. Myocardial Iodine-123 Meta-Iodobenzylguanidine Imaging and Cardiac Events In Heart Failure, *JACC*, Vol. 55, No 20, 2010.
9. Balogh I, Lengyel Zs, Kerecsen G, Préda I: What is the importance of PET/CT, SPECT, CT coronary angiography after revascularisation in multivessel disease. *Journal of Nucl. Card.* 2009; 16:S2.



ONE-STEP, MULTIPPOINT™ MAPPING FOR RAPID DIAGNOSIS OF ANY ARRHYTHMIA.

The EnSite Velocity System is the only cardiac mapping system that offers the combination of one-step, high-density maps, the flexibility of a complete, open platform and an intuitive user interface that mirrors procedure flow. These features, combined with easy modular setup and powerful system speed, allow the EnSite Velocity System to offer unmatched procedural efficiency for mapping and diagnosis of cardiac arrhythmias.

SJMprofessional.com/Velocity



Brief Summary: Prior to using these devices, please review the Instructions for Use for a complete listing of indications, contraindications, warnings, precautions, potential adverse events and directions for use.

EnSite Velocity, MultiPoint, ST. JUDE MEDICAL, the nine-squares symbol and MORE CONTROL. LESS RISK. are registered and unregistered trademarks and service marks of St. Jude Medical, Inc. and its related companies. ©2010 St. Jude Medical, Inc. All rights reserved.

A sokszeteles CT-vizsgálat jelentősége a szívbetegségek kórismézésében

MDCT and heart disease

Préda István

Állami Egészségügyi Központ, Kardiológiai Osztály

Kulcsszavak: koszorúér-betegség, többszeteles CT, a coronaria-CT diagnosztikus indikációi
Keywords: coronary artery disease, multidetector CT, diagnostic indications for coronary CT

A koszorúér-betegség pontosabb diagnosztikájában és a percutan coronariaintervenció (PCI) vagy bármely szívsebészeti módszerrel történő beavatkozás tervezésében a jelenlegi „gold standard” módszer az artériás behatoláson keresztül végzett invazív koronarográfia. A diagnosztikus beavatkozás igen jó időbeli és térbeli felbontással képes ábrázolni a koszorúereket és azok szűkületeit, lehetővé teszi a percutan intervenció egyidejű elvégzését. Mint minden invazív beavatkozást, az invazív koronarográfiát is szövődmények kísérhetik. A vizsgálat szövődményeinek aránya viszonylag alacsony (1,8%), azonban életet veszélyeztető komplikációk (stroke, coronaria dissectio) is előfordulhatnak, a halálozás eléri a 0,1%-ot. Az összes elvégzett koronarográfia mintegy 30–40%-át követi valamilyen invazív/műtéti beavatkozás, a fennmaradó 60–70%-ban a beavatkozás diagnosztikus célból történik, ezek 15–30%-a negatív eredményű. Ezért a szív szerkezetét és a koszorúérrendszert ábrázoló neminvazív vizsgálat vonzó lehetőség a klinikai szívgyógyászat számára. Ilyen vizsgálat a szív sokszeteles (multidetektoros) CT vizsgálata (MDCT).

A vizsgálandó betegek kiválasztása

A szívgyógyászati diagnosztika területén alkalmazott, nagy teljesítményű, gyors leképezésű rendszerek öse az elektronsugaras CT, amellyel a beteg szívéről készített egy-két natív szelet alapján a szívben elkülöníthető kalciumlerakódásokat (coronariaplaque-okat) határozták

meg. Ez a jelenleg is alkalmazott, egyszerű, minimális sugárterheléssel járó módszer a kalciumdepozitumok térfogatának meghatározásával egy mutatót számol (Agatston-score), amely alapján az esetek jelentős részében a feltételezett coronariabetegség vagy kizárható (Agatston-score <10), vagy olyan magas (> 400), hogy a coronaria-CT helyett egyértelműen invazív koronarográfiát javasolunk, ami egyben az invazív beavatkozást (PCI) is lehetővé teszi. Az MDCT vizsgálat jelenlegi javallatait és ellenjavallatait tartalmazza az 1. táblázat. A táblázat fő mondanivalója, hogy az MDCT fő indikációja annak az igen jelentős betegségre gyanús, magas kockázatú populációnak, akiknél a tünetek alapján a coronariabetegség alapos gyanúja merül fel, de a diagnózis a tünetek és neminvazív vizsgálatok alapján nem egyértelmű, azaz nem feltétlenül kerülnének invazív (PCI, szívsebészet) beavatkozásra. A 2. táblázat az ischaemiás szívbetegség kórismézésében alkalmazható neminvazív vizsgálatokat hasonlítja össze. Az MDCT vizsgálat negatív prediktív értéke rendkívül magas, azaz a vizsgálat negativitása esetén a betegség fennállása szinte teljes bizonyossággal kizárható.

A vizsgálat menete

A koszorúér CT-angiográfia során – intravénás röntgen-kontrasztanyag adása után – EKG-szinkronizált, spirális CT-angiográfiát készítünk a szívről. A készülék magas tér- és időbeli felbontást biztosít. Ez részben az egy

1. táblázat

A koszorúér MDCT javallatai és ellenjavallatai

JAVALLATOK

- ▶ A koszorúér-betegség csekély/közepes valószínűsége
 - ▶ értékelhetetlen vagy nem kórjelző terheléses vizsgálat
 - ▶ bizonytalan vagy minimális tünet és ischaemiás szívbetegség fokozott kockázata
- ▶ Szívbillentyű műtét előtt (> 40 éves kor)
- ▶ Koszorúér fejlődési rendellenességének gyanúja.
- ▶ Aortaív-betegség (aortadissectio kizárása)
- ▶ Reszinkronizációs szívritmus-szabályozó (pacemaker) kezelés előtt a szív vénás rendszerének ábrázolása
- ▶ Egyéb:
 - ▶ sikertelen hagyományos koszorúérfestés
 - ▶ percutan koszorúér-beavatkozás (PCI), vagy koszorúér-bypass műtét utánkövetése

ELLENJAVALLATOK

- ▶ Jódos kontrasztanyag vagy sugárterhelés nem alkalmazható
- ▶ Összetett supraventricularis vagy ventricularis arrhythmia (> 110/perc frekvencia)
- ▶ Súlyos obesitas

2. táblázat

Az ischaemiás szívbetegség kóriméjében alkalmazható neminvazív vizsgálóeljárások összehasonlítása

	A VIZSGÁLATOK SZÁMA	ÉRZÉKENYSÉG (%)	FAJLAGOSSÁG (%)	POZITÍV PREDIKTÍV ÉRTÉK (%)	NEGATÍV PREDIKTÍV ÉRTÉK (%)	PREDIKTÍV PONTOSSÁG (%)
Terheléses EKG	24 047	68	77	70	75	73
Átáramlásos szcintigráfia	28 751	89	80	85	72	89
Terheléses echo	5000	85	79	89	73	83
DPD-szcintigráfia	<1000	85	79	95	75	87
DBT stressz-echo	<1000	88	84	85	88	86
16/64 szeletes MDCT	110	91	96	78	98	95

DBT = dobutamin, DPD = dipyridamol, MDCT = sokszeletes (multidetektoros) CT

időben elkészült szeletek számának növelésével (több észlelőfej), részben pedig a forgó felvevőfej (gantry) rotációs sebességének növelésével érhető el. A módszer lehetővé teszi az egész szív morfológiai vizsgálatát. Alapvető, hogy a koszorúerek ábrázolása során a ciklus azonos időpontjában felvett részek kerüljenek „illesztésre” erre az EKG-kapuzás a jó módszer.

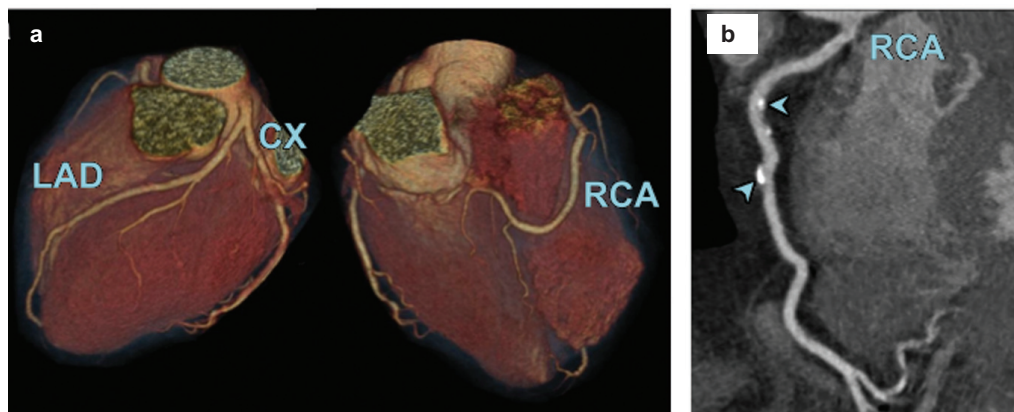
A jó minőségű felvétel és a rövidebb felvételi idő (rövidebb léghésszünet) miatt célszerű, ha a beteg pulzusszáma kevesebb, mint 70/perc. Ha ellenjavallat nem áll fenn, a vizsgálat előtt per os (50–100 mg), vagy iv. (5–15 mg) metoprololt adunk a betegnek, azonban a legújabb két sugárforrású (dual source) felvételező rendszerrel béta-receptor-blokkoló előkezelés már nem feltétlenül szükséges. A felvétel előtt gyakran alkalmazunk nitroglycerint (aeroszol formájában), amely tagítja a koszorúereket és segíti az ép koszorúér-szakaszok láthatóvá tételét.

Az MDCT készülékek technikai fejlesztései

A gyorsan mozgó, kisméretű anatómiai struktúrák műtermékektől mentes ábrázolása subsecundumos időbeli és

szubmilliméteres térbeli felbontást tesz szükségessé. Az első próbálkozások a neminvazív koronarográfia végzése terén a 90-es évek elején a rutin klinikai diagnosztikában is széles körben elterjedt egyszeteles spirál CT-vel történtek (4x1mm szeletvastagság). A II. generációs MDCT-k 2000-ben jelentek meg, 16 soros detektor architektúrával és szubmilliméteres térbeli felbontást (16x0,5 mm, 16x0,75 mm) és 0,4 másodperces gantry forgási időt tettek lehetővé. A 2004-ben bevezetésre került 64 szeletes CT-készülékek gantry forgási ideje már 0,33 másodperc, a térbeli felbontás pedig 0,4 mm alá csökkent, ezen a készülékek jelentik az MDCT-k III. generációját. A vizsgálat időtartama jelentősen lerövidült, összességében mintegy 20 perc. Az ambuláns vizsgálat a fekvő testhelyzetű betegben 6-10 sec léghésszünetben és 60-100 ml jódos kontrasztanyag intravénás bevitelével történik. A vizsgálatot követően bő folyadékfogyasztás javasolt.

A multidetektor soros CT-berendezések IV. generációjának első képviselője a ott két sugárforrás-detektor párossal rendelkező dual-source CT (DSCT). A gantry-be épített két 64 szeletes felvételező rendszer 90 fokot zár be egymással, így a gantry a forgási idő további növelése nél-



1. ábra

DSCT-vel végzett koronarográfia pitvarfibrilláció alatt. A beteg szívfrekvenciája a vizsgálat során 57-113/min. között változott. Szignifikáns szűkület biztonsággal kizárható, a jobb coronariában kalcifikált és kevert szerkezetű plaque-ok ábrázolódnak (nyílhegyek). 3D rekonstrukció (a); Kanyarodó multiplanáris rekonstrukció (b). LAD: bal elülső leszálló ág, CX: bal körbefutó ág, RCA: jobb koszorúér, DSCT: dual-source CT

kül megkétszerezi a rendszer időbeli felbontását. Mivel a két sugárforrás-detektor pár egyidejűleg működik, a 180 fokos adatprojekcióhoz elegendő a gantry 90 fokos elfordulása. A DSCT időbeli felbontása a gantry forgási idejének egynegyede, 330/4 ms, azaz 82,5 ms. A 100 ms-nál rövidebb időbeli felbontás számos előnnyel bír, amelyek közül a leglényegesebb a szív mozgásából eredő műtermékek markáns csökkenése. Mérséklődött továbbá a nagy mérszartalmú atheroscleroticus plaque-ok, illetve stentek fémrácsa által okozott műtermékek mennyisége is. Jó minőségű CT-felvételeket készíthetünk pitvarfibrilláló beteg esetén is (1. ábra). A IV. generációs készülékek technikai fejlődése természetesen tovább tart, megjelennek a 124, vagy ennél magasabb detektorszámú (310 szeletes) CT készülékek is. Jelenleg Magyarországon is már több ilyen IV. generációs készülék üzemel.

A coronaria-CT vizsgálat a napi klinikai diagnosztikában

A MDCT technológia gyors fejlődése és a javuló térbeli és időbeli felbontás eljuttatták a módszert a neminvaszív koronarográfia klinikai igényeket is kielégítő szintjére. Tapasztalt vizsgáló esetén korszerű 64-nél magasabb szeletszámú CT berendezések magas szenzitivitással és specificitással képesek azonosítani a hemodinamikailag szignifikáns coronaria lumenszűkületet. Az értékelhetetlen coronaria szakaszok aránya alacsony (0–12%) és legkiválóbb minőségű a magas negatív prediktív érték (95–100%), azaz az a sajátosság, hogy negatív vizsgálat esetén a szignifikáns coronariabetegség fenállása nagy biztonsággal kizárható. A coronaria-CT-vizsgálatot a mindennapi kardiológiai gyakorlatban elsősorban az közepes

rizikójú, mellkasi panaszokkal orvoshoz forduló betegek esetében a coronariabetegség kizárására, illetve akut mellkasi fájdalom esetében az aortadissectio, pulmonalis embolia és az akut coronaria szindróma gyors diagnosztizálására használjuk. Fontos területe az MDCT-nek ezen kívül, a már korábban PCI-ben vagy CABG műtétben részesült és panaszos betegek nem invazív utánkötése, az arteriális és vénás bypass graftok ellenőrzése, melyek az arteriális graftok esetében (pl. a. mamma interna) egészen az artéria beszájadásáig ellenőrizhetők.

Újabb lehetősége az MDCT vizsgálatnak a heveny coronaria szindrómák patogenezisében döntőnek tartott „lágy” azaz nem kalcifikált plaque-ok detektálása. A nem kalcifikált atheroscleroticus laesiók további elkülönítése vulnérabilis (magas lipidtartalmú), illetve alacsony kockázatú (fibroticus) plaque-okra a coronaria-CT-kutatás egyik fő iránya. Az atheroscleroticus plaque CT-denzitálásán kívül több, a plaque vulnérabilitására utaló paraméter mérése is lehetséges, így pl. a remodelációs index, plaque-térfogat és plaque-lokalizáció, vagy az újabban leírt „napkin” jel, ami a vulnérabilis plaque határzónájában kialakult, eltérő denzitású, hisztokémiai módszerekkel is igazoltan „veszélyes” laesiót jelez.

A 64-nél magasabb szeletszámú MDCT rendszerek legnagyobb előnye a képek megnövekedett időbeli felbontása, amely bármilyen szívfrekvencia mellett, akár arhythmias (pitvarfibrilláló) beteg esetében is diagnosztikus információt nyújt. Az újonnan közölt klinikai tanulmányok és saját tapasztalataink szerint, a DSCT-vel béta-receptor-blokkoló előkezelés nélkül is, széles szívfrekvencia tartományban végezhető neminvaszív koronarográfia.

A diagnosztika további lehetősége az MDCT vizsgálat alkalmával a mellkas területén észlelt „véletlen leletek”, pl. tumoryanús laesiók kiemelése, hogy a radiológus szakorvos ezt további speciális képrekonstrukciós módszerekkel vizsgálhassa. Itt szeretném megjegyezni, hogy valamennyi szív-CT-lelet végleges formába öntése előtt radiológus ellenjegyzés, illetve a radiológussal közös lelet kiadása szükséges.

Coronaria-CT-vizsgálat okozta sugárterhelés

A közelmúltban lezárult „PROTECTION 1” nemzetközi multicentrikus tanulmány szerint a betegeket átlagosan 12 mSv effektív sugárterhelés éri a coronaria-CT-vizsgálat során, amely megközelítőleg 1,2-szer több, mint a hasi CT-vizsgálat során elszenvedett sugárterhelés. Annak ellenére, hogy egy hasi CT-vizsgálat után az élethosszal alakuló halálos daganatos megbetegedés rizikója viszonylag alacsony (0,02%), minden ionizáló sugárzást alkalmazó diagnosztikus eljárás esetén a megengedhető legkisebb sugárterhelés elvét kell, hogy kövessük. A modern MDCT-k számos lehetőséget kínálnak a beteg sugárterhelésének minimalizálására. Megfelelően megválasztott beteg esetén a 100 kV-os vizsgálati protokollok, valamint a „szekvenciális” felvételezés jelentős sugárterhelés csökkentést tesznek lehetővé, így egy vizsgálat akár 1-3 mSv sugárterheléssel elvégezhető. Ez a sugárkímélő felvételezési módszer ugrásszerűen terjed, saját beteganyagunkban már több mint 30% (2. ábra).

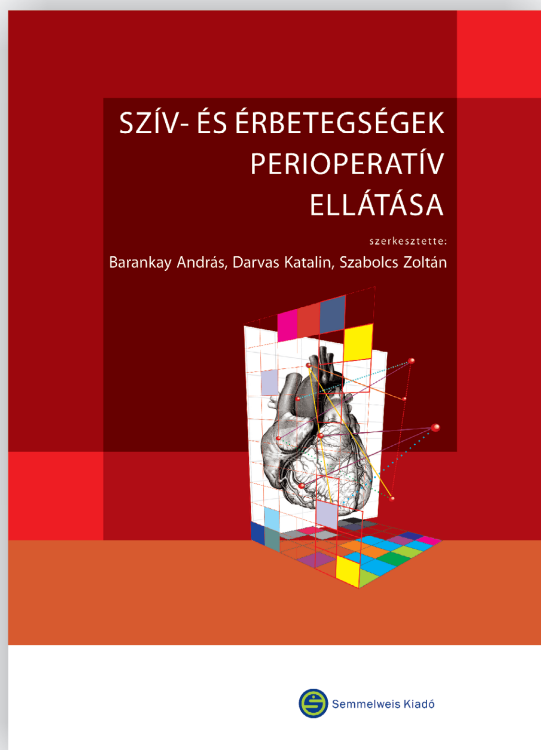


2. ábra

DSCT koronarográfia szekvenciális felvételezési módban. A beteget ért effektív sugárdózis: 2,3 mSv. LAD: bal elülső leszálló ág; RCA: jobb koszorúér, DSCT: dual-source CT

Irodalom

1. Hoffmann U, Ferencik M, Cury RC, Pena AJ: Coronary CT angiography. *J Nucl Med.* 2006; 47(5):797-806.
2. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al: Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 5:827-32.
3. Préda I, Kerecsen G, Maurovich-Horvát P: Non-invazív coronaria angiographia sokszeteles computer tomographiával. *Lege Artis Medicinae.* 2007; 17(8-9):555-563.
4. Préda I: A sokszeteles CT-vizsgálat adta lehetőségek a szíbetegségek kórismezésében. *Orvosképzés* 2009; 54:250-252.
5. Maurovich-Horvat P, Goshharja B, Ferencik M: Coronary CT angiography for the detection of obstructive coronary artery disease. *Curr Cardiovasc Imaging Rep.* DOI 10/s12410-010-9045-5
6. Maurovich-Horvat P, Kerecsen G, Préda I, Kiss RG, Kovács A, Merkely B: A coronaria-CT technikai háttere és klinikai alkalmazása. *Orvosképzés* 2009; 2:107-113.
7. Schroeder S, Achenbach S, Bengel F, et al: Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology, *Eur Heart J* 2008; 29:531-556.
8. Ruzsics B. Integrative computed tomography imaging of ischemic heart disease. *J Thorac Imaging.* 2010 Aug;25(3):231-8.
9. Hausleiter J, Meyer T, Hermann F, Hadamitzky M, Krebs M, Gerber TC, et al: Estimated radiation dose associated with cardiac CT angiography. *JAMA* 2009; 301(5):500-507.
10. Raff GL, Abidov A, Achenbach S, et al: SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary computed tomographic angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2009; 3:122- 136.



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



**Barankay András,
Darvas Katalin,
Szabolcs Zoltán (szerk.)**

SZÍV- ÉS ÉRBETEGSÉGEK PERIOPERATÍV ELLÁTÁSA

www.semmelweiskiado.hu

internet könyvárúhá

MR-vizsgálat jelentősége a szívbetegségek kórismezésében

Cardiac MRI

Simor Tamás

Pécsi Tudományegyetem, Szívgyógyászati Klinika

Kulcsszavak: szív morfológia, funkció, perfúzió és életképesség, MRI

Key-words: heart morphology, function, perfusion and viability, MRI

A neminvaszív kardiológiai diagnosztika egyik legkor-
szerűbb eszköze a cardiovascularis MRI, amely ma már a
rutin klinikai kardiológia diagnosztikus palettájának szer-
ves részévé nőtte ki magát. A vizsgálattal magas felbontó-
képességgel vizualizálható a szív anatómiája, nagy pon-
tossággal mérhető a szívizom tömege, a szív funkciója és a
regionális szívizom-falmozgás is. A vizsgálat szövetspeci-
fikus információt ad, megmérhető vele az intracardialis és
intravascularis véráramlás, szívizom-perfúzió és ábrázol-
hatók a coronariák is. A vizsgálat hátránya jelenleg még a
korlátozott elérhetőség (MRI készülék szám kevés) és né-
hány kontraindikáció (pl. pacemaker-implantáció utáni ál-
lapot). A főbb indikációs területek: ischaemiás szívbeteg-
ség, pericardium-betegségek, thrombusok és masszák,
mellkas- és nagyér-betegségek, szívizom- és congenitalis
betegségek, billentyűbetegségek (főként regurgitációk) és
a pulmonalis artériák betegségei.

Ischaemiás szívbetegség

▶ Globális balkamra-funkció

Az utóbbi évek kísérletes és klinikai tanulmányai a
szív MR-vizsgálattal történő jobb- és balkamra-funkció
meghatározását „gold standard” eljárásnak tekintik. Nem-
invaszív technikákkal direkt intracavitális nyomás mérésre
nincs lehetőség, ezért szív MR-vizsgálattal a bal kamra
funkcióját a balkamra-volumen mérései alapján meghatá-
rozott végsystolés és végdiastolés térfogataival, a systole
és diastole kinetikai paramétereivel és az egyes bal kamra
segmentumokban mért falvastagodás mértékeivel jelle-
mezzük (1. ábra). A nagy kiterjedésű myocardialis infarc-
tus elsődlegesen a myocardium systolés funkcióját csök-
kenti, csökken az ejekciós frakció, és a szív a balkam-
ra-volumen emelkedése segítségével stabilizálja a verővo-
lument, és így tartja fenn a szervek számára szükséges
perctérfogatot. Az emelkedett kamravolumen nagyobb
falfeszüléssel jár, ami kedvezőtlenül befolyásolja a még
érintetlen myocardium-területek működését, ezért a bal
kamra progresszíven tágul, remodellálódik. A globális
kamrafunkciós paraméterek (kamravolumen, ejekciós
frakció, myocardium-hypertrophia) korlátaik ellenére sok
szívbetegségben (például az ischaemiás, a billentyű- és a
magas vérnyomás okozta) a várható életkor tekintetében
klinikailag fontos prognosztikus paramétereknek bizo-
nyultak.

A végdiastolés térfogat (EDV) és végsystolés térfogat
(ESV) különbsége a verővolumen (stroke volumen – SV).
A SV és az EDV hányadosa pedig az systolés funkciót jel-
lemző paraméter, az ejekciós frakció (EF):

$$EF = 100 \times SV/EDV.$$

Ugyancsak a systolés funkciót jellemzi a csúcs ürülési
sebesség (peak ejection rate – PER), mely a systolés fázis-
ban a görbe maximális meredekségének értéke. A csúcs
telődési sebesség (peak filling rate – PFR) pedig a
diastolés fázis maximális meredeksége, mely a szívizom
tágulékonyságának jellemzője. A szívizomtömeget (IT) az
endo- és epicardium közötti térfogatból számítjuk ki a sűrű-
ség felhasználásával. A fenti paramétereket a testfelület-
re (BSA – body surface area) vonatkoztatva is megadhat-
juk. A normálértékek különböznek a férfiak és a nők ese-
tén (1. táblázat).

▶ Regionális myocardium-funkció

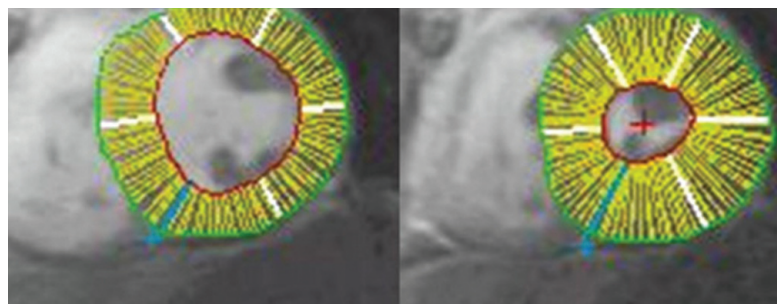
A bal kamra systolés funkciója a szívizomrostok kör-
körös és hossz tengely irányú rövidülése, a szívizom radiá-
lis irányú vastagodása miatt kialakuló alak és volumenvál-
tozásokkal jellemezhető. A bal kamra hossz tengelyére
merőleges rövid tengely felvételeken a bal kamra falvas-
tagságát az epicardium és endocardium között mérjük
végdiastolés és végsystolésban, és az ebből származta-

1. táblázat

Normálértékek

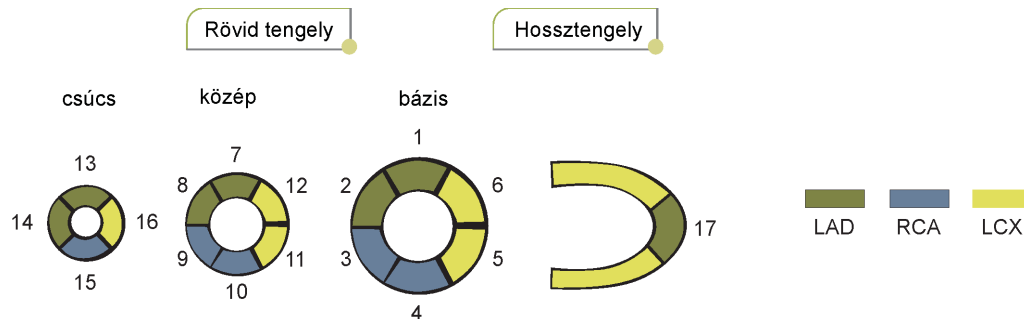
	FÉRFIAK	NŐK
LVEDV (ml)	136±30	96±23
LVEDV/BSA (ml/m ²)	69±11	61±10
LVESV (ml)	45±14	32±9
LVESV/BSA (ml/m ²)	23±5	21±5
LVSV (ml)	92±21	65±16
LVSV/BSA (ml/m ²)	47±8	41±8
LVM (g)	178±31	125±26
LVM/BSA (g/m ²)	91±11	79±8
EF (%)	67±5	67±5

Dudley J. Pannel Cardiovascular Magnetic Resonance, 2002



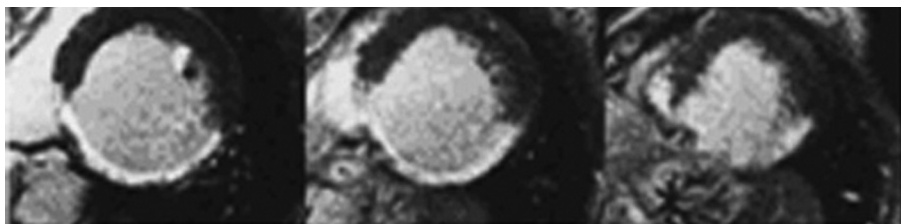
1. ábra

Rövid tengely felvételek végdiastolében és végsystolében. Falvastagodás % = végdiastolés falvastagságra normalizált segmentumon belüli végdiastolés és végsystolés falvastagság-különbség.



2. ábra

AHA/ACC ajánlás a a myocardialis segmentumok elnevezésére, a LAD, az RCA és a LCX artéria ellátási területének megfelelően.



3. ábra

Rövid tengely késői típusú kontrasztfelvétel a szív basis, középső és csúcsi harmadából. Mindhárom szeletben az inferior, inferolateralis, inferoseptalis segmentumokban magas az MR-szignál intenzitás. A csúcsi harmadban transmuralisan, a középső harmadban átlagosan 70%-ban, de inferoseptalisán 100%-ban, a basalis segmentumban 50%-ban (inferoseptalisán itt is kis kiterjedésben 100%-ban) nem viabilis (infarctus) szövet látható.

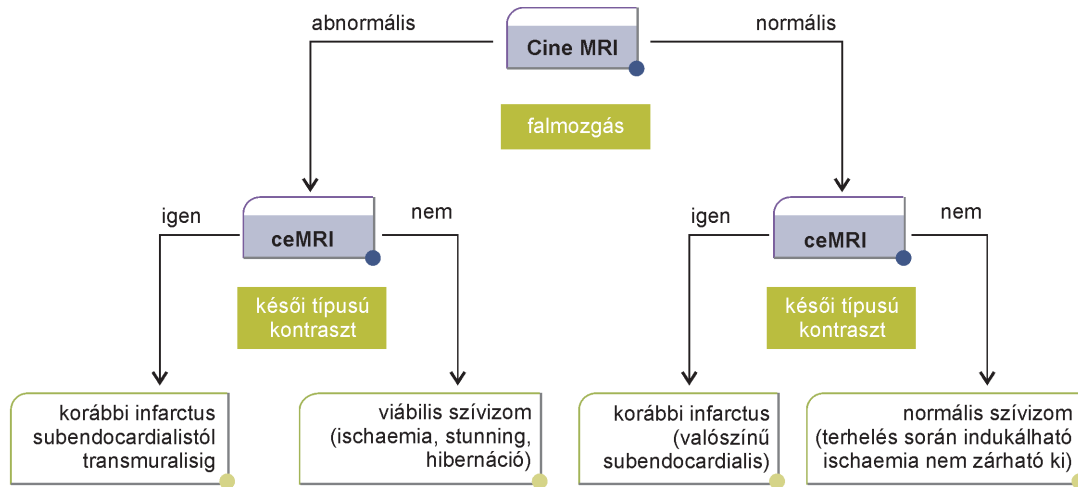
tott systolés falvastagodás paraméterrel a myocardium regionális működését kvantitatíve jellemezzük (1. ábra). A myocardium funkcióját kvalitatív (vizuális értékelés) és kvantitatív (direkt mérés) paraméterekkel jellemezzük, normális mozgást, hypokinesist, akinesist, dyskinesist véleményezünk. A regionális myocardialis funkció meghatározása azért fontos, hogy az egyes régiók funkcióját a nagy epicardialis coronaria artériák ellátási területéhez tudjuk kapcsolni. Így a regionális myocardium-diszfunkció specifikus coronaria artériához kapcsolható, ami coronariabetegség kimutatásában és kezelésében a legfontosabb (2. ábra).

► Myocardium-viabilitás

A viabilis myocardium definíció szerint az élő szívizom sejtek meglétét jelenti, és nem veszi figyelembe,

hogy ezek az szívizomsejtek képesek-e tényleges kontrakcióra. A kontrakcióra képtelen, de élő szívizomsejtek identifikálása klinikailag fontos kérdés. Már több mint 15 éve ismert a jelenség, hogy kontrasztanyag adása után 10 perccel készített felvételeken az infarctusos területek szignifikánsan több kontrasztanyagot halmoznak, mint a normális myocardium. Az életképesség és a késői típusú kontrasztanyag-halmozás között fordított arányosság van: a kontrasztanyagot halmozó területek nem életképesek, a kontrasztanyagot nem halmozó területek pedig életképesek. Az akut myocardialis infarctusra a kontrasztanyag-halmozás jellemző. Krónikus, akár több éves infarctusok estén sem tűnik el a késői típusú kontraszt jelenség, tehát az a vizsgálat a korábbi infarctust is kimutatja.

1. A cine vizsgálat során jól mozog (falvastagodás mértéke eléri a diastolés falvastagság 50%-át), késői típusú



4. ábra

Cine MRI

kontrasztanyag-halmozás nincs. Ez normális szívizom, melyben azonban terhelés vizsgálat során esetleg ischaemia indukálható.

2. A cine vizsgálat során jól mozog, azonban késői típusú kontraszthalmozás látható, mely ilyenkor általában kisebb kiterjedésű és subendocardialis elhelyezkedésű infarctust jelez.
3. A cine vizsgálat során különböző mértékű falmozgászavar látható, azonban késői típusú kontraszthalmozás nem látható. Ez életképes, de ischaemiás, stunned vagy hibernált myocardiumot jelez.
4. A cine vizsgálat során különböző mértékű falmozgászavar látható és késői típusú kontraszthalmozás is megfigyelhető, mely mutatja a korábbi myocardialis infarctus mértékét. Ennek foka a subendocardialistól (a falvastagság maximum 25%-ig látható) a 100%-ban transmuralisig (a teljes falvastagság érintett) terjedhet.

► Myocardium-perfúzió

A myocardialis perfúziót vizsgáló diagnosztikus eljárások, mint a SPECT vizsgálat kulcsszerepet játszanak a beteg kezelésében. A SPECT hátránya az attenuációs műtermék és a radioaktív sugárzás. A perfúziós MRI előnye a SPECT-tel szemben a magas szöveti felbontóképesség (subendocardialis ischaemiát is képes kimutatni), nincs radioaktív sugárzás és persze attenuációs műtermék sem. A vizsgálat során a myocardium-perfúzió arányosan T1 rövidülést indukáló kontrasztanyagot először a stressz (vazodilatátor beadása után), majd nyugalmi helyzetben végezzük. A kvantitatív coronaria-angiográfiával mért $\geq 50\%$ szűkületek esetén a perfúziós MR magas 87% szenzitivitást és 85% specificitást mutat.

Összefoglalva, ischaemiás szívbetegségben a különböző MR-technikák kiválóan alkalmazhatók az infarctus kimutatása mellett az életképes szívizomzat meghatározására. A pontos bal- és jobbkamra-volumenek és az ejek-

ciós frakció meghatározása pedig a betegség prognózisáról ad felvilágosítást. Ezen paraméterek nagy pontossággal és reprodukálhatósággal történő meghatározása a különböző gyógyszeres és/vagy katéterterápiás, illetve sebészeti beavatkozások hatását (előnyös vagy hátrányos voltát) kisebb betegpopuláció alkalmazásával is igazolhatjuk.

A pericardium betegségei

A szív-MRI ideális képalkotó technika mind a pericardium betegségeinek, mind cardialis és pericardialis tumorok kimutatására. Normális körülmények között a pericardialis folyadék mennyisége 10–40 cm³, a pericardium vastagsága 1–2 mm, de normális variánsként elérheti a 3 mm-t is. A T1 súlyozott spin echo felvételeken a pericardium egy vékony, sötét vonalként ábrázolódik, elválasztja egymástól a magas jelintenzitású epicardialis (a myocardium és a visceralis pericardium közötti zsírszövet) és pericardialis (a pericardium külső rétegén kívül eső) lipidrétegeket.

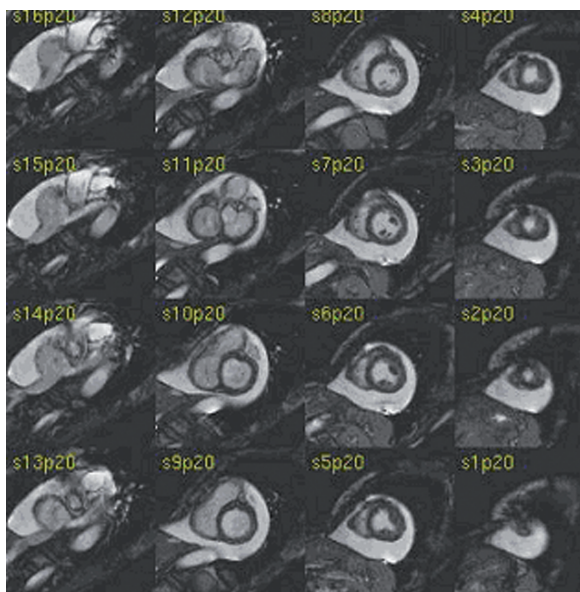
► Konstriktív pericarditis

A pericardium gyulladással vagy irritációval járó folyamata a pericardium lemezeinek megvastagodását és fibrosist eredményezi, aminek következtében a kamrák telődése csökken. Virális, bakteriális, mycobacterialis és gombás fertőzések következményeként és szív-műtét utáni állapotokban alakul ki. A pericardium-lemez megvastagodása (5. ábra) mellett számos másodlagos jel is megfigyelhető: (1) hossz tengely mentén megnyúlt és keskeny jobb és bal kamra, (2) superior és inferior vena cava, valamint a májvénák tágulata, (3) a szívüregeiben lassabban áramló vér a movie felvételeken magasabb jel intenzitást okoz.



5. ábra

A T1 súlyozott rövid tengely felvételeken jól látszik, hogy a jobb kamrát összenyomja a meszes megvastagodott (max. 17 mm) pericardium (piros nyilak).



6. ábra

T2 súlyozott rövid tengely felvételeken jól látható, hogy a szív körül a pericardiumban jelentős mennyiségű folyadék van, melyben a szív „táncol”. A folyadék a pitvarok falán benyomatot nem okoz.

► Pericardialis folyadékgyülem

A pericardialis folyadék normálisan 10–40 cm³. A megnövekedett pericardialis folyadék mennyiség gátolja a szív működését, bizonyos határ felett súlyosan károsítja a szív telődését és szívtamponádot okozhat. A pericardialis folyadék T2 movie felvételeken magas szignálintenzitást ad, T1 felvételeken alacsony szignálintenzitást eredményez (6. ábra).

► Pericarditis

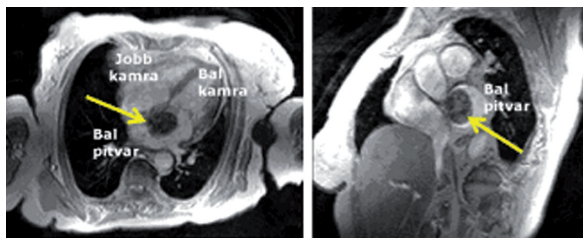
A pericardium gyulladással járó folyamatát számos tényező előidézhetheti, mint például fertőző ágensek, de felléphet szívűtét (beleértve a minimál invazív technikával végzett műtétet is) után és myocardialis infarctust követően is (Dressler-szindróma). Virális, bakteriális, mycobacterialis és gombás fertőzések egyaránt okozhatnak pericarditist, és következményesen pericardialis folyadék is jelentkezhet. A fertőzések általában nem fokálisak, hanem körkörösek és T1 súlyozott kontraszt MRI-vel a pericardiumon belül magas szignálintenzitású területek látszanak.

Cardialis és paracardialis tumorok

A cardialis és paracardialis masszákát tumorokra és thrombusokra osztályozhatjuk. A malignus tumorok közül a legtöbb metasztatikus eredetű, és általánosságban is elmondhatjuk, hogy 30-50-szer gyakrabban fordul elő a szívben metasztázis, mint valódi primer tumor.

► Benignus tumorok

A szív leggyakoribb benignus tumora a myxoma, ami körülbelül az összes primer tumor 30-50%-a (7. ábra). Kiindulási helye az interatrialis septum, nagyobb arányban fordulnak elő a bal pitvarban. Mobilisak és az interatrialis septumhoz egy kis kocsánnyal kapcsolódnak. A felszínét néhány esetben thrombus boríthatja. További gyakoriság sorrendben lipoma (TSE-vel magas szignálintenzitás), haemangioma (T2 intenzitás magas), leiomyoma, cysta és phaeochromocytoma (magas T2 intenzitás). Fibromákat és rhabdomyomákat is benignus tumoroknak tartjuk.



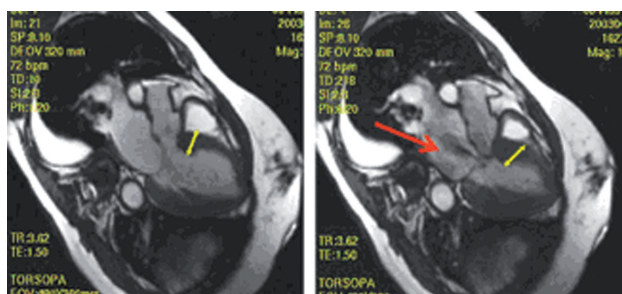
7. ábra

AT2 súlyozott négyüregű és a pitvarok magasságában készült rövid tengely felvételek. A sárga nyíllal jelölt bal pitvari myxoma alacsony jelintenzitású a T2 súlyozott felvételeken.



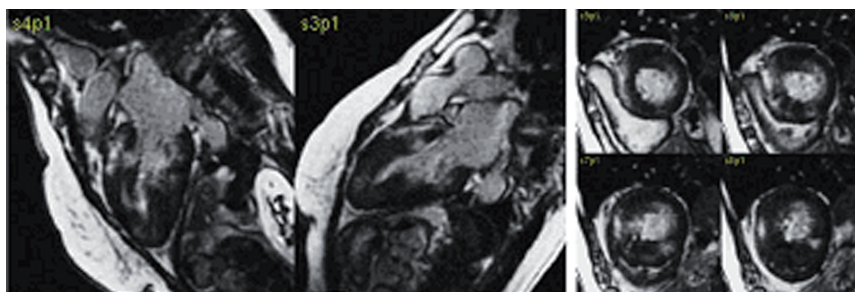
8. ábra

Kontrasztanyag-adást követően diffúzan „patchy” szignálintenzitás emelkedés, a kép primer DCM –nek felel meg



9. ábra

Hossztengelyi cine MR-felvételek septalis túlsúlyú HCM-es betegben. A septum a közvetlen subaorticus területben 17 mm hosszban 17 mm vastag (sárga nyíl), a kiáramlási pályát beszűkíti, a mellső mitralis vitorla végsystolében ehhez a subaorticus septumhoz csapódik (ez az ún. SAM= „systilis antemotio” jelenség). A mitralis billentyűn jelentős fokú centrális jet, insufficienciát jelez (piros nyíl).



10. ábra

Kontrasztanyag adása után készült késői típusú kontrasztfelvételeken a septum basalis és középső, valamint a laterális fal basalis segmentumában foltos MRI szignálintenzitás-emelkedés látható, mely a septum basalis segmentumában a legkifejezettebb.

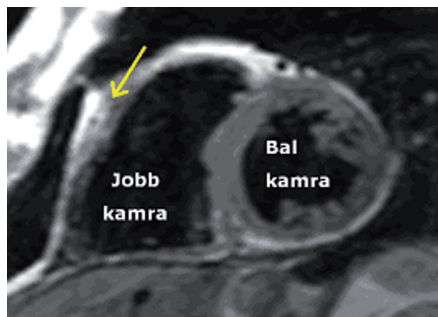
▶ Malignus tumorok

A metasztázis általában direkten terjed a szívre, mint tüdő karcinómákban, mediastinalis tumorok, melanómák, sarcomák távoli metasztázisai, vagy az inferior vena cava keresztül, mint vesesejtes carcinómában vagy hepatocellularis carcinómában. A szív leggyakoribb primer malignus tumora a sarcoma, hisztológiai kép típusosan angiosarcoma, leiomyosarcoma vagy liposarcoma. Angiosarcomákat klasszikusan a jobb atrioventricularis szájadékbán vagy a jobb pitvarban identifikálják.

Cardiomyopathiák

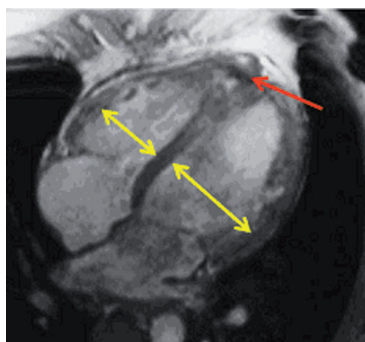
▶ Dilatatív cardiomyopathia (DCM)

A DCM-mel járó anatómiai és funkcionális rendellenességek pontosan demonstrálhatók és mérhetők szív-MR-vizsgálattal. Emellett a késői típusú kontrasztanyag-halmozás mintázata alapján elkülöníthetjük az ischaemiás eredetű DCM-t a többitől. Ischaemiás eredet esetén sub-endocardialisán látható a kontrasztanyag-halmozás, míg a foltos, myocardium közepén elhelyezkedő kontraszt-



11. ábra

T1 súlyozott rövid tengely felvétel a McKenna-kritériumok alapján bizonyított ARVC-s beteg esetén. A transmuralisan jelentkező szignálintenzitás-emelkedés lipidinfiltrációt jelez (sárga nyíl).



12. ábra

T2 súlyozott négyüregű felvételen látható az ARVD/C-re jellemző súlyos jobbkamra-dilatatio, a sárga nyílak jelzik, hogy a jobb és bal kamra átmérője közel azonos. A piros nyíl szintén a betegségre jellemző jobb kamra csúcsi aneurysmára mutat.

anyag-halmozás tipikusan nem ischaemiás eredetű DCM-et mutat (8. ábra). Mindemellett a DCM-es betegek nagy többségében a kontrasztanyag-halmozás hiánya fordul elő és ez egyértelműen ischaemiás eredet ellen szól. A három DCM alcsoport differenciálásához elegendő a cMRI és nincs szükség coronaria-angiográfiára, illetve coronaria-angiográfia indikációja csak az ischaemiás eredetű DCM esetén egyértelmű.

► Hypertrophiás cardiomyopathia (HCM)

A szív-MRI a 2D echóval való összehasonlítás során sokkal pontosabb adatokat szolgáltat (1) a hypertrophia-mintázat meghatározásakor, (2) nagyon specifikus a betegség fenotípusainak elkülönítésében (pl. apicalis forma) vagy olyan betegeknél (3), akiknél a HCM más betegség kapcsán jelenik meg. Septumhypertrophia a bal kamra kiáramlási pályájának obstrukcióját okozhatja (9. ábra). Az obstrukció mértéke, annak invazív katéteres beavatkozást, vagy sebészi myectomiát követő változása szív MRI-vel kiválóan megítélhető. A késői típusú kontrasztanyag-halmozás a HCM területében (10. ábra) az esetek 80%-ában fordul elő és kötőszövetes elfajulás jele. A késői típusú kontraszt kiterjedtsége pozitív korrelációt mutat a hypertrophia mértékével és mivel az utóbbiról már egyértelműen bizonyított, hogy prognosztikai jelentősége van, ezért ugyanez allítható a késői típusú kontraszt kiterjedtségéről is.

► Nemkompakt cardiomyopathia

A nemkompakt cardiomyopathiáról készült szív-MR-vizsgálatról eddig főleg esetleírások állnak rendelkezésre. A szív-MR-vizsgálat segítségével van a legtöbb esélyünk arra, hogy felismerhessük ezt a betegek többségében autoszóm dominánsan öröklődő, mikrovaszkuláris diszfunkciót és kamrai ritmuszavarokat okozó betegséget.

► Arrhythmogen jobb kamrai dysplasia/cardiomyopathia (ARVD/C)

Az ARVD/C esetén a jobb kamrai myocardiumot érintő kollagénrostos és zsírszövet-átépülés progresszíven alakul ki, ami a jobb kamrából kiinduló, életet veszélyeztető ritmuszavarokhoz, illetve a jobb kamra funkciójának csökkenéséhez vezet. A betegség diagnosztizását az McKenna-kritériumok alapján állítjuk fel, amely a jobb kamra strukturális, funkcionális és szövettani elváltozásai mellett a beteg családi anamnézisének és EKG-eltéréseinek alapulnak. Szív-MR-vizsgálattal, azon belül kontraszt MRI-vel, T1 súlyozott felvételekkel a jobb kamra anatómiája, strukturális eltérései, a lipidátépülés pontosan megítélhető (11. ábra), míg a T2 súlyozott, „movie” felvételekkel meghatározhatók a regionális és globális funkcionális eltérések (12. ábra).

A fibrofatty elváltozások főként a jobb kamra beáramlási pályára, a csúcs és a kiáramlási pálya területében alakulnak ki. A jobb kamra szabad falán kiboltosulások és aneurysmák movie MRI-vel jól láthatók.

Irodalom

1. Simor T Kardiológiai MR-vizsgálat. In: Temesvári A, Keltai M, Szili-Török T. (szerk) Kardiológia. Budapest: Melánia Kiadó, 2007. pp 11-29.
2. Simor T Kardiovaszkuláris MRI. In: Préda I, Czuriga I, Édes I, Merkely B (szerk.) Kardiológia: Alapok és irányelvek. Budapest: Medicina Könyvkiadó 1. kiadás (1040 oldal), 2009. pp. 117-143.
3. Barkai L, Barna I, Battyáni I, Böszörményi N Gy, Czopf L, Czuriga I, Édes I, Hegedüs I, Jóri J, Kárpáti S, Kempler P, Késmárky G, Kolozsvári L, Komoly S, Kovács GL, Kovács T, Koszegi Zs, Lakatos P, Lonovics J, Ludány A, Nagy J, Pajor A, Palkó A, Papp J, Paragh Gy, Pécsvárady Zs, Petrányi Gy, Prinz Gy, Simor T, Szabados E, Szekanez Z, Tóth K, Udvady M, Wittmann I, Zámbo K, Zeher M. Petrányi Gy (szerk.) Belgyógyászati diagnosztika: Az orvosi vizsgálat módszertana 9. Kiadás (584 oldal). Budapest, Medicina Könyvkiadó, 2010. 582 p

Aortabillentyű-betegségek

Aortic valvular disease

Temesvári András

Állami Egészségügyi Központ, Kardiológiai Osztály

Kulcsszavak: aortastenosis, aortainsuffitientia, echocardiographia
Key-words: aortic stenosis, aortic regurgitation, echocardiography

Aortastenosis

A 65 év feletti emberek 25%-ának megvastagodott az aortabillentyűje és 75 év felett 3%-nak súlyos aortastenosisa van. Az aortastenosis leggyakoribb oka Európában a degeneratív billentyűbetegség, a világ többi részén a rheumás aortastenosis vezet. Fiatal felnőttkorban a congenitalis eredet, ezen belül a bicuspidalis aortabillentyű a legfontosabb etiológiai ok.

Az időskori aortastenosis progressziója viszonylag gyors, átlag évi 0,1 cm²-rel csökken a stenoticus area. A kialakuló balkamra-hypertrophia biztosítja, hogy a falfejlődés normális maradjon. Kórlefolysa a tünetek megjelenésekor válik kritikussá, angina esetén 4,5, syncope esetén 2,6, szívelégtelenség megjelenése után 1 év a medián túlélés. A hirtelen szívhalál kockázata a tünetmentes súlyos aortastenosisban kicsi. A diagnózis alapja az echokardiográfia. A stenosis súlyosságát a maximális és átlaggrádienssel, valamint a stenoticus areával jellemezzük. A bal kamra hypertrophiája, esetleges dilatatiója, az ejectió frakció és a cardiac output a legfontosabb systolés paraméterek. A mitralis beáramlás pseudonormalizációja, vagyis az emelkedett töltőnyomás jele is a rövid prognózisra utal. A kisvérköri nyomásemelkedés és a jobb pitvari és centrális vénás nyomásemelkedés a keringési elégtelenség jelei. Az emelkedett BNP is segíthet a viszonylag szerény tünetekkel jelentkező keringési elégtelenség diagnózisához.

A legfontosabb a súlyos aortastenosis kimutatása, mert a műtéti indikáció felállítása ettől függ: ennek két komponense az átlagos grádiens és a stenoticus area. Ha az átlagos grádiens eléri a szignifikáns szintet (európai ajánlás 40, amerikai 50 Hgmm), akkor valószínűleg az area is kisebb lesz 1 cm²-nél. Kivétel lehet a jelentős aortaregurgitatio és a tág bal kamrai kiáramlás. A panaszos beteg műtéti indikációja ilyenkor csak a grádiens alapján is felállítható. Ha a grádiens alacsony, de a stenoticus area alapján súlyosnak tarthatjuk az aortastenosis, stressz echokardiográfia segíthet az alacsony perctérfogat miatt nem nyíló, vagy valóban szignifikáns aortastenosis elkülönítésében. Ha a grádiens legalább 15 Hgmm-t emelkedik és a verővolumen (VTI) és/vagy ejectió frakció legalább 20%-ot javul, szignifikánsnak tarthatjuk az aortastenosis, és van a betegnek kontraktilis rezerve, ami jó peri- és posztoperatív prognózist jelent. A magyar ajánlás műtéti indikációit 3. táblázatban mellékelem. Tünetmentes, súlyos aortastenosis követése 6 havonta, echokardiográfia

1. táblázat

Az aortastenosis vizsgálatához szükséges echokardiográfias adatok

- ▶ Maximális és átlagos grádiens, számított stenoticus aorta area
- ▶ Balkamra-átmérők, volumenek és ejectió frakció
- ▶ Aortaátmérő
- ▶ Mitralis beáramlás és regurgitatio
- ▶ Jobbkamra-méret, funkció, tricuspidalis regurgitatio és számított jobb kamrai systolés nyomás

2. táblázat

Aortastenosis súlyossága

- | | |
|-------------------------------|----------------------|
| ▶ Stenoticus aortaarea | <1,0 cm ² |
| ▶ Area testfelszínre számolva | <0,6 cm ² |
| ▶ Átlagos aortagradiens | > 40 (50) Hgmm |

3. táblázat

Műtéti indikáció (I. osztályú)

- ▶ Súlyos aortastenosis és tünetek
- ▶ Súlyos aortastenosis és balkamra-diszfunkció
- ▶ Mérsékelt aortastenosis és szívműtét
- ▶ Tág aorta ascendens

évente javasolt. Fel kell a beteget világoztatni az esetleges tünetekről, és fel kell szólítani, hogy ilyenek esetén jelentkezzen soron kívül. Az aorta műbillentyű-beültetés kockázata még súlyos állapotban levő, de kontraktilis rezervvel rendelkező beteg esetén is kicsi. A dekompenzált beteg gyógyszeres kezelése a műtéti ACE-gátló és diuretikum. Angina esetén a béta-blokkoló a választható gyógyszer, de csökkent balkamra-funkció esetén kiválthatja a szívelégtelenséget. Nitrát az orthostaticus hypotonia és syncope miatt nem javasolt. Koleszterincsökkentő és thrombocytá-aggregatio-gátló hatása az aortastenosis progressziójának lelassítására nem bizonyított.

Aortaregurgitatio

Az aortaregurgitatio okait két részre lehet osztani, aortatágulat és billentyűpatológia. Gyakran előfordul, hogy a kettő kombinációja okozza. Az aortatágulat típusos esete a

4. táblázat

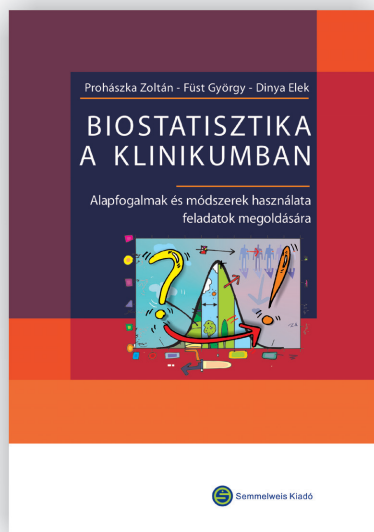
Jelentős aortaregurgitatio jelei	
▶ Vena contracta	> 6 mm
▶ ERO	> 0,4 cm ²
▶ PHT	<200 ms
▶ Aorta descendensben holodiasztolés reverse áramlás	
▶ Balkamra-dilatatio	
▶ Diastolés mitralis regurgitatio	
▶ Restriktív mitralis beáramlás	

Marfan-szindróma, bicuspidalis aortabillentyű igen gyakran aortatágulattal jár, így a regurgitatio oka kettős. Degeneratív aortabillentyű mellett a jelentős tágulat ritka. Aortaregurgitatio balkamra-tágulatot és hypertrophiát okoz. A perctérfogat ennek árán megtartott és sokáig tünetmentes a beteg. Az etiológiai és hemodinamikai diagnózis legfontosabb eszköze az echokardiográfia (4. táblázat). A regurgitatio súlyosságát nem a színes jet nagysága, hanem a hemodinamikai paraméterek alapján határozzuk meg. Regurgitációs orificium ritkán mérhető meg a PISA segítségével, de pontos anatómiai diagnózist nyújt. A vena contracta szintén jó paramétere a regurgitatio súlyosságának. Indirekt paraméterek a regurgitatio jet nyomásfelezési ideje, a restriktív mitralis beáramlás, illetve a diastolés mitralis regurgitatio, melyek a magas bal kamrai diastolés nyomás jelei. Az aorta descendensben mérhető holodiasztolés reverz áramlás szintén jelentős aortaregurgitációra utal és csaknem mindig jól ábrázolható. A krónikus aortaregurgitatio következménye a balkamra-dilatatio. Az aorta ascendens dilatatio nemcsak az etio-

5. táblázat

Aortaregurgitatio műtéti indikációi
▶ Jelentős aortaregurgitatio és panaszok
▶ Jelentős aortaregurgitatio és balkamra-diszfunkció (EF <60%), illetve jelentős dilatatio (ESD >50, EDD >70 mm)
▶ Tág aorta ascendens (> 60 mm, bicuspidalis aorta billentyűnél >55 mm, Marfan-szindróma >50 mm)

lógia, hanem a műtét típusa miatt is fontos adat. Az aortapatológiára az MR vagy CT az optimálisabb képalkotó eljárás. A súlyos aortaregurgitatio terápiája a műtét. Panaszokat okozó szignifikáns aortaregurgitatio műtéti indikáció (5. táblázat). Balkamra-diszfunkcióval járó aortaregurgitatio panasz nélkül is indikáció. Aorta ascendens jelentős tágulata műtéti indikáció függetlenül az aortaregurgitatio súlyosságától. Műtéti megoldás a műbillentyű-beültetés. Aortabillentyű-plasztika helye még nem tisztázott. Ha nem jelentős az aortaregurgitatio, aorta műtét (conduit) önmagában is megoldás lehet. Gyógyszeres kezelés nem helyettesíti a műtétet. Vazodilatátor kezeléssel nem bizonyított, hogy a betegség progresszióját lassítja, szívelégtelenség vagy műtéti kontraindikáció esetén javasolt (kalciumantagonista ACE-gátló és hidralazin). Béta-blokkoló nem javasolt, mert a diastole megnyúlása a regurgitációt súlyosbabbá teheti. Nem szignifikáns aorta regurgitatio, aortadilatatio esetén követés javasolt (ambuláns vizsgálat és echo évente, aortadilatatio esetén CT/MR is lehet).



LEGENDUS

Könyvesbolt

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

EOK

Könyvesbolt

Budapest IX., Tűzoltó utca 37-47.
Semmelweis Egyetem, EOK Aula
Tel.: 459-1500/60000

www.semmelweiskiado.hu

internet könyvárúház
info@semmelweiskiado.hu

Mitralis és tricuspidalis billentyű betegségek

Diseases of the mitral and tricuspid valves

(TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0001)

Apor Astrid

Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központ

Kulcsszavak: mitralis vitium, mitralis insufficiencia, tricuspidalis insufficiencia, 3 dimenziós echokardiográfia

Key-words: mitral valve disease, mitral regurgitation, tricuspid regurgitation, 3 dimensional echocardiography

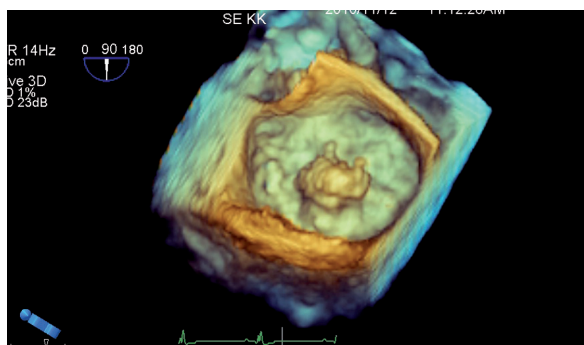
ÖSSZEFOGLALÁS A mitralis és tricuspidalis vitiumok diagnosztikája és terápiája jelentős fejlődésen ment keresztül az elmúlt évtizedben. Az új ultrahangos technikák, elsősorban a 3 dimenziós képalkotás elterjedése elősegíti a stenosisok és regurgitációk mind pontosabb megítélése mellett az újabb billentyűplasztikai beavatkozások, valamint a percutan billentyűintervenciók fejlődését. Bővülnek tapasztalataink a minimál invazív és transzkatéteres megoldások terén, és a kedvező hosszú távú utánkövetési adatok alapján e technikák térnyerésére számíthatunk.

SUMMARY The diagnosis and treatment of the mitral and tricuspid valve diseases underwent significant development in the last decade. Advances in ultrasound technology, improvements in terms of realtime 3D imaging have opened up further applications, such as pre-operative planning of mitral valve repair and intraoperative guidance of percutaneous valve interventions. In the fields of minimal invasive surgery and transcatheter valve therapy our knowledge has significantly broadened. Based on the long-term follow-up results we are expecting the widespread acceptance of these procedures.

Anatómiai és funkcionális szempontból a mitralis billentyű talán a legbonyolultabb szívbillentyűnk. Normális működéséhez a billentyűapparátus részeinek (vitorlák, in-hurok, annulus, papillaris izmok) épségén túl, normális bal kamrai és pitvari anatómia és működés, valamint az összes komponens optimális térbeli geometriája szükséges (1). Ellentétben a többi vitiummal, a mitralis stenosis esetében még mindig a rheumás etiológia a leggyakoribb. 2009-ben új nemzetközi ajánlás jelent meg a rheumás láz diagnózisáról, kezeléséről és megelőzéséről (2). A szignifikáns mitralis stenosis kezelésében a hagyományos sebészi billentyűcsere mellett az intervenció megoldás, a ballonos mitralis valvuloplastica is széles körben elterjedt (3). A jelenleg már rendelkezésre álló 10 éves utánkövetési adatok szerint a hosszú távú eredmények jók, és azon betegeknek a legtartósabbak, akiknél mindkét commissura megnyitása sikeres (4).

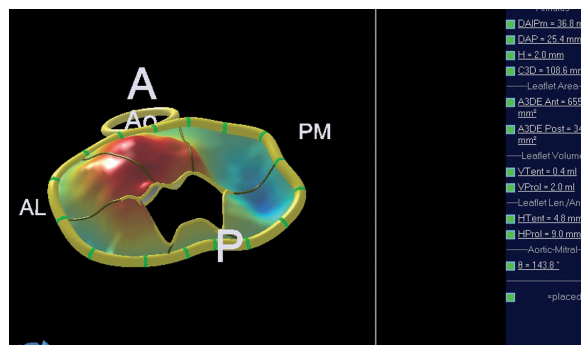
A 3D echokardiográfia a valós idejű leképezésre alkalmas mátrix transzducerek megjelenésével kezdett széles körben elterjedni a klinikai gyakorlatban az elmúlt 5 évben. A valós idejű 3D technika forradalmasította a mitralis regurgitációk patomechanizmusának megítélését, mivel gyors és könnyen értelmezhető képet ad mind az annulus kontrakciójának dinamikájáról, mind a vitorlák egyes árkádjainak szegmentális és globális mozgási rendellenessé-

geiről. Mivel a plasztikai megoldások száma és eredményessége egyre bővül, és már tünetmentes betegeknek is javallt (5), egyre fontosabb a regurgitatio komplex mechanizmusának pontos megítélése. A 3 dimenziós vena contracta méréssel a korábbiaknál jóval pontosabban kvantifikálható a mitralis elégtelenség (6). A regurgitatio mértékét az orifitiumon kívül a billentyűk két oldalán fennálló nyomásviszonyok is nagymértékben befolyásolják, ezért a regurgitatio időben változó, dinamikus jellegű (7). A bal kamra a krónikus volumenterhelésre az ejectió frakció fokozásával, hypertrophiával reagál, az üreg dilatatiója csak a betegség későbbi szakában következik be. A kompenzációs mechanizmusok tartós igénybevételével mélyreható változások következnek be a myocardium struktúrájában, amelyek kezdetben szubklinikus, később egyre nyilvánvalóbb kontaktilis diszfunkció kialakulásához vezetnek. Igen intenzív kutatás tárgyát képezi ezen kontraktilitás zavar mechanizmusának felderítése, valamint mind koraiabb kimutatása. A szubklinikus balkamr-diszfunkciót stressz echokardiográfiával, valamint a myocardiumkontrakció alatti deformációját jellemző paraméterek (strain, strain rate) mérésével igazolhatjuk (8, 17). A mitralis vitiumok finom diagnosztikájában is egyre inkább teret nyernek a terheléses echokardiográfias vizsgálatok, különösen azon betegeknek, akiknél a panaszok súlyosságát nem támasztják alá a nyugalomban mérhető paraméterek („echo-symptom mismatch”) (18). A leggyakoribb primer eltérés a billentyű myxomatosus degenerációja, a rheumás láz, és az endocarditis következtében kialakuló mitralis vitium. Az infektív endocarditis kezelésére 2009-ben új nemzetközi ajánlások jelentek meg, melyekben nagymértékben szűkítették az endocarditis profilaxisban részesítendő körét (19). Ritkábban szisztémás betegség (SLE, rheumatoid arthritis, amiloidosis) is érintheti a vitorlákat, a congenitalis mitralis billentyű anomáliák (mitralis cleft, parachute mitralis billentyű) ritkák. A másodlagos, funkcionális mitralis insufficiencia esetében a vitorlák és az in-hurok állománya relatíve ép, és a visszacsorgásért a vitorlák coaptatiójának és appositiójának csökkenése a felelős, mint pl. ischaemiás szívbetegségben vagy dilatatív cardiomyopathiák esetén (9). A transthoracalis és transoesophagealis háromdimenziós ultrahangos képalkotás fejlődésével mind pontosabban megítélhető a regurgitatio pontos helye (A1-3 scallop, P1-3 scallop) és mechanizmusa, és igen jelentősen bővültek ismereteink a funkcionális regurgitációk kialakulásával kapcsolatban is (1. ábra). Az ischaemiás szívbetegségben legtöbbször postinfarctus-



1. ábra

Mitralis posterior vitorla P2 árkádjának prolapsusa 2 ínhúr rupturájával a bal pivar felől nézve (en face view) 3 dimenziós transoesophagealis felvétel



2. ábra

Mitralis billentyű 3 dimenziós modellje transoesophagealis echokardiográfias felvétel alapján. A mellső vitorla A1 és A2 árkádjának prolapsusa és flailje

san kialakuló mitralis regurgitatio okaként régebben számon tartott papillaris izom diszfunkció modelljét (10) felváltotta a regionális falmozgászavar által kialakult lokális és globális bal kamrai remodelling paradigmája (11). A remodelling következtében diszlokálódik a vitorlák coaptációs pontja, a coaptációs felszín csökken, az annulus dilatálódik és aktív kontrakciója csökken, valamint megváltozik a billentyű záródását létrehozó erők vektorainak iránya, és a kéthegyű billentyű apparátus ezen bonyolult geometriájának torzulása vezet az elégtelen záródáshoz. E térbeli változásokat egyre több geometriai paraméterrel tudjuk jellemezni, és a 3D képalkotás segítségével a különböző plasztikai megoldások mérnöki pontosságú tervezése válik lehetővé (12). A saját billentyűt megőrző plasztikai eljárásoknak jól definiálható előnyei vannak a billentyűcserével szemben: kisebb operatív mortalitás, jobban megőrzött bal karma systolés funkció, kevesebb thromboemboliás és vérzéses szövődmény hosszú távon. A plasztika sikeres kivitelezéséhez a sebésznek tisztában kell lennie a regurgitatio kialakulásának térbeli patomechanizmusával, ami alapján ki tudja választani a szükséges plasztikai beavatkozást: annuloplasztikai gyűrű beültetés, vitorla resectio, ínhúrplasztika vagy átültetés, Alfieri-öltés stb. (2. ábra). Külön megfontolást igényel a concomitáló pitvarfibrillatio esetleges sebészi kezelése (Maze-procedure) vagy a tricuspidalis annuloplasztika elvégzése. Az optimális sebészi stratégia megtervezéséhez nemcsak a regurgitatio típusát kell ismerni, hanem számos egyéb tényezőt is mérlegelni kell, mint pl. a beteg életkora, a bal kamra funkciója, a várható operatív idő, az elvégzendő egyéb sebészi beavatkozások (bypass, másik billentyűcse-re), ezért a döntés mindig kardiológusból, aneszteziológusból, szívsebészből álló csapat felelőssége. A műtét típusa és időzítése szempontjából a nemzetközi ajánlások mellett (13) a beteg egyéni adottságait, komorbiditásait, preferenciáit is figyelembe kell venni.

A transzkateéteres aortabillentyű-beültetés kedvező eredményein felbátorodva világszerte egyre több próbálkozás van a mitralis regurgitatio intervenciós megoldásá-

ra, különösen a műtéti megoldással túl nagy kockázatot jelentő funkcionális mitralis regurgitációk esetében. Jelenleg a sebészi Alfieri megoldáshoz hasonló mitralis „clip” transzkateéteres beültetése van elterjedőben, mellyel a vitorlákat a középső árkadoknál összecsiszva egy kettős szájadék képződik és a regurgitatio jelentősen csökken (14).

A tricuspidalis stenosis legtöbbször rheumás eredetű, és a mitralis billentyű vitiumához társul hasonló morfológiai jellemzőket mutatja. A tricuspidalis regurgitatio felnőttkorban legtöbbször szekunder jellegű: pulmonalis hypertóniához, a bal szívfél betegségeihez társul, vagy endocarditis következtében alakul ki. Izolált tricuspidalis regurgitációt láthatunk SLE-ben, sclerodermában, inferior myocardialis infarctust követően vagy metysergid szedése után. Bármilyen eredetű pulmonalis hypertóniához, jobb-kamra-dilatációhoz társuló tricuspidalis regurgitatio esetén az anterior és posterior vitorlák tapadása alatti annulus íve tágul ki, a papillaris izom-ínhúr komplexus funkcionálisan rövidül, ami elégtelen vitorla apposiációhoz, inkompetenciához vezet. A speciálisan a jobb szívfelet érintő carcinoid syndroma fehér, fibrosus carcinoid plakkok megjelenésével jár a vitorlák kamrai felszínén. A műtéti beavatkozások indikációs köre nem pontosan körvonalazott. A műbillentyű-beültetés eredményei szuboptimálisak a mechanikus műbillentyűk igen magas thrombosis kockázata és a xenograftok akcelerált degenerációja miatt, ezért főleg a billentyű plasztikai és annuloplasztikai megoldások válnak a tricuspidalis regurgitatio – bármilyen eredetű is – független prediktora a mortalitásnak, ezért egyre inkább törekszünk a mind pontosabb echodiagnosztikára, egyre gyakoribbá válnak az izolált tricuspidalis műtétek, és a bal szívfél vitiumait kísérő szekunder tricuspidalis regurgitációk szimultán sebészi korrekciójára is mind gyakrabban sor kerül. Az annulus dilatatója a sikeres mitralis billentyűplasztika dacára hosszú távon legtöbbször progresszív, és idővel súlyos billentyűelégtelenséghez vezethet, ezért együlésben korrigálandó. A tricuspidalis annuloplasztika szükségességének megítélésben nem a

tricuspidalis regurgitatio mértéke, hanem az annulus dilatatio mértéke a mérvadó (15). Mitralis vitium esetén a krónikus pitvarfibrillatio is szerepet játszik a műtétet kö-

vetően tricuspidalis insufficiencia progressiójában, ezért célszerű a műtét során sebészi ablatioval megszüntetni (16).

Irodalom

1. Ho SY: Anatomy of the mitral valve. *Heart* 2002;88;5-10
2. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al: Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis, *Circulation* 2009;119:1541-51.
3. Bernard Lung, Alec Vahanian. Echocardiography in the patient undergoing catheter balloon mitral valvuloplasty: patient selection, hemodynamic results, complications, and long-term results. In: Catherine M. Otto. *The practice of clinical echocardiography*. 3th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007; 481-501
4. Messika-Zeitoun D, Blanc J, Lung B, et al. Impact of degree of commissural opening after percutaneous mitral commissurotomy on long-term outcome. *J Am Coll Cardiol Img* 2009;2:1-7
5. Kang DH, Kim JH, Rim JH, et al., Comparison of early surgery versus conventional treatment in asymptomatic severe mitral regurgitation, *Circulation*, 2009;119:797-804
6. Little SH, Pirat B, Kumar R, et al. Three-dimensional color Doppler echocardiography for direct measurement of vena contracta area in mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol Img* 2008;1:695-704.
7. Shengqiu He, Arnold A. Fontaine, Ehud Schwammenthal, Ajit P. Yoganathan, Robert A. Levine, Integrated Mechanism for Functional Mitral Regurgitation, *Circulation*, 1997;96:1826-1834
8. Raxmond Lee, Thomas H. Marwick, Assessment of subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic mitral regurgitation, *Eur J Echocardiography* 2007; 8, 175-184
9. Robert A. Levine and Ehud Schwammenthal, Ischemic Mitral Regurgitation on the Threshold of a Solution: From Paradoxes to Unifying Concepts, *Circulation* 2005;112;745-758
10. Marco Magnoni, Stefano Coli, Giovanni La Canna, Carlo Meloni, Domenico Cianflone and Attilio Maseri, Reduction of mitral valve regurgitation caused by acute papillary muscle ischemia, *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, 2007 vol: 4 NO 1: 51.54
11. Eustachio Agricola, Michele Oppizzi, Francesco Maisano, Michele De Bonis, Arend F.L. Schinkel, Lucia Torracca, et al., Echocardiographic classification of chronic ischemic mitral regurgitation caused by restricted motion according to tethering pattern, *Eur J Echocardiography* (2004) 5, 326e334
12. Tuladhar SM, Punjabi PP: Surgical reconstruction of the mitral valve. *Heart*, Oct 2006; 92: 1373 - 1377.
13. Robert O. Bonow, Blase A. Carabello, Kanu Chatterjee, Antonio C. de Leon, Jr, et al., 2008 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;52:e1-e142
14. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al., Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort, *J Am Coll Cardiol*, 2009;54:686-94
15. Dreyfus GD, Corbi PJ, K.M. John Chan, Toufan Bahrami, Secondary Tricuspid Regurgitation or Dilatation: Which Should Be the Criteria for Surgical Repair, *Ann. Thorac. Surg.*, Jan 2005; 79: 127 - 132.
16. Stulak JM, Joseph A. Dearani, Richard C. Daly, Kenton J. Zehr, Thoralf M. Sundt, III, and Hartzell V. Schaff, Restoration of Sinus Rhythm by the Maze Procedure Halts Progression of Tricuspid Regurgitation After Mitral Surgery, *Ann. Thorac. Surg.*, Jul 2008; 86: 40 - 45.
17. Thomas JD, Zoran B: Popovic Assessment of Left Ventricular Function by Cardiac Ultrasound, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48;2012-2025.
18. Marwick TH. Progress in Stress Echocardiography review article *Eur J Echocardiography* (2000) 1, 171-179.
19. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009), *Eur Heart J* 2009;30:2369-413

Infektív endocarditis

Infective endocarditis

Bányai Ferenc

Honvédkórház-ÁEK Kardiológiai Osztály

Kulcsszavak: infectiv endocarditis, echocardiographia, transoesophagealis echocardiographia

Keywords: infective endocarditis, echocardiography, transeosophageal echocardiography

Bevezetés

Az infektív endocarditis (IE) kezelés nélkül ma is halálhoz vezető betegség. A klinikai gyanú felállítása késik, mivel a betegség alacsony prevalenciájú, így a diagnózis felállítása és a megfelelő kezelés elkezdése is késedelmes. Célunk az IE változatlanul magas halálozásának (jelenleg átlagosan 20%) megváltoztatása. Ennek lehetőségei: korai gyanú, gyors, pontos diagnózis és rizikófelmérés, célzott antibiotikus kezelés, a műtéti időpont helyes megválasztása.

Definíció

IE a szív endocardialis felszínének és a mellkasi nagyerek mikroorganizmusok okozta gyulladással betegsége. A kórokozók leggyakrabban az áramlás irányában, a billentyűkön, inhúrokon hozzák létre a betegségre jellemző vegetációkat, de intracardialis idegentesteken és extracardialis endothelen is kialakulhatnak. A jellemző a vegetáció, de lehet már kezdetben is destrukció, ulceratio, abscessus formáció, típusos vegetáció nélkül. A kórkép első leírója *Osler* 1885-ben malignus endocarditisnek nevezte, majd 1966-tól infektív endocarditisnek hívják a kórképet. Ma az érintett billentyű típusa alapján, a kórokozók típusa szerint, a betegség által érintett populáció alapján nevezzük el a kórképet, lefolyását illetően pedig aktív és recidív IE-ről beszélünk.

Epidemiológia, etiológia

Az IE incidenciája országonként eltérő (3-12/100 000 lakos/év), magyar felmérés nincs. Jóval magasabb az incidencia a kábítószereseknél (100) és műbillentyűvel (MB-vel) élőknel (1%/betegév). Az IE epidemiológiájában elmúlt 50 évben jelentős változást hozott a reumás láz és ennek okaként kialakult billentyű betegségek visszaszorulása, a mitrális prolapsus és az életkor növekedésével a degeneratív billentyű betegségek előretörése. További változást jelentettek az orvostechnikai fejlődéssel kapcsolatos új műtéti lehetőségek (PM, MB, hemodialízis stb.). Mindezek hozzájárultak hogy a korábbiakban a betegség döntő többségét okozó *Streptococcus*ok visszaszorultak, a *Staphylococcus*ok jelentősen előretörték. Az összes IE eset 80%-át *Staphylococcus*, *Streptococcus* és *Enterococcus*ok okozzák. (IE-t okozó kórokozókat lásd *1. táblázatban*). Az IE etiológiájában a mikroorganizmusok, a haj-

lamosító alapterületek és a fertőzés forrásaként szereplő bacteriaemiát okozó góc, a behatolási kapu játszik szerepet.

Patogenezis, patofiziológia

A hypercoagulabilis állapotok, illetve az előzőekben endothelsérülést szenvedett területek lehetőséget teremtenek thrombocyták megtapadására, majd a sérült endothel által termelt fibronectin fibrinogén-fibrin átalakulást indukál, és thrombocytával kötődve készen áll a nem bakteriális thromboticus vegetáció (NBTV). Ezzel kész a lehetőség bacteriaemia esetén a NBTV-on a kórokozók megtapadására, és létrejön a bakteriális thromboticus vegetáció (BTV). Ez ép billentyűn is kialakulhat, pl. a *Staphylococcus aureus* felszínén fibronectin kötődést lehetővé tevő proteint tartalmaz, így létrejöhet a fibrinogén kötődés, majd thrombocyt-fibrin átalakulás formájában az ép billentyűvel való kapcsolódás kapcsán kialakul a BTV. Bacteriaemiát okozhat egy góc, melyből spontán a véráramba juthatnak kórokozók, illetve diagnosztikus, terápiás beavatkozások, műtétek kapcsán is létrejöhet bacteriaemia. Az IE etiológiáját jellemző tényezők közül hiá-

1. táblázat

Infektív endocarditis kórokozók

	NBIE	Iv.drog	MBIE(e)	MBIE(u)
<i>Streptococcus</i>	45–65%	12%	2%	28%
<i>Enterococcus</i>	5–8%	9%	9%	13%
<i>Staphylococcus</i>	33–45%	57%	52%	38%
koaguláz +	30–40%	57%	19%	17%
koaguláz –	<5%	–	33%	11%
Gomba	1%	4%	7%	2%
Gram-neg. aerob	4–8%	7%	16%	6%
Vegyés	1%	7%	3%	6%
Diphtheroid	<1%	<5%	5%	3%
Egyéb		<1%		
Negatív	3–10%	3%	6%	8%

NBIE: natív billentyű infektív endocarditis

MBIE(e): korai, a MB beültetés után 6 hónapon belül fellépő IE

MBIE(u): késői, a MB beültetését követő 6 hónapon túli IE

Iv. drog: iv. kábítószeresek között jelentkező IE

nyozhat a prediszponáló betegség, illetve a behatolási kapu sem bizonyítható az esetek közel 50%-ban.

Klinikum

Az infekciós vegetáció létrejötte után az ezt következő kóros eltérések kialakulásában döntő szerepe a vegetációnak van. A vegetációból folyamatos bacteriaemia jön létre, mely humorális és celluláris immunstimulációt okoz. Baktérium + ellenanyagok = immunkomplexeket alkotnak. A keringő immunkomplexek hozzájárulnak a bőrtünetek (petechiák, Osler-csomók) Roth-foltok, arthritist, nephritist. A vegetáció lokálisan növekedhet roncsolva azon szövetállományt, ahol megtelepedett. Valvularis destruktíót, billentyűinsufficienciát, aneurysmát, perforációt okozhat. A vegetáció részei leszakadhatnak, embolizációkat okozhatnak. A bal oldali szisztémás, a jobb oldali pulmonalis szepszistémás embolizációt, illetve metasztatikus tályogokat hoznak létre. Az erek vasa vasorumainak embolizációi aneurysmák kialakulásához vezethetnek.

A vegetáció lokálisan mélyebbre hatolva tályogokat alakíthat ki, melyből fistulák rendellenes összeköttetéseket hozhatnak létre két különböző nyomású szív rész között. A láz, embolizációk, a folyamatos bacteriaemia okozta tünetek, a vegetáció lokális roncsoló hatása következtében kialakult szívelégtelenség alakítja ki az IE-re jellemző kórképet. A diagnózishoz vezető út első lépcsője a korai gyanú felvetése.

Fokozott IE gyanú kritériumai:

- ▶ Billentyűhiba + ismeretlen eredetű láz.
- ▶ Emboliás esemény(ek) ismeretlen okból + láz.
- ▶ Új regurgitációs zöreje + láz.
- ▶ MB + ismeretlen eredetű láz.
- ▶ Láz + bacteriaemiával járó beavatkozások.
- ▶ Láz + multiplex tüdőembolia (jobb szívfél IE).
- ▶ Láz + vasculáris jelenségek.

A betegség diagnosztikájában két döntő elem a hemokultúra – a kórokozó kimutatása a vérből – és az echokardiográfia – a vegetáció, ill. IE szövődmények vizualizálása. A diagnosztikus algoritmus a DUKE kritériumokon alapul (2. táblázat).

A DUKE kritériumok alapján egyértelmű, hogy az echokardiográfia indikált IE klinikai gyanúja esetén a hemokultúra levételével egyidőben.

Echokardiográfia képes a vegetációt és az IE okozta szövődményeket kimutatni. Alkalmasság a hemodinamikai helyzet folyamatos nem invazív monitorozására.

A transthoracalis echo (TTE) képes a natív billentyűn a 5 mm-nél nagyobb vegetációk kimutatására, IE szövődmények, elsősorban a billentyűdestrukciók okozta insufficienciák és balkamra-funkció megítélésére.

A transoesophagealis echokardiográfia (TEE) képes: natív billentyűn az 5 mm-nél kisebb vegetáció kimutatására, MB vegetáció, paraanularis abscessusok, valvularis aneurysmák, MB paravalvularis insufficienciák, fistulák igazolására. TTE érzékenysége IE-ben vegetáció, komplikációk kimutatására 50–60%. TEE érzékenysége: 95%. TEE negatív prediktív értéke IE-ben 90% körüli.

2. táblázat

IE diagnosztikus kritériumai

DUKE (1994)

1. Definitív IE

- a) Patológiai: vegetációkból, abscessusból kórokozó kimutatása, szövettanyasztás, illetve hisztológiai bizonyítása az aktív IE-nek.
 - b) Klinikai:
 - ▶ 2 major vagy
 - ▶ 1 major + 3 minor, vagy
 - ▶ 5 minor kritérium
2. Lehetséges IE: a meglévő kritériumok a definitív IE-hez nem elegendőek, de az IE nem zárható ki.
3. IE elvethető:
- a) más alternatív diagnózis igazolható
 - b) IE tünetei 4 napon belül megszűnnek
 - c) 4 napnál rövidebb kezelést követően patológiai jelek hiánya (sebészi, boncolt eseteknél)

DUKE KRITÉRIUMOK

A) MAJOR kritériumok

- 1) Pozitív haemocultura (2 azonos, típusos kórokozó, vagy perzisztens pozitív haemoculturák jelenléte).
- 2) IE endocardialis érintettségének kimutatása ECHO-n: típusos mozgást végző vegetáció, abscessus, új paravalvularis leak MB-nél. Új regurgitációs zöreje megjelenése.

B) MINOR kritériumok

1. láz (38 °C felett)
2. prediszponáló szívbetegség, vagy iv. drog
3. vasculáris tünetek (embolizáció)
4. immunológiai tünetek
5. mikrobiológiai pozitívumok (major kritériumnak nem megfelelő haemocultura + szerológia)
6. major kritériumnak nem elegendő echo eltérés

KIEGÉSZÍTÉSEK A DUKE MINOR KRITÉRIUMOKHOZ

- ▶ Haematuria
- ▶ Magas CRP (100mg/ml felett) és magas procalcitonin- szint megerősíti az IE gyanúját
- ▶ Újjonnan kialakult dobverőűj legalább 2 hónapja fennálló IE-re utal
- ▶ Újjonnan kialakult splenomegalia
- ▶ Centrális-perifériás kanülök jelenléte

KIEGÉSZÍTÉSEK A DUKE MAJOR KRITÉRIUMOKHOZ

- ▶ Pozitív PCR baktériumok és gombák esetén
- ▶ Coxiella Burnetti pozitív szerológia
- ▶ Bartonella-pozitív szerológia
- ▶ Clamidia psittaci pozitív szerológia
- ▶ Staphylococcus aureus bacteriaemia

Miután a TEE diagnosztikus értéke meghaladja a TTE-jét csaknem minden esetben indikált kivéve ha natív billentyű IE(NBIE)-nél jó képminőség mellett a TTE negatív és a klinikai gyanú is alacsony.

Kezelés

Antibiotikus kezelés. A hemokultúra eredményétől függően célzott kezelés szükséges a kórokozónak megfelelően a nemzetközi ajánlások szerint.

Műtéti kezelés. A műtéti indikáció felállításában jelentős szerepe van az echokardiográfiának. Az IE valvularis szövődményeinek, az anularis abscessusnak, az embólia

veszélyes vegetációnak és a szívelégtelenség-nek diagnózisa a TTE+TEE-án alapul. Az új európai IE irányelvekben (2009) a két legfontosabb változás:

1. a műtéti indikációk és a műtét időpontjának optimális megválasztása az IE szövődményeinek súlyossága alapján
2. jelentősen szűkített a prevenció indikáció, mely csak a magas kockázatú betegek fogászati kezelésére vonatkozik.

A korai műtéti indikáció bal oldali NBIE és műbillentyű IE (MBIE) eseteiben egyaránt 3 csoportba oszthatók

1. súlyos szívelégtelenség,
2. perzisztáló infekció,
3. emboliaprevenció.

A műtéti időzítés szintén háromféle

1. azonnali(24 órán belül),
2. sürgősségi(72 órán belül),
3. elektív (7-10 napon belül).

Jobb szívfél IE-ben korai műtét csak súlyos jobb-szívfél-elégtelenség, perzisztáló bacteriaemia és >20 mm-es vegetáció szívelégtelenséggel vagy tüdőembolia után indikált.

Műtéti indikációk NBIE és MBIE-nél bal szívfél lokalizációnál:

- ▶ Azonnali, 24 órán belüli műtét:
 - ▶ akut aorta vagy mitrális insufficiencia vagy MB diszfunkció mely refrakter tüdőoedemához vagy cardiogen shockhoz vezet,
 - ▶ aorta vagy mitralis NBIE vagy MBIE fisztulával mely rupturált másik szívéregbe, illetve pericardiumba és tüdőoedemát vagy cardiogen shockot okoz.
- ▶ Sürgős műtét 72 órán belül:
 - ▶ akut aorta vagy mitralis insufficiencia vagy MBIE okozta perzisztáló szívelégtelenség (leak vagy obstrukció) a hemodinamikai instabilitás echokardiográfia jeleivel,
 - ▶ lokális jelei a kontrollálhatatlan infekciónak (anularis abscessus, MB instabilitás, fistula formáció kialakulása),

- ▶ perzisztáló láz és pozitív hemokultúra a kezelés kezdete után 7-10 nappal,
- ▶ 1 vagy több embóliás esemény + >10 mm-nél nagyobb vegetáció adekvát antibiotikus kezelés mellett,
- ▶ nagy (>10 mm) mitralis vagy aorta NB, ill. MB vegetáció a súlyos infekció egyéb (szívelégtelenség, perzisztáló láz, abscessus) jelei mellett,
- ▶ igen nagy(>15 mm) vegetáció.
- ▶ Elektív, 7-10 napon belüli műtét:
 - ▶ súlyos aortavagy mitralis insufficiencia NBIE-nél vagy MBIE okozta súlyos paravulvaris insufficiencia szívelégtelenség nélkül,
 - ▶ Staphylococcus, ill. Gram-negatív kórokozók okozta MBIE, korai MBIE,
 - ▶ multirezisztens kórokozók és gombák esetén.

Prevenció

Azon az alapon kiindulva, hogy bacteriaemia esetén a fokozott kockázattal bíró betegeknél IE alakulhat ki, ezeknél egyes fogászati beavatkozások előtt antibiotikus profilaxis javasolt. Magas kockázatú betegcsoport: MB betegek, IE a kórelőzményben, komplex cyanoticus congenitalis szívbetegség és aortopulmonalis shunt műtét utáni helyzet, beleértve a palliatív shuntöket, conduitokat, rekonstruált congenitalis szívhiba esetén 6 hónapig, ha műanyag behelyezése történt, rekonstruált congenitalis szívbetegség reziduális defektussal.

Prognózis

NBIE mortalitás 16–27% között.

Mortalitást növelő tényezők: időskor, aortabillentyű lokalizáció, szívelégtelenség, Staphylococcus-infekció, nem sebészi kezelés, cerebrális komplikációk. Streptococcus viridans, bovis, Enterococcus eseteiben 4–16%, Staphylococcus aureus 25–47%, MBIE-ben 14–37% a mortalitás.

Relapszus: iv. drogosoknál 40%, Enterococcus IE-nél 10–20%, MBIE-nél 10%, gombaeredet esetén még késői (évek) relapszusok is gyakoriak.

Irodalom

1. Lengyel M, Bán É, Czuriga I: *Infektív endocarditis Kardiológiai Útmutató. Klinikai Irányelvek kézikönyve Debrecen, Medition, 2010; II/1-21.*
2. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al: *ESC Committee for practice guidelines. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis (new version 2009) The task force on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis of European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2009; 30:2369-413.*
3. Horskotte D, Follath F, Gravenitz A, Gutschik E, Hess J, Lengyel M, Oto MA, Pavie A, Soler-Soler J, Thiene G. *Recommendations for prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. The Task Force on IE of ESC. Eur Heart J. 2004;25:267-76.*
4. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS et al. *Infective endocarditis. Diagnosis, antimicrobial treatment and management of complications. AHA scientific statement Circulation. 2005; 111:3167-84.*
5. Bonow RO, Carabello B, Chatterjee K. et al. *2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for management of patients with valvular heart disease: a report of Cardiology/AHA task force on practice guidelines endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Society of Thoracic Surgeons J Am Coll Cardiol. 2008;52:e1-e142*
6. Bashore TM, Cabell C, Fowler V. *Update on infective endocarditis. Curr Probl in Cardiology. 2006;31:274-352.*
7. Wilson W, Taubert KA, Gewirtz M et al. *Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the AHA. Circulation. 2007;116:1736-1754.*
8. Karchmer AW. *Infective endocarditis. In: Braunwald's. Heart Disease 8th ed. Philadelphia, Saunders-Elsevier, 2008;1713-1737.*

Aortadissectio

Aortic dissection

(TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0001)

Dr. Bartha Elektra

Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ

Kulcsszavak: akut aorta szindróma, aorta dissectio, diagnózis, echokardiográfia, terápia

Key-words: acute aortic syndrome, aortic dissection, diagnosis, echocardiography, therapy

ÖSSZEFOGLALÁS A thoracalis aorta betegségei rendszerint tünetmentesek és nehezen diagnosztizálhatók mindaddig, amíg ki nem alakul egy akut, gyakran katasztrofális szövődmény. Az akut aorta szindrómához tartozó kórképek az aortadissectio, az intramuralis haematoma és a penetráló atheroscleroticus ulceratio. Az akut aortadissectio a leggyakoribb fatális kórkép az akut aorta szindrómák közül. Az aortadissectio egy sürgősségi kórkép, mely nagy morbiditással és mortalitással jár, terápia nélkül halálos kimenetelű. Az azonnali felismerés és terápia életmentő. A neminvazív képalkotás, az echokardiográf, a komputertomográfia, a mágneses rezonancia vizsgálat gyors és biztos diagnózist tesznek lehetővé, még az intramuralis haematoma és penetráló atheroscleroticus ulceratio esetén is. A késlekedés nélküli diagnózissal és optimális gyógyszeres vagy sebészeti terápiával a 30 napos túlélés akár 90%-os lehet.

SUMMARY Thoracic aortic diseases are usually asymptomatic and not easily detectable until an acute and often catastrophic complication occurs. Acute aortic syndrome includes aortic dissection, intramural haematoma, and penetrating atherosclerotic ulcer. Acute aortic dissection is the most frequently fatal condition in the spectrum of acute aortic syndromes. Aortic dissection is a medical emergency with high morbidity and mortality, without therapy is a lethal disease. Prompt recognition and treatment is lifesaving. Noninvasive imaging modalities (echocardiography, computer tomography, magnetic resonance imaging) permit rapid and safe diagnosis of dissection even in the early stage of intramural hematoma, penetrating atherosclerotic ulcer. With undelayed diagnosis and optimal medical and surgical therapy, however, 30-day survival can exceed 90%.

Epidemiológia

Az aortadissectio (AD) incidenciáját 2,9–3,5/100 000/évre (összehasonlításképpen a myocardialis infarctus incidenciája 200/100 000/év) becsülik. Egy kóronctani tanulmány szerint viszont figyelemre méltó, hogy az AD *antemortem* diagnózisa csak az esetek 15%-ában történt meg, amely azt támasztja alá, hogy sok lehet az azonnali fatális kimenetelű AD, így a pontos incidencia nem ismert (1). A becsült prevalencia 0,2–0,8% között van.

Az AD valószínűsége az életkorral nő 100 000 lakos/évre vonatkoztatva: 60-69 év között 100, 70-79 év között 300, 80-89 év között már 550, exponenciálisan nő az AD gyakorisága.

Az „A” típusú AD férfiakban (1,7–2,6:1), a „B” típusú dissectio nőkben gyakoribb (2,3-3:1).

A betegek átlagéletkora az „A” típusú dissectióban alacsonyabb (50-60 év), mint a „B” típusúban (60-70 év).

Aorta anatómiája és funkciója

A thoracalis aorta 4 részből áll:

1. *aortagyök* (mely aorta annulusból, aorta billentyűkből, sinus Valsalvából áll),
2. *aorta ascendens* (mely a sinotubularis junctiótól az artéria brachiocephalicáig tart),
3. *aortaív* (mely az artéria brachiocephalicától indul, innen erednek a fej és nyaki artériák; a trachea előtt fut és az oesophagustól, valamint a tracheától balra),
4. *aorta descendens* (mely az isthmusnál kezdődik, a bal arteria subclavia és ligamentum arteriosum között; a gerincoszloptól anterior irányban fut le, majd a diafragmán keresztül az abdomenbe).

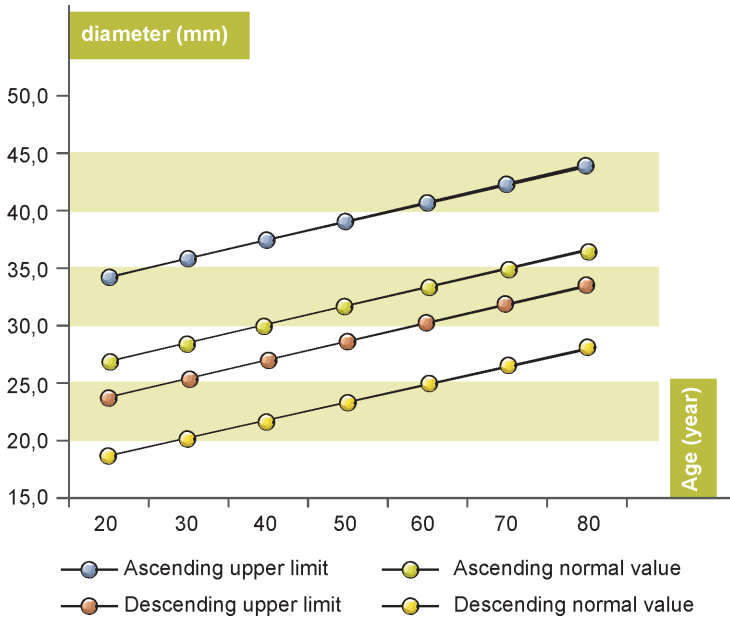
Az aorta falát 3 réteg képezi (belülről kifelé haladva):

- ▶ *intima:* vékony, főleg endothelialis sejtekből áll, rendkívül sérülékeny;
- ▶ *media:* a koncentrikusan elhelyezkedő simaizomsejtek körül található az elasztinból, fibrillinből és kollagénből álló kötőszövet. Az elasztikus rostok erősen összefonódnak, ezért az aorta fala rendkívül ellenálló. Ellentétben a többi artériával azonban, az aorta mediában kevesebb a simaizomsejt és a kollagén, ezáltal is kevésbé válik nyújthatóvá, azaz nagy a húzásszilárdsága;
- ▶ az aorta teljes hosszában a simaizomsejtek spirálisan futnak le. Ennek is az a szerepe, hogy a vonaglásnak ellenálljanak. A spirális lefutásnak tudható be egyébként, hogy a dissectio is spirálisan történik;
- ▶ *adventitia:* főleg kollagénből áll, valamint az aorta saját artériáját a vasa vasorumot tartalmazza. Néhány vasa vasorum a media külső harmadában található.

Normálisan az *aorta falvastagsága* > 4 mm (felső határ 7 mm).

Aorta normál mérete testfelszínre vonatkoztatva: aorta ascendens 21 mm/m²; aorta descendens 16mm/m², aorta abdominalis > 30 mm.

Az aorta egy **komplex szervrendszer, 2 fontos funkciója van:**



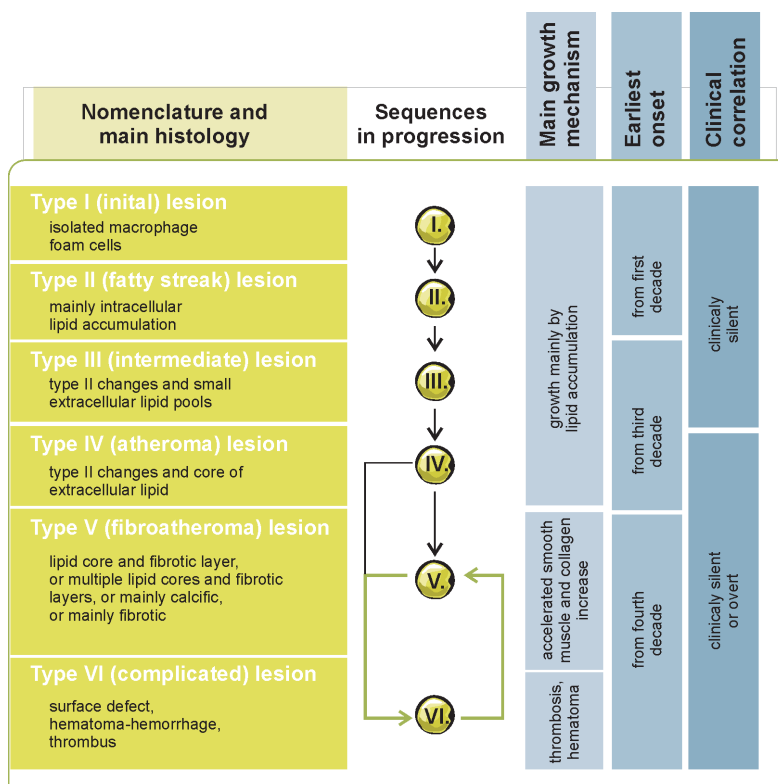
1. ábra

Az ascendens és descendens normál és felső határ az életkor függvényében.
Hannuksela és mtsai (2)

1. a jól ismert „szélkazan” funkció teszi lehetővé, hogy létrejöjjön az artériás középnyomás;
2. a diastolés nyomás biztosításával a coronariaperfúzió jön létre.

Az aorta mérete az életkorral változik (2), csakogy növekedéskor az összes segmens és hossz egyaránt nő, míg öregedéskor a compliance csökkenéséről van szó. A

kollagénfelszaporodás, az intimasclerosis, kalcifikáció következtében az aorta fala merevvé válik. A „szélkazan” funkció csökken, a pulzusnyomás és sebesség nő, ezáltal a perfúzió csökken, különösen a coronariákban. De a „szélkazan” funkció csökkenése miatt a falfeszülés nő, amely aztán az aorta dilatációjához, aneurysma képződéshez vezet. A dilatatio és aneurysmaképződés, pedig a dissectio melegágya.



2. ábra

Atheroscleroticus laesiók típusai hisztopatológiailag. Stary és mtsai (2)

Az idősődéssel az aorta mérete lineárisan változik (1. ábra).

Dilatált proximális aortáról akkor beszélünk, ha:

1. aortagyök 25 mm,
2. sinusok 35 mm,
3. sinotubularis átmenet 30 mm,
4. aorta ascendens 40 mm.

Aorta ascendens mérete és az AD rizikója rendkívül nagy, ha a sinus Valsalva, vagy a sinotubularis átmenet, vagy az aorta ascendens mérete **60 mm felett** van, vagyis **aneurysma** alakul ki.

Aorta hisztopatológia

Atherosclerosis. Az AHA ajánlás az *atheroscleroticus laesiók típusa és szövettani osztályozása* 1995 óta Sary és mtsai (3) szerinti klasszifikációval történik. Az iniciális laesiótól az atheroma képződéséig a beteg panaszmentes, főleg a lipid akkumulációja történik (I-III. típus). A IV. típus a fibroatheromás laesio, az V. típus komplikált, összetett laesiók, az aorta felszíne egyenetlenné válik, haematoma, haemorrhagia, thrombusképződés következhet be, ilyenkor a beteg rendszerint már nem tünetmentes (2. ábra).

Mediadegeneráció. Régebben a *mediadegenerációt* cysticus necrosissal magyarázták. Valójában ilyen cysticus necrosist csak gyermekkori dissectióban találtak. Az AD-t nem magyarázza az aorta falának necrosis vagy cysticus degenerációja.

A *mediadegeneráció* az elasztikus rostok disruptiójával, illetve az elasztikus rostok számának csökkenésével, valamint fokozott proteoglikozid-depositióval jár.

A médiában a simaizomsejtek száma is csökken, gyulladással infiltráció is kialakulhat.

A mediadegeneráció biokémiai mechanizmusaként a médiában megnövekedett matrix metalloproteinázokat (MMP), nevezetesen az MMP2-t és MMP9-t teszik felelőssé. Ugyanennek a két MMP-nak növekedését észlelték Marfan-szindrómában, bicuspidalis vagy tricuspidalis

aortabillentyű-betegségben is, ha már kialakult az aorta-aneurysma. Az MMP2 és MMP9 elasztolitikus aktivitással bírnak. Fokális simaizomvesztéssel, a media hyperplasiás celluláris remodellingje alakul ki. A *dilatatio* azért jön létre, hogy a falfeszülést csökkentse, tehát ez egy *adaptív mechanizmus*.

Etiológia

Az AD kialakulásáért több rizikófaktort sikerült azonosítani. Mindazok a tényezők, amelyek az aortát károsítják, dissectióhoz vezethetnek. Az aortát károsító hatások lehetnek:

1. *direkt mechanikus hatások* (pl. hypertonia, volumen-terhelés, hypervolaemia graviditásban, iatrogén trauma, trauma stb.) és/vagy
2. *az aorta falának összetételét károsító hatások* (pl. kötőszöveti betegségek, gyulladások, autoimmun betegségek stb.).

A leggyakoribb predisponáló tényezők közül kiemelendő az International Registry of Aortic Dissection (IRAD) adatai szerint (4): a hypertonia (72%), az atherosclerosis (31%), az anamnézisben szereplő szívsebészeti beavatkozás (18%), az aortaaneurysma (16%), iatrogén trauma (5%), trauma – isthmus rupturával vagy lokális dissectióval, illetve kokainabúzus. A Marfan-szindróma az összdissectiók 5%-át teszi ki (1. táblázat).

A 40 év alatti betegekben természetesen a hypertonia (34%) és atherosclerosis (1%) kevésbé játszanak szerepet, viszont a Marfan-szindróma, a bicuspidalis aorta, előző szívsebészeti műtét annál inkább (5).

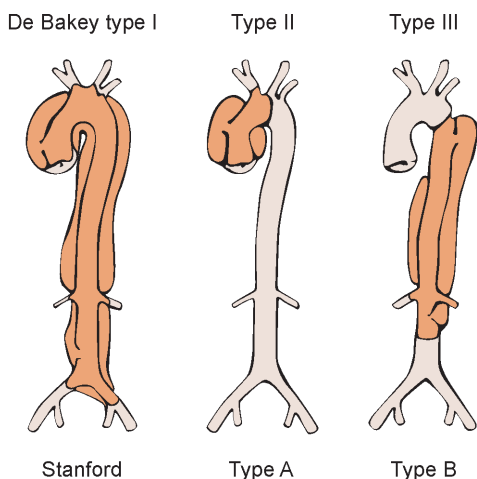
Aortadissectio definíció

A legnagyobb falfeszülés helyén intimaszakadás (tear) jön létre, a vér a médiába penetrál, a nagy nyomás a mediát elemeli, intima flap alakul ki, fals lumen keletkezik a valódi lumen hosszában.

1. táblázat

Demográfiai adatok és anamnézis akut aortadissectiók betegeiben (n=464). Hagan és mtsai IRAD 2000 (4)

Variable	n (%)	Type A, n (%) (n = 289)	Type B, n (%) (n = 175)	p Value Type A v B
Patient history				
Marfan syndrome	22/449 (4.9)	19 (6.7)	3 (1.8)	0.02
Hypertension	326/452 (72.1)	194 (69.3)	132 (76.7)	0.08
Atherosclerosis	140/452 (31.0)	69 (24.4)	71 (42)	<0.001
Prior aortic dissection	29/453 (6.4)	11 (3.9)	18 (10.6)	0.005
Prior aortic aneurysm	73/453 (16.1)	35 (12.4)	4 (2.3)	0.006
Diabetes	23/451 (5.1)	12 (4.3)	11 (6.6)	0.29
Prior cardiac surgery	83(17.9)	46 (15.9)	37 (21.1)	0.16



3. ábra

AD klasszifikáció DeBakey szerint: I. típus: ascendens és descendens; II. típus: csak az ascendens; III. típus: csak a descendens; Stanford szerint: "A" típus: az ascendens érintett (DeBakey I és II); "B" típus: csak a descendens (DeBakey III)

Aortadissectio klasszifikáció

Az osztályozás a dissectio lokalizációja és ideje szerint történhet.

1. Az AD lokalizációja szerint, két klasszifikáció ismeretes: a DeBakey és a Stanford szerinti (3. ábra).

Stanford vs. DeBakey: a beteg sorsát az dönti el, hogy az ascendens érintett-e vagy sem, függetlenül attól, hogy hol van tear. Ma már a klinikumban és a saját gyakorlatunkban is a Stanford szerinti osztályozást használják:

„A” típusú AD-ról beszélünk, ha az ascendens és/vagy ív érintett, függetlenül attól, hogy distalisan is van-e AD, vagy sincs.

„B” típusú AD-ról van szó, ha csak a descendens érintett, a bal a. subclavia, ligamentum arteriosum (isthmus) alatt.

A terápiás konzekvencia szempontjából fontos tudnunk, hogy „A” vagy „B” típusú AD-ról van-e szó. Mint látni fogjuk „A” típusú AD-ban többnyire sürgős sebészi beavatkozásra van szükség, míg „B” típusú AD-ban többnyire gyógyszeres kezelés is elegendő.

2. Az AD ideje szerint, lehet akut (>2 héten belüli), szubakut (2 hét – 2 hónap között) vagy krónikus (> 2 hónap tül).

Természetes lefolyás

Az „A” típusú AD-ban a betegek 40%-a azonnal meghal.

A kezeletlen akut „A” típusú AD-ban a betegek további 50%-a hal meg 48 órán belül, tehát 1% óránként a halálozás (6).

A különböző okokból csak gyógyszeresen kezelt „A” típusú AD-ban a betegek kórházi mortalitása 58% volt (4). A halálozási adatok azt bizonyítják, hogy ezeknél a betegeknél a gyors diagnózis és terápia életmentő.

Elefteriades és mtsai szerint a kezeletlen akut „B” típusú AD-ban az iniciális halálozás 9%, a betegek

66%-ánál pedig nincs olyan specifikus szövödmény, amely sebészi ellátást igényelne (7). Az adatok szerint az akut „B” típusú dissectio benignusabb, mint az akut „A” típusú AD.

A továbbiakban főleg az akut „A” típusú AD-val foglalkozunk, hiszen a kardiológus főleg ennek a kórképnek diagnosztikus és terápiás nehézségeivel szembesül.

▶ Akut „A” típusú aorta dissectio természetes lefolyása

Az „A” típusú dissectióban **2 helyen** jöhet létre tear (szakadás, berepedés):

1. A billentyűsiktől néhány cm-re jön létre. Ez a leggyakoribb forma. A tear általában az aorta átmérőjének több mint a fele.

A tear haladási iránya szerint, lehet:

1. **anterograd:** az aorta jobb anterior falától spirálisan halad az ív és descendens felé, az aorta bal posterior fala mentén. Tehát előlről jobbról-balra hátrafelé;

2. **retrograd:**

- ▶ **coronaria ostium felé** (vagy maga a dissectio propagációja révén, vagy a fals lumen komprimálja a coronariaszágadékat) – az össz. AD-ok 10%-ában jöhet létre, ilyenkor akut myocardialis infarctus (AMI) alakul ki. Általában, az idejében elvégzett műtéttel, a definitív infarctus elkerülhető;
- ▶ **pericardium felé** a dissectio tamponád kialakulásához vezethet.

Tamponád + AMI az AD-ban 80%-os mortalitással jár.

Aortainsufficiencia (AI) alakulhat ki a flap és/vagy az aorta billentyű prolapsusával vagy a nélkül.

2. Isthmusból kiindulva retrograd terjedéssel is kialakulhat. Ez a ritkább forma, az „A” típusú dissectiók kb. 20%-a.

A leszakadt intima az aortát valódi és fals lumenre osztja.

A fals lumen több módon viselkedhet:

1. *kommunikálhat a valódi lumennel*, rendszerint két helyen: a ki- (entry) és belépés (reentry) helyén. Ez a leggyakoribb forma. Ritkábban többszörös kommunikáció is kialakulhat;
2. *vakon végződhet*, az esetek 4–12%-ában, benne *thrombus* alakul ki, ez a szerencsésebb „megoldás”, ezt a „természet endografijának” is nevezhetjük;
3. *az adventitiába penetrál*, aorta rupturához, és a beteg halálához vezet.

Aorta oldalágak kompressziója a valódi vagy állumen által a lokalizációnak megfelelő malperfúzióhoz vezet.

▶ Krónikus „A” típusú AD

Ha a szövödmények nem alakulnak ki, vagy nem számottevőek, és a beteg túléli az első epizódot, a meggyengült aorta fala, mely a parciális mediából és az adventitiából áll, idővel dilatál, aneurysma alakul ki.

Az aneurysmaképződés az opus egyik fő indikáció krónikus aorta dissectióban.

Klinikai tünetek

Az AD kimenetelét befolyásoló tényezők:

1. a dissectio típusa,
2. akut, szubakut vagy krónikus,
3. a beteg állapota, stabil vagy instabil volta,
4. az ellátó intézet személyi és eszközös feltételei.

A többi között ez utóbbinak óriási jelentősége van. Sajnálatos módon az orvosok 30%-a más diagnózist feltételez!

A klinikai tünetek (és %-os előfordulás) a következők (4):

- ▶ *Az anamnézisben (többnyire kezeletlen) hypertonia 75%-ban, Marfan-szindróma 5%-ban stb. szerepel.*
- ▶ *Az aortás fájdalom (8) az esetek 85%-ában észlelhető az erős, megsemmisítő, hasító, égető, könyörtelen jellegű mellkasi fájdalom.*

A fájdalom lokalizációja jelzi, hogy hol van a dissectio helye: az aorta ascendens retrosternalisan, az ív a nyakban vagy állkapocsban, az aorta descendens interscapularisan, az abdominalis a hasban stb. okozhat fájdalmat.

Rendkívül jellegzetes lehet a „*migráló fájdalom*”, mely az aorta dissectio extenziójával, haladási irányával függ össze.

- ▶ *Akut AI 45-68%-ban fordul elő.*
- ▶ *Szívelégtelenség (SZE) 5%-ban észlelhető.*
- ▶ *Új neurológiai tünet az AD-k 12%-ában lehet (paraplegia 5% a spinalis chorda hypoperfúziója miatt, stroke)*
- ▶ *Pulzus- és vérnyomáskülönbség, végtag ischaemia 24%-ban fordul elő.*
- ▶ *Hipoperfundált szerv (ek) ischaemiája (melaena 2%, renalis insufficiencia 9%)*
- ▶ *Hypertonia a betegek 32%-ában észlelhető.*

- ▶ *Syncope 18%-ban jelentkezik*, amely általában agyi vérkeringési zavarra, „vérvesztésre” a pericardiumba, pleurába vagy éppen AMI-ra (coronaria szájadék!) utal. De kialakulhat csupán a nagy fájdalomtól vagy az aorta baroreceptorainak aktivációjától is.
- ▶ *Shock 20%-ban fordul elő*, ilyenkor a beteg *hypotoniás* (RR > 80 Hgmm). Mindig keresni kell az okát, mert ennek hátterében rendszerint tamponád (17%), akut, súlyos AI vagy AMI (10%) áll.

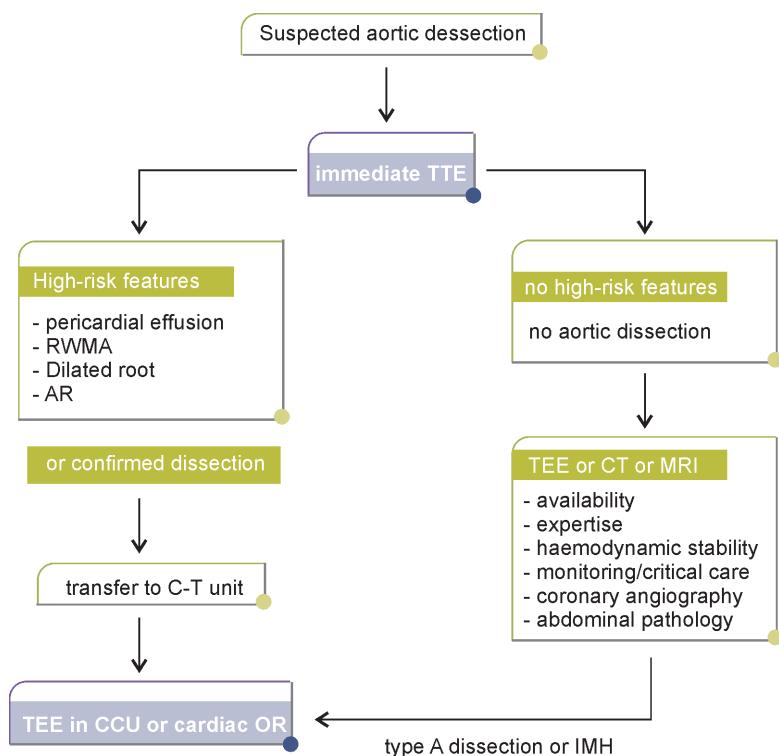
Diagnózis

Az akut „A” típusú AD kimenetele a diagnózis felállításának a sebességén múlik. A diagnosztikus eljárásnak gyorsnak kell lennie, mégpedig a beteg legkisebb igénybevételével.

Minden kórképben a diagnózis a klinikai tünetek alapján, biomarkerek, neminvaszív és invazív eljárásokkal történhet.

1. Az AD-ban jelenleg *a klinikai tünetek alapján történik a diagnosztikus algoritmus felállítása*. Von Kodolitsch és mtsai tanulmánya szerint például, ha a beteg anamnézisében hypertonia szerepel, aortás fájdalom, pulzus- és vérnyomás különbsége van, és a mRtg-en a mediastinum kiszélesedett, akkor 80%-os a valószínűsége egy AD-nak (9).
2. A *biomarkerek* az AD diagnózisában még nem képezik a mindennapok gyakorlatát. Tudjuk, hogy a smooth muscle myosin heavy chain protein (smMHCP) az AD korai óráiban, megemelkedik (10). A D-dimer szint nő (11), C reaktív protein (CRP), fibrinogén, soluble elastin fragments (SELAF) az AD-ban szintén nő (12). Bár ma még reálisan a biomarkerek alapján nem lehet az AD-t meghatározni, de a jövőben valószínűleg nagyobb szerepet játszhatnak az AD diagnózisában (13).
3. A *neminvaszív eljárások, a transoesophagealis echokardiográfia (TEE)*, CT és MRI 95-100% körüli szenzitivitással és 87-100%-os specificitással bírnak, a TTE 78-90%-os szenzitivitással, 85-95%-os specificitással (14). A *mellkasröntgen* (kiszélesedett mediastinum, abnormális aorta) *szenzitivitása 64-71%* a biztosan AD-os betegek között. Inkább screening test-ként használatos az aorta vizsgálatára és vérzés kimutatására. A neminvaszív eljárások közül bár az **MR-angio és CT** rendkívül jó képalkotó eljárások az AD diagnózisában, de a sokszor *kritikus állapotban lévő betegben nehezen kivitelezhetők*. Ráadásul *kontrasztanyag-igényesek*, nem beszélve a CT irradiációs kockázatáról fiatal betegekben. A CT és MRI nagy előnye az echóval szemben, hogy axialis és sagittalis metszetek készülnek az aortáról, az entry-reentry jól ábrázolódik és mindezt egyetlen image-ből.

Az echo előnyei a CT, MRI-vel szemben gyors, mobilis, bedside elvégezhető, széles körben elérhető, nem kell kontrasztanyag és röntgen, dinamikus ábrázolás törté-



4. ábra

Algoritmus az echokardiográfia alkalmazására akut aorta szindrómában (lásd szöveg)
RWMA: regionális falmozgászavar; AR: aortaregurgitatio; C-T unit: cardiothoracicus unit; CCU: coronary care unit; OR: műtő.
Meredith és Masani (15)

nik, a struktúrák, mind az aortabillentyű, mind a pericardialis fluidum, mind a coronariaszájadékok pontosabb ábrázolása lehetséges.

First line neminvaszív vizsgálat a transthoracalis echokardiográfiai vizsgálat (TTE), különösen instabil betegekben (4. ábra). Tapasztalt vizsgáló már a TTE-val is diagnózishoz juthat. A TTE-nak egyébként az egyéb akut mellkasi fájdalommal kórképek (mint AMI, pulmonalis embolia) differenciáldiagnózisában is óriási a jelentősége. Míg AMI-ban és a pulmonalis emboliában az ideje korán megkezdett antikoagulálásnak terápiás és életmentő hatása van, addig az AD-ban a beteget megölhetjük vele.

Ha a TTE vizsgálattal az AD igazolódik vagy a betegnek nagy kockázatú szövődményei vannak (4. ábra), tehát nagy a valószínűsége az AD-nak, akkor a beteget azonnal szívsebészeti centrumba kell küldeni.

A TEE second line noninvasív vizsgálat. A TEE vizsgálatot anaesthesia alatt az őrzőben vagy a szívsebészeti műtőben kell végezni. Tehát még egyszer, a beteget lehetőleg a TEE elvégzése előtt szívsebészeti centrumba kell küldeni (4. ábra).

Ha a TTE vizsgálattal nincs diagnózis és az AD gyanúja fennáll, akkor jön szóba a TEE, CT vagy MRI. Hogy melyikre kerül sor, függ a vizsgálóeljárások elérhetőségétől, a vizsgáló tapasztalatától, a beteg hemodinamikai stabilitásától stb. (4. ábra). Ha igazolódik az „A” típusú AD, vagy egyéb ascendensét érintő elváltozás, akkor a beteget meg kell operálni (15).

4. Az angiográfia volt az első diagnosztikus eszköz AD-ban az 1970-es években, de ma már ritkán használatos diagnosticus célra.

A koronarográfia akut „A” típusú diszeccióban lehetőleg kerülendő. A beteg állapotát ronthatja maga az invazív beavatkozás.

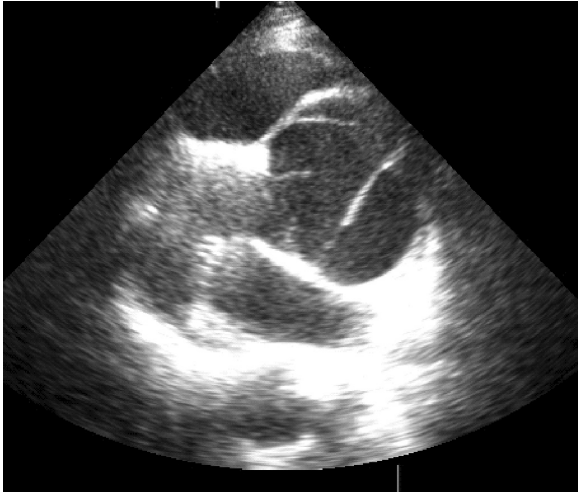
„A” típusú diszeccióban stabil betegben vagy a krónikus AD-ban, „B” típusú diszeccióban, a coronariastatus tisztázása céljából, a radiális vagy brachialis felől, elvégezhető.

Mire kell válaszolni az „echós”-nak aortadiszeccióban?

1. „A” típusú vagy nem? Tehát érinti-e az ascendenst. Ha igen, gyors terápiás döntéshozatal, műtét szükséges.
2. Pericardialis folyadék van-e vagy nincs? Ha van, azonnali műtét szükséges! A tamponád kialakulásának veszélye független a talált pericardialis folyadék mennyiségétől! Sürgősségi tünet!
3. Aorta - annulus patológia, AI mechanizusa. A sebészeti stratégiát befolyásolják.
4. A coronariaszájadékok érintettek-e? Szintén a sebészeti stratégia felállításában segítség.

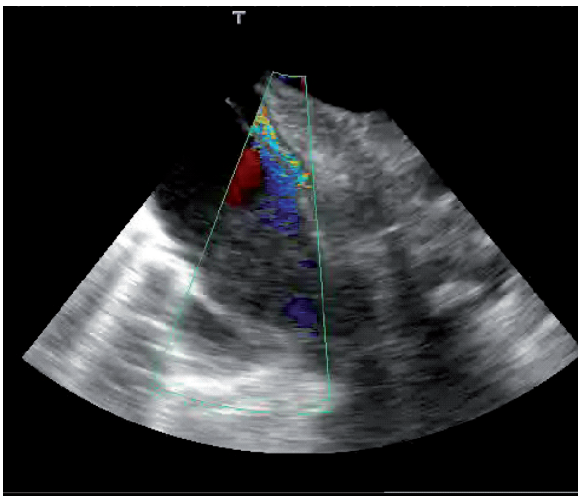
Az aortadiszecció echojelei (5. és 6. ábra):

- ▶ intima flap: vékony, mobilis, hártás echo
- ▶ kettős lumen fals lumen:
 - ▶ > valódi lumen (diastolében collabál)
 - ▶ a flow kisebb vagy nincs
- ▶ entry tear > 5 mm, turbulens jet látható a fals lumen felé
- ▶ ascendens és/vagy a gyök dilatált
- ▶ aortaregurgitatio
 - ▶ 0–4 (súlyos PHT <250 ms)



5. ábra

Marfanos beteg TTE, hossztengetű parasternalis felvételen dilatált aorta ascendens és az intima flap jól látható.



6. ábra

Supracostalis felvételen az aorta descendensen a kicsiny valódi lumen (turbulens, mozaik színek) és a nagy állumen, benne részben áramlás (piros), részben thrombus (szürke echók) látható.

- ▶ a flap és/vagy aorta billentyű prolapsusával v a nélkül
- ▶ bal kamra dyssynergia, infarctus – dissectio a coronaria ostiumba vagy a valódi lumen collabál a diastole alatt.
- ▶ pericardialis fluidum – dissectio a pericardiumba – sürgősségi tünet
- ▶ pleuralis fluidum, periaorticus extravasatio, bal pitvari kompresszió - sürgősségi tünet

Az *intima flap* kimutatása AD-ban a diagnózis felállításának sarkalatos pontja. Mobilis, vékony hártya, amely az egész szív ciklus alatt mozog. A krónikus dissectióban azonban veszít a mobilitásból. Nagyon fontos tisztázni, hogy a proximalis aorta szakaszon látható-e intima flap, ugyanis ez határozza meg, kell-e sürgős sebészi beavatkozás. A distalis szakasz nem olyan fontos, mindaddig, amíg a klinikum nem utal rá (malperfusio a hasban, alsó végtagokban). Sokszor *fals diagnózishoz* vezethetnek *lineáris artefactumok és reverberációk*. A reverberációk az aortagyöknel a bal pitvartól, az aorta ascendensben a jobb artéria pulmonalistól eredhetnek. M-móddal és color-Dopplerrel könnyen leleplezhetők.

A *valódi és fals lumen elkülönítése* a terápiás döntéshozatalhoz – a kanülálás helye, a stent graft bevezetésének helye, felhelyezése – fontos és szükséges:

1. A valódi lumenben az áramlás, a Doppler-jel nagyobb, mint a fals lumenben. Nyilvánvaló, hogy a bal kamrából a vér a valódi lumenbe lökődik, tehát itt az áramlás nagyobb.
2. A valódi lumen *mérete* a gyöknel és az ascendensben nagyobb, a descendensben kisebb, mint az állumen.
3. *Konfiguráció*: a valódi lumennél kör vagy ovális formájú, a fals lumen, pedig félhold alakú.
4. Az *intima flap curvaturája* a valódi lumenben konkáv, a fals lumenben konvex.
5. *Thrombus* a valódi lumenben ritka, a fals lumenben gyakori.
6. „*Cobweb*” (pókháló), vagyis az *intima kis leszakadt darabkái* soha nem láthatók a valódi lumenben.
7. *Fali kalcifikáció* a valódi lumenre rendkívül specifikus jel, állumennél hiányzik.
8. Az *oldalágak érintettségében* nincs különbség a két lumen között.

AD-ban általában az intima flap 2 lumenre osztja az aortát, valódi és fals lumenre.

De *lehet 3 lumenű* is, általában „A” típusú dissectióban látható, 2 fals lumen és 1 valódi lumen.

Lehet *dupla hengeres* is az aorta, circumferentialis AD-ban, centrálisan a valódi, körkörösén a fals lumen helyezkedik el.

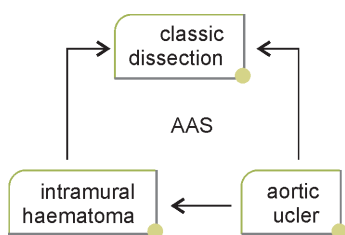
A fals lumen áramlási viszonyait befolyásoló tényezők: az intimaszakadás (tear) helye, a szakadás hossza, a tear síkja, és a reentry-k vagy belépési pontok száma. Típusos esetben 1 kilépési hely (entry) és 1 egy belépési hely (reentry) van, de elég gyakran több reentry alakul ki.

Thrombusformáció a fals lumenben gyakori. Egyrészt az alacsony áramlás miatt, másrészt maga az intimaszakadás okozta egyenetlen felszín és a cobweb triggereli a szöveti thrombus activáló faktorokat. A fals lumenben kialakuló thrombus néha előnyt jelenthet, hiszen a további progressziót megakadályozhatja, mintegy a természet stent graftjának tekinthető.

Thrombusformáció a valódi lumenben ritka, de előfordulhat.

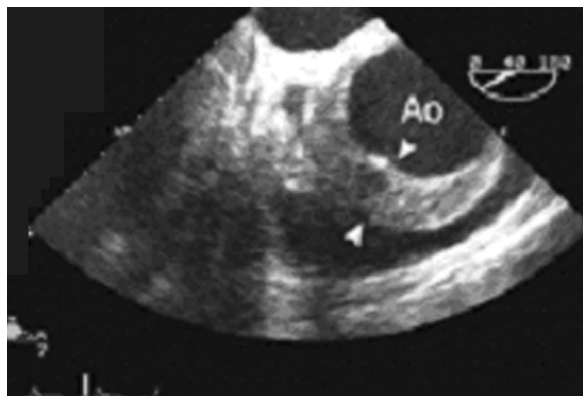
Predisponáló tényezők:

1. atherosclerosis talaján insitu thrombus,



7. ábra

Akut aorta szindróma. A nyílak az egyes kórképek egymásba való átmenetét, progresszióját



8. ábra

Intramuralis haematoma (IMH). Transoesophagealis rövid tengelyű felvétel az aorta gyökről. Az aorta fala jelentősen megvastagodott (fehér nyíl). Az intimán lokális fénylő echo az atherosclerosisra utal- ez az egyik metódus, amivel az az IMH elkülöníthető az aortaaneurysma thrombusától. Egy echo lucens rész látható a haematomán belül, flap vagy fals lumen nincs. Az aorta körül egy echomentes keret látható, szabad vér jelenlétére utal. Meredith és Masani (15)

2. ritkán, ha a leszakadt intima a valódi lumenbe vetül és lassítja az áramlást,
3. az állumen thrombusa „belőghat” egy újabb tearen keresztül,
4. az állumen thrombusa migrálhat a valódi lumenbe.

Akut aorta szindróma (AAS)

Az AAS-hoz tartozó kórképek, az AD, az intramuralis haematoma (IMH) és a penetráló atheroscleroticus ulceratio (PAU) (16). Fontos tudnunk, az IMH és PAU hasonló klinikummal rendelkeznek, mint az AD. Ezek a kórképek egymásba átmenhetnek (7. ábra), és ha az ascendenst érintik, a terápiás konzekvencia hasonló az „A” típusú AD-hoz.



9. ábra

Penetráló atheroscleroticus ulcerus. A transoesophagealis echon az aorta descendensen súlyos atheroma látható, mely lokális bebottosulást okoz plakk ruptúra során (fehér nyíl). Meredith és Masani (15)

IMH

Az IMH az AD-os esetek 3–5%-áért felelős. A vasa vasorum ruptura vagy plakkruptúra okozhat IMH-t. Az IMH sokkal gyakrabban rupturálhat (35%-ban), mint a klasszikus AD, miután az adventitiával közvetlenebb kapcsolatban van. Ha progrediál, AD alakulhat ki az esetek 33%-ában (17), ezért ha az ascendenst érinti a folyamat, sebészi terápia szükséges.

Az aorta-fal-vastagság >7 mm, jellegzetes módon félholdszerűen öleli körül az aortát, benne echomentes területek láthatók (8. ábra). Nincs intima flap, nincs tear vagy fals lumen. Főleg az aorta descendensen alakulnak ki. De kialakulhatnak az ascendensten is, ilyenkor ugyanúgy kell kezelnünk, mint az AD-t. Az IMH regrediálhat vagy progrediálhat dissectio vagy ruptura felé. Sokszor van szükség kiegészítő CT vagy MR-vizsgálatra.

PAU

A PAU fokális laesio, a descendensen, illetve az abdominalison észlelhetők leggyakrabban. Az időskor betegsége, kiterjedt atherosclerosisra társul. A PAU során az intimán kialakuló atheroscleroticus plakk a mediába penetrál. Az erosio elérheti a vasa vasorumot is, így IMH alakulhat ki, majd dissectio. Adventitialis erosio aneurysmaképződéshez vagy ruptúrához vezethet, kb. 40%-ban (18). A plakkruptúra jellegzetes echoképet ad, bebottosul az aorta lumenébe, puha echo, a kalcifikált intima disruptiója látható (9. ábra). Intima flap nincs. Ha dissectio alakul ki, akkor az rendszerint nem hosszú szakaszú, az intima flap is kevésbé mobilis, éppen a durva calcificatio miatt.

2. táblázat

Sebészi terápia akut "A" típusú (DeBekay I és II) aortadissectióban. Nienaber és Eagle (19)

Recommendation*	Class
Emergency surgery to avoid tamponade/aortic rupture	I
Valve-preserving surgery: tubular graft if normal-sized aortic root and no pathological changes in valve cusps	I
Replacement of aorta and aortic valve (composite graft) if ectatic proximal aorta and/or pathological changes of valve/aortic wall	I
Valve-sparing operations with aortic root remodelling for abnormal valves	Ila
Valve preservation and aortic root remodelling in Marfan patients	Ila

*All recommendations are level of evidence C.
Adapted from Nienaber and Eagle.⁴

Terápia

AKUT „A” TÍPUSÚ DISSECTIÓBAN

Dissectio gyanúja esetén, a beteget intenzív osztályon kell elhelyezni. A terápia megkezdésével egyidőben, a TTE vizsgálatnak is meg kell történnie, minél hamarabb diagnózishoz kell jutni (4. ábra).

A terápia a következőkből áll:

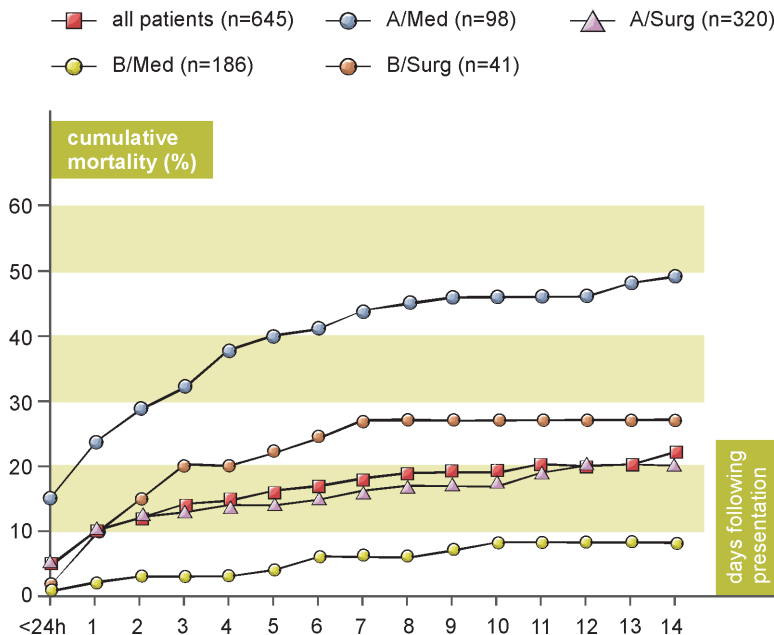
▶ **Gyógyszeres terápia**

1. A systolés vérnyomást 100–120 Hgmm-re csökkenteni – elsősorban béta-blokkolóval (BB), vazodilatátor, ACE-gátló, ha szükséges. Hypotonia (az okát keresni kell), nagy AI esetén BB óvatosan.

2. Fájdalomcsillapítás ópiáttal. A beteg sokszor nemcsak a fájdalommal küzd, hanem kifejezett anxietással is, ami ronthatja a prognózist.

- ▶ **Intubáció, mechanikus ventiláció** hemodinamikai instabilitás esetén.
- ▶ **Regionális sebészeti centrumba** küldeni a beteget minél hamarabb! Ne feledjük, a mortalitás 1% óránként!
- ▶ **Sebészi terápia** (lásd lejjebb).
- ▶ **Nem sebészi a terápia**, a betegek 10%-ánál a következők miatt nem jön szóba, vagy a műtét nem végezhető el:
 1. Izolált ív dissectio esetén, rendkívül ritka;
 2. 80 év felett;

14 days mortality ny type and management



10. ábra

14 napos mortalitás a dissectio típusa és terápia szerint. Hagan et al (4)

Intervencionális terápia aortadissectióban. Nienaber és Eagle (19)

Recommendation*	Class
Stenting of obstructed branch origin for static obstruction of branch artery	IIa
Balloon fenestration of dissecting membrane plus stenting of aortic true lumen for dynamic obstruction	IIa
Stenting to keep fenestration open	IIa
Fenestration to provide re-entry tear for dead-end false lumen	IIa
Stenting of true lumen	
To seal entry (covered stent)	IIb
To enlarge compressed true lumen	IIa

*All recommendations are level of evidence C.
Adapted from Nienaber and Eagle⁴

- 3. egyéb comorbiditás miatt a műtét nem végezhető el; vagy
- 4. a beteg nem egyezik bele a műtétbe.

▶ **Intervencionális terápia - fenestratio és endovascularis stent graft felhelyezés (EVAR):** „A” típusú dissectióban egyenlőre csak nagyon selectált betegeknek.

▶ **Sebészi terápia „A” típusú dissectióban**

Az akut „A” típusú dissectio sebészeti emergencia. Sebészi vs. gyógyszeres terápia „A” típusú dissectióban a 14 napos mortalitási adatok szerint egyértelműen a sebészi terápia mellett szól. Az AD („A” és „B” típusú) mortalitási adatai (lásd 10. ábra).

„A” típusú AD gyógyszeres vs. sebészi terápia mortalitási adatok:

- ▶ az első 24 óra gyógyszeres 20%, sebészi 10%,
- ▶ 7. nap gyógyszeres 40%, sebészi 13%
- ▶ 14. nap gyógyszeres 50%, sebészinél 20%.

A perioperatív, korai halálozást befolyásoló tényezők gyakorisági sorrendben, %-os megoszlásban a következők:

- ▶ akut AD 30% (krónikus 8%)
- ▶ neurológiai tünet 36%
- ▶ hypoperfusio 33%
- ▶ hypotonia 21%
- ▶ tamponád 17%
- ▶ myocardialis inf. 8%

Sebészeti centrumba került betegek 90%-a műtétre kerül. A műtétnek még a szövődmények kialakulása előtt meg kell történnie. Minél több a szövődmény és minél hosszabb ideig állnak fenn, annál nagyobb a sebészeti mortalitás!

A rekonstrukció célja a ruptura, a tamponád, az akut AI okozta SZE és az AMI megakadályozása, melyek a beteg halálához vezethetnek.

A sebészi indikációk „A” típusú AD-ban a 2. táblázatban vannak feltüntetve (19).

A sebészi beavatkozáskor az aorta ascendens rekonstrukciója történik. A beteg életét veszélyeztető proximális aortán, a szakadás helyén resectio, majd graft (conduit) vagy billentyűmegtartó műtétnél interpositum) felhelyezésére kerül sor.

Az aorta rekonstrukció többféle módon történhet:

1. Conduittal Bentall, módosított Bentall (71%), vagy Cabrol szerint (4%), vagy
2. Billentyűmegtartó műtét David vagy Yacoub szerint (24%).

A distalis szakasszal (a betegek 20–30%-ánál érintett) ilyenkor nem „törődnek”. Az „A” típusú AD sebészeti megoldásakor, az állumen in situ megmarad. Ha az állumen az aorta több mint 70%-ánál nagyobb, akkor szekunder dissectio alakulhat ki. Ha szükséges, második ülésben végzik el a distalis szakasz rekonstrukcióját, többnyire EVAR-ral.

AKUT „B” TÍPUSÚ DISSECTIÓBAN

- ▶ **Gyógyszeres terápia**, mint „A” típusú dissectióban.
- ▶ **Műtét, fenestratio** vagy EVAR jön szóba ruptura, malperfusio, progresszív dissectio, perzisztáló fájdalom esetén, vagy ha a beteg a gyógyszeres kezelésre nem reagál.

Az intervencionális (fenestráció, EVAR) beavatkozás indikációi a 3. táblázatban láthatók.

KRÓNIKUS „A” TÍPUSÚ DISSECTIÓBAN

Műtét szükséges, ha olyan tünetek alakulnak ki, amelyek, az AD következményei. Ezek a tünetek a következők: aneurysma, szívelégtelenség, angina, AI, stroke, fájdalom.

Utánkövetés

A hosszú távú utánkövetés és terápia sikeres beavatkozás után rendkívül fontos. Különösen akkor, ha a beteg hypertoniás, idős, az aorta dilatált, az állumen átjárható vagy a beteg Marfan-szindrómás (20). Az első epizódot túlélő betegek kb. 30%-ánál 5 éven belül várható aorta ruptura, a dissectio extensiója vagy aneurysma képződés (21). Ráadásul ezek a szövödmények az első néhány hónapban alakulnak ki.

Minden betegnek BB terápiában (intolerancia esetén ACE-gátló) kell részesülnie, mégpedig élete végéig. A célvérnyomás 120/80 Hgmm.

Minden betegnél CT vagy MR-vizsgálat az első, a harmadik, hatodik és a tizenkettedik hónapban, ezt követően a statustól függően 6-12 havonta szükséges (1).

Összefoglalás

Az akut aortadissectio még a mai technológiai, terápiás módszerek mellett is sok kihívással, nagy mortalitással

járó kórkép. A 60. életév körül jelentkezik, férfiakban kétszer gyakrabban, mint a nőknél. A gondos anamnézis-felvétel mellett, gondolni kell a dissectio lehetőségére. A két fajta klasszifikáció, a DeBakey és Stanford közül, ez utóbbi használata terjedt el. Mindkét klasszifikáció lényege, hogy meghatározza az aorta ascendens érintettségét, ennek ugyanis a prognosis és a terápia szempontjából van jelentősége. Általában „A” típusú dissectióban műtét szükséges, „B” típusú dissectióban a gyógyszeres terápia elegendő. TTE, TEE, CT, MRI és ritkábban angiográfia történik a diagnózis felállításakor. A first line diagnosztikus eljárás különösen instabil, shockos betegben a TTE vizsgálat. A TEE vizsgálat anaesthesiában az őrzőben vagy műtőben történik. CT vagy MRI végezhető, ha nincs diagnózis vagy súlyos szövödmény. Az első terápiás teendő a tensio rendezése (systolés nyomás 120 Hgmm alá) béta-blokkolóval vagy vazodilatátorral, fájdalomcsillapítás. A hosszú távú gyógyszeres terápia szintén béta blokkolóval történik. A flow up során a tensio kontrollja mellett reguláris CT vagy MRI javasolt a késői szövödmények elkerülése érdekében.

Irodalom

1. Erbel R, Alfonso F, Boileau C, et al: *Diagnosis and management of aortic dissection: Recommendations of the Task Force on Aortic Dissection, European Society of Cardiology. Eur Heart J* 2001; 22:1642
2. Hannuksela M, Lundqvist S, Carlberg B. *Thoracic aorta: dilated or not? Scand Cardiovasc J.* 2006; 40: 175-8.
3. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. *A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation.* 1995; 92: 1355-74.
4. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al. *The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. JAMA* 2000; 283:897-903.
5. Januzzi JL, Isselbacher EM, Fattori R, et al. *Characterizing the young patient with aortic dissection: results from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). J Am Coll Cardiol* 2004; 43:665-9.
6. Anagnostopoulos CE, Prabhakar MJ, Kittle CF. *Aortic dissections and dissecting aneurysms. Am J Cardiol* 1972; 30:263.
7. Elefteriades JA, Lovoulos CJ, Coady MA, et al: *Management of descending aortic dissection. Ann Thorac Surg* 1999; 67:2002; discussion 2014
8. Wooley CF, Sparks EH, Boudoulas H *Aortic pain. Prog Cardiovasc Dis* 1998; 40:563-589.
9. Von Kodolitsch Y, Schwartz AG, Nienaber CA. *Clinical prediction of acute aortic dissection. Arch Intern Med* 2000; 160:2977-82
10. Suzuki T, Katoh H, Watanabe M, et al. *Novel biochemical diagnostic method for aortic dissection: results of a prospective study using an immunoassay of smooth muscle myosin heavy chain. Circulation* 1996; 93:1244-9.
11. Eggebrecht H, Naber CK, Bruch C, et al. *Value of plasma fibrin D-dimers for detection of acute aortic dissection. J Am Coll Cardiol* 2004;44:804-9.
12. Shinohara T, Suzuki K, Okada M, et al. *Soluble elastin fragments in serum are elevated in acute aortic dissection. Arterioscler Thromb Vasc Biol*2003; 23:1839-44.
13. Aaron M. Ranasinghe, MD and Robert S. Bonser, MD* *Biomarkers in Acute Aortic Dissection and Other Aortic Syndromes J Am Coll Cardiol,* 2010; 56:1535-1541
14. Shiga T, Wajima Z, Apfel C, Inoue T, Ohe Y. *Diagnostic accuracy of transoesophageal echocardiography, helical computed tomography, and magnetic resonance imaging for suspected thoracic aortic dissection: systematic review and meta-analysis. Arch Int Med* 2006; 166:1350-6.
15. Meredith EL, Masani ND *Echocardiography in the emergency assessment of acute aortic syndromes Eur J Echocardiogr* 2009; 10 (1):i31-i39.
16. Vilacosta I, San Roman J. *Acute aortic syndrome. Heart* 2001; 85:365-8.
17. Robbins R, McManus R, Mitchell R, Latter D, Moon M, Olinger G, et al *Management of patients with intramural hematoma of the thoracic aorta. Circulation* 1993; 88:III-10.
18. Coady M, Rizzo J, Elefteriades J. *Pathologic variants of thoracic aortic dissections. Penetrating atherosclerotic ulcers and intramural hematomas. Cardiol Clin North Am* 1999; 17:637-57.
19. Nienaber CA, Eagle KA. *Aortic dissection: new frontiers in diagnosis and management: Part II: therapeutic management and follow-up. Circulation* 2003; 108:772-8.
20. Nienaber CA, von Kodolitsch Y. *Therapeutic management of patients with Marfan syndrome: focus on cardiovascular involvement. Cardiology in Review.* 1999; 7:332-341.
21. Fattori R, Bacchi Regiani L, Bertaccini P, et al. *Evaluation of aortic dissection after surgical repair. Am. J. Cardiol.* 2000; 86 868-72.

Billentyűsebészet

Valve surgery

Horkay Ferenc

Semmelweis Egyetem, Szívsebészeti Klinika

Kulcsszavak: billentyű beültetés, billentyű plastica, percutan billentyű implantáció

Keywords: valve surgery, annulo- and valvuloplasty, percutaneous valve implantation

A modern szívsebészet kialakulásához elengedhetetlen volt a szív-tüdő készülék létrehozása, mely lehetőséget teremtett a szív keringésből való biztonságos kikapcsolására. Az első extracorporalis keringésben végzett műtétet, 1953-ban egy pitvari sövényhiány zárását *Gibbon* végezte el. Ezzel elindult a nyitott szívű műtétek sora (billentyű műtétek, valamint a veszületett fejlődési szívhibák rekonstrukciója stb.). A felnőtt szívsebészeti beavatkozások döntő hányadát a szerzett szívbetegségek jelentik. Alapvetően két nagy csoportot különböztetjük meg: (1) a billentyűbetegségek, és (2) a coronaria vagy ischaemias szívbetegségek. A szívbetegségek stádiumbeosztása a New York Heart Association (NYHA) ajánlása szerint történik. Ez a klasszifikáció igen fontos a műtési indikáció felállítása, a betegség prognózisa, a műtési kockázat és a műtési eredményesség megítélése szempontjából. A szívű műtéteket didaktikailag alapvetően két csoportba osztjuk: zárt és nyitott beavatkozásokra. Az első műbillentyű beültetést 1961-ben *McGoon* végezte, és ezt követően a technológia gyors fejlődésével egyidejűleg a billentyűsebészet is fejlődésnek indult. A műbillentyűk időbeli fejlődésén keresztül könnyen megérthetjük a két alapvető típus (mű, illetve biológiai) előnyeit és hátrányait. A 60-as években megjelent legelső billentyűk mechanikusak voltak, valamilyen mozgó alkatrészrel ellátva (golyóval STAR-EDWARDS vagy lemezzel COOLEV- CUTTER). A 70-80-as években megjelenő biológiai billentyűk borjú pericardiumból (IONESCU-SHILEY), sertésaorta-billentyűből (HANCOCK, CARPENTIER-EDWARDS), vagy emberi aortabillentyűből készültek (homograftok). Ezekben a centrális áramlás miatt nem jött létre haemolyticus anaemia, és ami a jelenkori előnyük a mechanikus billentyűkkel szemben, hogy tartós antikoagulálásra nincs szükség, ugyanakkor élettartamuk limitált, 8-10 év. A 90-es években jelentek meg a második generációs mechanikus billentyűk. Az új technológiából átvett pirolit-karbon ötvözet minden deformáló hatásnak ellenálló antithrombogen felszint biztosít. Az újabb, fix helyzetű billenőlemezek (kétlemezes billentyű: ST. JUDE) jobb centrális áramlást biztosítanak, csökkentve a turbulenciát és a haemolysist. A legújabb irányzat az új generációs keret nélküli ún. „stentless” billentyűk megjelenése meghosszabbítja a biológiai billentyűk élettartamát. Mechanikus billentyűk esetén a beteg élete végéig tartó effektív antikoagulálása kötelező, míg a biológiai billentyűknél csak a posztoperatív három hónapban szükséges. Mindkét típusnál bármilyen invazív beavatkozáskor kötelező az antibiotikus profila-

xis! A mechanikus és biológiai billentyűk tulajdonságait összefoglalva a megfelelő billentyű kiválasztását az AHA/ACC ajánlásai határozzák meg. A natív szívbillentyű hibája megnyilvánulhat szűkületben (stenosis), elégtelenségben (insufficiencia), vagy a kettő kombinációjában (kombinált vitium). Egyidejűleg több billentyű is érintett lehet, így beszélhetünk két vagy három billentyűbetegségről.

Az egyik leggyakoribb billentyűbetegség az **aortastenosis**, amely lehet congenitalis, reumás vagy degeneratív eredetű, ez utóbbi a leggyakoribb. Ha ECHO-val a billentyű két oldalán mért nyomáskülönbség meghaladja az 50 Hgmm-t, és/vagy a billentyűn mért area 1 cm^2 még tünetmentes betegeknél is javasolt a műtét. Sürgető műtét szükséges anginában, syncopében, vagy szívelégtelenségben szenvedő betegeknél. Billentyűplasztika ritkán, döntően fiatal, congenitalis aortastenosisos betegeknél merül fel. A leggyakoribb sebészi beavatkozás a műbillentyű beültetés. A korai posztoperatív halálozás 3% alatt van.

Aortabillentyű elégtelenségben a volumenterhelés a végdiastolés térfogat emelkedéséhez, balkamra-dilatációhoz vezet. Aortainsufficienciát okozhat reumás láz, syphilis, kötőszöveti gyengeséggel járó betegségek, endocarditis vagy aorta ascendens dissectio. A billentyűbetegség hosszú ideig jól tolerálható, azonban a tünetek kialakulásakor a progresszió rendkívül gyors. NYHA III-IV-es csoportban lévő betegeknél a műtét abszolút indikált, míg tünetmentes bal kamrai diszfunkciónál is javasolt a műtési beavatkozás. Műtési megoldásként itt is a billentyű cseréje jön szóba. A korai posztoperatív halálozás 3% alatt van.

Mitralis stenosis okozhat reumás láz, a billentyű és/vagy anulus kalcifikációja, intracardialis thrombus, bal pitvari myxoma és bakteriális vegetáció. Az obstructio diastolés nyomásgrádiens idéz elő a pitvar és a kamra között. Műtét javasolt dyspnoe, terhelési intolerancia, folyadékretentio, orthopnoe, paroxysmalis dyspnoe, thromboemboliás szövődmény esetében. A sebészi terápia billentyűplasztikából (nyitott vagy zárt commissurotómia) vagy műbillentyű beültetéséből áll. Plasztika hajlékony, nem meszes billentyűknél, és döntően a hátsó vitorlán jön szóba. Commissurotómianál a commissuráknak megfelelően hegesen összetapadt mellső és hátsó vitorlák szétválasztását végezzük (a 70-es évektől szinte kizárólag extracorporalis

keringés védelmében). Meszes, nehezen mozgó billentyűknél vagy korábbi billentyűműtét esetén műbillentyű implantációja javasolt. A posztoperatív halálozás mitralis műbillentyű beültetést követően nagyban függ a beteg preoperatív állapotától, átlagban 5% alatti.

A **mitralis billentyűk elégtelen záródása** következtében systolében vér regurgitál a bal kamrából a bal pitvarba. Sokáig a betegség kialakulásának legfőbb oka a reumas láz volt. Az utóbbi években a prolapsus, és a coronariabetegség miatti szekunder insufficiencia lett a domináló tényező. Ide tartozik az akut mitralis insufficienciát, mely lehet endocarditis, trauma, vagy infarctus (papillaris izomszakadás) következménye. A sebészi terápia itt alapvetően a billentyű megtartó plasztikai műtét, és műbillentyű beültetése lehet. Az utóbbi években a billentyű megtartó eljárások kerültek előtérbe; és ez az első választandó megoldás minden olyan esetben, amikor az anatómiai körülmények ezt lehetővé teszik. Plasztikára nem alkalmas esetekben mitralis műbillentyű beültetést végzünk.

A **tricuspidalis vitium** általában funkcionális társvitium. Primer megbetegedése ritkán és csak speciális esetekben alakulhat ki, pl. intravenás kábítószerzókban, vagy jobb kamrai pacemaker elektróda okozta tricuspidalis endocarditisnél. Leggyakoribb tünetek a dyspnoe, a gyengeség, esetleg nagyvérköri pangás. Az esetek túlnyomó többségében valamilyen plasztikai műtétet végzünk (De Vega-plasztika). Endocarditisnél szükség lehet a

vegetációk műtéti eltávolítására, de a natív billentyű általában ilyenkor is megőrizhető. Ha mindenképp műbillentyű beültetésére van szükség, kizárólag biológiai implantatumot alkalmazunk a nagyfokú thrombosisveszély miatt. A technológiai fejlődés, a csúcstechnika megjelenése a nagy kihívás elé állította a hagyományos szívsebészetet. Megindult a minimálisan invazív szívsebészet kialakulása, melynek alapvető célja a median sternotomia részleges vagy teljes elkerülése egyéb feltárásokkal (parcialis sternotomia, thoracothomia). Mindegyik esetben fennmarad a mellkas funkcionális és statikai egysége a rosszabb feltárás és az ebből adódó nehezebb technikai kivitelezhetőség rovására. A társzaktákban korábban bevált laparoscopia, és a thoracosopia alapján fejlesztették ki az endoscopos szívsebészeti beavatkozásokat. A behatolási kapus (port access) technika a hagyományos endoscopos eljárást alkalmazza, melynek segítségével coronaria- és billentyűműtéteket is el lehet végezni. Jelenleg a leggyorsabban fejlődő irányvonalat a minimalis thoracotomiás feltárással transapicalisan vagy az artéria femoralis felől percutan módon bejuttatható billentyűk jelentik. Ezek a billentyűk mintegy stent kerülhetnek a hibás aorta billentyű helyére. A csúcstechnikát mindenképp az intraoperatív robotok (telemanipulatorok, hiszen nem előre beprogramozott mozgásokat végeznek, hanem a sebész mozdulatait követik) megjelenése jelenti. A szívsebészet jövője kérdés napjainkban a katéteres intervenciók köre folyamatosan bővül, s a szívsebészeti paletta számára, pedig a technikailag legbonyolultabb esetek maradnak.

Irodalom

1. Blaustein AS, Rarnanathan TE: *Tricuspid valve disease. Clinical evaluation, physiopathology, and management. Cardiol Clin 1998; 16:551.*
2. David TE: *Aortic valve replacement with stent-less porcine bioprostheses. J Card Surg 1998; 13:344.*
3. David TE: *Surgery of the aortic valve. Curr Probl Surg 1999; 36:426.*
4. Espada R, Westaby S: *New developments in mitral valve repair. Curr Opin Cardio 1998; 13:80.*
5. Lawrie GM: *Mitral valve repair vs replacement. Current recommendations and long-term results. Cardiol Clin 1998; 16:437.*
6. Otto CM: *Aortic stenosis. Clinical evaluation and optimal timing of surgery. Cardiol Clin 1998; 16:353.*
7. Reardon M, David TE: *Mitral valve replacement with preservation of the subvalvular apparatus. Curr Opin Cardiol 1999; 14:104.*
8. Wemy LA, Crawford J, Jrd MB: *Choosing a prosthetic heart valve. Cardiol Clin 1998; 16:491.*

Átfogó irodalom

- I. Acicmo LJ: *The history of cardiology. Parthenon Publ, New York 1993.*
- II. Anderson RH, Shinebourne EA (szerk): *Pediatric Cardiology. Churchill Livingstone, London 1987.*
- III. Bojar RM: *Adult cardiac surgery. Blackwell Publ, Oxford 1994.*
- IV. Braunwald E: *Heart disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. WB Saunders 4th ed, Philadelphia 1992.*
- V. Castaneda AR et al.: *Cardiac Surgery of the Neonate and Infant. WB Saunders, Philadelphia 1994.*
- VI. Jonas RA, Elliott MI: *Cardiopulmonary bypass in neonates, infants and young children, Butterworth & Heinemann, Oxford 1994.*
- VII. Keith-Rowe Vlad: *Heart disease in Infancy and Childhood. (3rd ed), MacMillan, New York 1994.*
- VIII. Kirklin W, Barratt-Boyes B: *Cardiac surgery. John Wiley Publ, London 1994.*
- IX. Waldhausen LA, Orringer MB: *Complications in cardiothoracic surgery. Mosby Year Book, St. Louis 1991.*
- X. Trahair: *Ali about heart bypass surgery. Oxford UP 2001.*
- XI. Edmunds HL: *Cardiac surgery in the adults 2003.*

70%

HOGY MEGÓVJA JÖVŐJÜNKET!

Efient[®], az orális trombotocita aggregáció-gátlók új generációja primer vagy halasztott PCI-ban részesülő ACS-betegei számára, amely:

- hatékonyabb, gyorsabb és egyenletesebb trombotocita aggregáció-gátlást nyújt, mint a clopidogrel jelenleg jóváhagyott dózisa^{2,3}

EÜ70 24. TÁMOGATOTT INDIKÁCIÓK: Acut coronaria syndromás betegek alcsoportjai (instabil anginás diabetes mellitusos betegek; valamennyi nem ST elevációs infarctuson és ST elevációs infarctuson átesett beteg) közül mindazoknál, akiknél percutan coronaria intervenció és stent beültetés történt, körrelőzményükben stroke vagy ischaemiás attack (TIA) nem szerepel és clopidogrel allergia vagy laboratóriumi igazolt non-reszponzió fennáll, egy éven keresztül.

 **Efient**
prasugrel[®] tableta

Efient[®] rövidített alkalmazási előírás:

A gyógyszer megnevezése: Efient[®] 5 mg és 10 mg filmtabletta; **Minőségi és mennyiségi összetétel:** 5 mg és 10 mg prasugrel (hidroklorid formájában) tablettánként. Segédanyag: az 5 mg-os tablettá 2,7 mg a 10 mg-os 21 mg laktózt tartalmaz. **Terápiás javallatok:** Az Efient[®] - acetilszalicilsav (ASA) kezeléssel kombinálva - az atherothrombotikus események prevenciójára javallt akut coronária szindrómában (azaz instabil angina pectoris, ST-eleváció nélküli miokardialis infarctusban [UA/NSTEMI] vagy ST-elevációval járó miokardialis infarctusban [STEMI]) szenvedő betegeknek, akik primer- vagy halasztott perkután coronária intervencióban (PCI) részesülnek. **Adagolás:** Felnőtték: Az Efient[®]-kezelést egyszeri 60 mg-os telítő adaggal kell elkezdni, majd napi egyszeri 10 mg-os adaggal kell folytatni. Az Efient[®]-et szedő betegek acetilszalicilsavat is kell szednie (napi 75-325 mg-ot). A PCI-vel kezelt, akut coronária szindrómában (ACS) szenvedő betegeknek bármely thrombocytaaggregáció-gátló szer, beleértve az Efient[®]-et, szedésének idő előtti felfüggesztése a trombózis megnövekedett kockázatát, miokardialis infarctust (MI) vagy a beteg halálát eredményezheti, a beteg alapbetegségének következtében. A terápiának 12 hónapra keresztül történő folytatása ajánlott, hacsak az Efient[®]-kezelés megszakítása klinikailag nem javallt. **75 éves és ennél idősebb betegek:** Az Efient[®] alkalmazása 75 éves és ennél idősebb betegeknek általában nem javasolt. Amennyiben a kezelőorvos által elvégzett gondos egyéni haszon/kockázat elemzést követően a kezelést szükségesnek tartják a 75 éves és ennél idősebb betegcsoportban, akkor a 60 mg-os telítő adagot követően alacsonyabb, 5 mg-os fenntartó adagot kell előírni. 75 éves és ennél idősebb betegek érzékenyebbek a vérzésre és a prasugrel aktív metabolitjának nagyobb expozíciójára. Az 5 mg-os adagra vonatkozó adat csak farmakodinamikai/farmakokinetikai elemzéseken alapul és jelenleg nincsenek klinikai adatok ezen adag biztonságosságára a 75 éves és ennél idősebb betegcsoportban. **60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegek:** Az Efient[®]-kezelést egyszeri 60 mg-os telítő adagot követően napi egyszeri 5 mg-os adaggal kell folytatni. A 10 mg-os fenntartó adag nem ajánlott. Ennek oka a prasugrel aktív metabolitjának magasabb expozíciója és a 10 mg egyszeri napi adagban részesülő, 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegek megnövekedett vérzési kockázata, összehasonlítva a 60 kg-os és efeletti testtömegű betegekkel. Az 5 mg-os adag hatásosságát és biztonságosságát prospektív módon még nem állapították

meg. **Az alkalmazás módja:** Orális alkalmazásra. Az Efient[®] étkezés közben vagy attól függetlenül egyaránt bevehető. A 60 mg-os telítő adag éhgyomorra történő bevétele a gyógyszerhatás gyorsabb felépülését eredményezheti. A tablettát nem szabad összezuñni vagy összetörni. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Aktív patológias vérzés. A körrelőzményben szereplő stroke vagy transiens ischaemiás attack (TIA). Súlyos májkárosodás (Child Pugh C csoport). **Mellékhatások:** Vérzéses és nem vérzéses mellékhatások: anaemia, haematoma, orrvérzés, gastrointestinalis vérzés, kiütés, ecchymosus, haematuria, az érpunkció helyén kialakult haematoma, vérzés a szúrás helyén, contusio. Efient[®] 10 mg prasugrel filmtabletta térítési díja: 5278 Ft/doboz (28 tablettá). A forgalomba hozatali engedély száma: EU/1/08/503/009; 2009. február 25. Kérjük a gyógyszer alkalmazása előtt olvass el a teljes alkalmazási előírást, amely olvasható az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található, ill. kérésére rendelkezésére bocsátjuk! Lilly Hungária Kft. 1075 Budapest, Madách Imre u. 13-14. Tel: +36-1-3285100, www.lilly.hu; medinfo_hungary@lilly.com. **Irodalom:** 1. http://www.oep.hu/pls/portal/docs/PAGE/SZAKMA/CEPHUSZAK_EUSZOLG/GYOGYSZER/JINDIKAC3%81C1%3%93HCOZ%20K%3%961%3%961TEN/E%3%9C%201%3%81MOGAT%3%81S%20LISTA%202011_09_01.PDF 2. Mariani et al. Expert Rev. Cardiovasc. Ther 7(1),17-23 (2009), 3. Efient alkalmazási előírás. A rövidített alkalmazási előírás lezárásának dátuma: 2011.09.02. A dokumentum lezárásának dátuma: 2011.09.05.

Krónikus antikoaguláns kezelés – az alkalmazott szerek, esetleges szövődmények

Chronic anticoagulant therapy

Járai Zoltán

Fővárosi Önkormányzat Szent Imre Kórház, Belgyógyászati Szakmák Matriks Szervezete -
Kardiológiai Profil

Kulcsszavak: orális antikoaguláns kezelés, K-vitamin antagonisták, heparin, pitvarfibrilláció
Key words: oral anticoagulant therapy, vitamin K antagonists, heparin, atrial fibrillation

Az intracardialis thrombusok lényegében fibrin polimerok, így a kardiogén thromboemboliák kezelésében és prevenciójában az antikoaguláns kezelésnek van kitüntetett szerepe (1, 2). Krónikus antikoaguláns kezelés alkalmazása első osztályú ajánlás a thromboemboliás szövődmények elkerülése érdekében pitvarfibrilláció esetén, mechanikus műbillentyűs betegekben, bioprotézis-beültetés után 3 hónapig (ha egyéb indikáció nincs), anterior STEMI-ben csökkent systolés funkció (és/vagy fali thrombus, embolisatio) esetén, illetve pulmonalis embolia után. A kezelés részletes indikációival és módjaival – melyet hazai és nemzetközi irányelvek rögzítenek (1-4) – egy másik összefoglaló is foglalkozik, így most az antikoaguláns kezelésére alkalmazott gyógyszerek rövid ismertetésére, a vérzési kockázat becsülésére, valamint a kezelés során fellépő speciális szövődményekre térek ki részletesebben.

Gyógyszerek

▶ K-vitamin antagonisták

Mind a mai napig a legelterjedtebben alkalmazott orális antikoaguláns kezelési forma a K-vitamin-antagonista (KVA) kezelés. Hazánkban acenocumarolt és warfarint al-

kalmazunk. Megfelelő dózis alkalmazásakor hatékonyságuk azonos (1 mg acenocumarol ekvivalens hatékonyságú warfarin adagja kb. 2–2,5 mg), különbség a féléletidőben van (acenocumarol: 8-11 óra, warfarin: 18-70 óra) (1, 2).

A KVA kezelés hátránya, hogy rendszeres ellenőrzést igényel (INR-meghatározás). Cél-INR-értékre beállított, krónikus orális antikoaguláns kezelés során az ajánlások általában 4 hetenkénti ellenőrzést javasolnak, míg a beállítás időszakában első héten 2 alkalommal, majd hetente kell ellenőrizni az INR-t a stabil érték eléréséig (1-4). A kezelés ellenőrzésére a családorvosi/szakorvosi gondozás mellett világszerte antikoaguláns ambulanciákat hoztak létre, amelyek nagyobb biztonságot nyújtanak a betegek számára. Emellett egyes országokban elterjedt az otthoni önellenőrzés egy INR-meghatározó műszer segítségével „point of care” (POC) technikával.

Ugyancsak nehezíti a KVA kezelést a keskeny terápiás tartomány (2,0 alatti INR esetén fokozott thromboemboliás kockázattal, 4,0 feletti INR esetén fokozott vérzési kockázattal kell számolnunk), a hatás jelentős változékonysága, amelynek hátterében általában valamilyen gyógyszer- vagy ételinterakció áll. Mindez magyarázza, hogy a kezelendő betegek csak kb. fele részesül VKA kezelésben és még nagy, kontrollált vizsgálatokban is a VKA ágon csak a betegek 50–70%-a volt a vizsgálat idő-

1. táblázat

Teendők KVA (acenocumarin, warfarin) túladagolásakor (2)

INR-ÉRTÉK	KLINIKUM	TEENDŐ
Terápiás szint < INR < 5,0	Vérzés nincs	Adag átmeneti csökkentése
5,0 < INR < 9,0	Vérzés nincs	KVA-t egy két napig kihagyni + 2 mg K-vitamin inj. per os. Gyakori (napi 1-2x) INR-kontroll. Sürgős műtét előtt PCC-t (25–50 NE/kg) vagy, ha az nem elérhető, FFP-t kell adni.
INR > 2,0	Súlyos vérzés	KVA azonnali elhagyása mellett PCC (25–50 NE/kg), ha nem elérhető, FFP adandó. Hatástalanságuk esetén rFVIIa (80-90 µg/tskg egyszeri dózis) jöhet szóba.
INR > 2,0	Életet veszélyeztető vérzés	KVA azonnal elhagyandó, rFVIIa (80-90 µg/tskg egyszeri dózis), esetleg PCC (INR-től, egyedi megfontolástól függően: (25–50 NE/kg) adandó). Adásuk minden esetben kiegészítendő 10 mg iv. K-vitaminnal (szükség esetén 12 óránként ismételve).

Megjegyzés: ha a KVA kezelés továbbra is indokolt, a K-vitamin-hatás elmúlásáig (5-7 napig) terápiás adagú heparinkezelés javasolt, ezután lehet csak a kumarinkezelést megkezdeni további heparinvédelemben („ölelkezve”). Terápiás INR-érték (2,0–3,0) mellett jelentkező vérzés esetén annak okát kutatni kell (gastrointestinalis kivizsgálás)

pontjában terápiás INR értéken. A VKA kezelés leggyakrabban, sok esetben súlyos szövődménye a vérzés. Hazai irányelv rögzíti a KVA túladagolás esetén követendő teendőket (1. táblázat) (2).

► **Heparinok**

A heparinkészítmények [nem frakcionált heparin (Na-heparin), frakcionált heparinok (LMWH)] alkalmazására elsősorban orális antikoaguláns kezelés valamilyen okból történő, általában átmeneti megszakításakor, illetve az antikoaguláns kezelés sürgős megkezdésekor kerül sor. Egyszerűbb alkalmazhatósága miatt az LMWH-kat elterjedtebben alkalmazzuk. E készítmények esetében monitorozás általában nem szükséges (kivételek, ha a beteg testsú-

lya meghaladja a 100 kg-ot, mert ilyenkor célszerű az anti-FXa meghatározásával ellenőrizni a hatékonyságot) (2). Adagolásuk egyszerű, napi 1 vagy 2 alkalommal adhatóak az alkalmazási előiratban rögzített terápiás adagban. Enyhe és közepes fokú veseelégtelenség (kreatininclearance <30 ml/min) esetén az adagot csökkenteni kell, súlyos veseelégtelenség esetén LMWH helyett Na-heparin adása szükséges. Na-heparint bolus injekciót követően (5000 E vagy 80 E/tskg) folyamatos infúzióban (1300 E/h vagy 18 NE/kg/h induló dózis) kell alkalmazni, majd az adagot a kezelés megkezdését követően 6 órával ellenőrzött APTI értékhez kell illeszteni (cél-APTI-érték: a kezelés előtti érték 1,5-2,5-szerese kell, hogy legyen) (2).

A heparinkezelésnek potenciálisan súlyos szövődménye (mortalitási ráta: 8-20%) a heparin indukálta throm-

2. táblázat

Az új orális antikoagulánsok klinikofarmakológiai jellemzői (5)

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
Hatás	Ila faktor (thrombin)	Xa faktor	Xa faktor
T max (óra)	1,25–3	2–4	1–3
Féléletidő (óra)	12–14	9–13	8–15
Renalis ürülés (%)	80	66	25
Étkezés hatása a felszívódásra	késlelteti	késlelteti	N/A
Életkor hatása	nincs	változó	N/A
Testsúly hatása	nincs	nincs	N/A

3. táblázat

A RE-LY, a ROCKET-AF és az AVERROES klinikai vizsgálatok összehasonlítása (6)

	RE-LY	ROCKET-AF	AVERROES
Aktív szer és adag	Dabigatran etexilate 2x150 mg vagy 2x110 mg	Rivaroxaban, 1x20 mg (1x15 mg, ha kreatinin clearance 30-49 ml/min között)	Apixaban 2x5 mg
Komparátor szer	Cél INR értékre illesztett dózisu warfarin (az idő 67%-ban INR 2-3 között)	Cél INR értékre illesztett dózisu warfarin (az idő 57,8%-ban INR 2-3 között)	ASA 1x81-324 mg
Betegszám	18 113	14 000	5600
Klinikai vizsgálat típusa	Randomizált, nyílt, vak végpont értékelésű	Randomizált kettős vak	Randomizált kettős vak
Állapot	Randomizációt megelőző 6 hónapban belüli pitvarfibrilláció + 1 kockázati tényező	Randomizációt megelőző 6 hónapban belüli pitvarfibrilláció + 2 kockázati tényező	Randomizációt megelőző 6 hónapban belüli pitvarfibrilláció + 1 kockázati tényező
Megelőző stroke (%)	20%	55%	13,5 %
Átlagos CHADS ₂ pontérték	2,1	3,5	2,1
Elsődleges végpont: Stroke és szisztémás embolizáció (%/év)	Warfarin: 1,71% Dabigatran 110 mg: 1,54% (p=0,34) Dabigatran 150 mg: 1,11% (p<0,001)	Warfarin: 2,42% Rivaroxaban: 2,12% (p=0,117)	Aspirin: 3,9% Apixaban: 1,7% (p=0,001)
Majör vérzéses szövődmények	Warfarin: 3,57% Dabigatran 110 mg: 2,87% (p=0,0,003) Dabigatran 150 mg: 3,32% (p<0,31)	Warfarin: 3,45% Rivaroxaban: 3,6% (p=0,576)	Aspirin: 1,2% Apixaban: 1,4% (p=0,33)

bocytopenia (HIT). HIT kialakulhat minden olyan betegben, aki heparinkészítményt kap. A HIT során a thrombocyták granulumaiban levő thrombocytá 4-es faktor (PF4) ellen keletkezett antitestek, a heparinmolekula, valamint a PF4-komplex aktiválják a vérlemezkéket, amellyel párhuzamosan az alvadási kaszkád is beindul. Ennek következtében disszeminált intravasculáris koagulációhoz (DIC) hasonló klinikai kép [vérzékenység (thrombopenia) + thrombosis] alakul ki. Bár a HIT gyakoribb Na-heparin adásakor, LMWH kezelés során is jelentkezhet. Heparint 100 napnál régebben vagy korábban nem kapott egyénekben általában a kezelés 5-10 napja között jelentkezhet, de ismert az „rapid onset” HIT, mely lényegében egy azonnali immunreakció (főként olyan betegekben, akik 100 napnál nem régebben kaptak heparint). A HIT diagnózisa klinikai, felismeréséhez alapvető fontosságú, hogy heparin adását csak vérlemezkeszám ismeretében szabad kezdeni, és a kezelés 3-5. napján kontrollvérlemezkeszámolást kell végezni. Tartós heparinkezelésben részesülők esetén ajánlott havonta a vérlemezke kontroll elvégzése. HIT gyanúja merül fel, ha a vérlemezkeszám a kiindulási érték felére esik (abszolút szám <100 G/l), szokatlan lokalizációjú artériás és/vagy vénás thrombosis, stroke, myocardium infarctus, bőrmecrosis jelentkezik. HIT alapos gyanúja esetén azonnal le kell állítani a heparin és K-vitamin antagonistá adását és a thrombocytaszám normalizálódásáig direkt thrombin inhibitor (lepirudin) kell alkalmazni (2).

Heparin okozta vérzéses szövődmény esetén a heparin hatás protamin-szulfáttal függeszthető fel.

► Új orális antikoagulánsok

Ígéretes klinikai vizsgálatok történtek új támadáspon-tú orális antikoagulánsokkal, amelyek előnye az orális alkalmazhatóság és a monitorozás szükségtelensége. A direkt thrombin inhibitor dabigatran etexilát a RE-LY vizsgálatban, a Xa faktor gátló rivaroxaban a ROCKET-AF vizsgálatban, az ugyancsak Xa faktor gátló apixaban az AVERROES vizsgálatban igazolta hatékonyságát (bár a vizsgálati elrendezés eltérő volt mindhárom esetben). A 3 új készítmény fontosabb klinikofarmakológiai jellemzőit a 2. táblázat, a velük végzett nagyobb klinikai vizsgálatok

fontosabb adatait a 3. táblázat tartalmazza (5, 6). 2011 nyarán az Európai Bizottság jóváhagyta a dabigatran etexilát törzskönyvezését pitvarfibrillációban szenvedő és az Európai Unióban élő felnőtt betegekben stroke prevenció céljából.

Vérzési kockázatbecslés, vérzéses komplikációk elhárítása

A kardiogén embolizáció kockázatbecslése mellett (lásd CHA₂DS₂-Vasc pontrendszer) mellett fontos a vérzési kockázat felmérése is. Erre a HAS-BLED pontrendszer alkalmazható (4. táblázat), amely hasonló erősséggel becsülte a vérzési kockázatot KVA kezelésben egyedül, illetve KVA és vérlemezkegátló kezelésben egyaránt részesülő betegekben (4, 7). Jelentős éves vérzési kockázatot jelez, ha a kapott pontszám 3 vagy annál nagyobb, amely fokozott óvatosságra, illetve szorosabb betegkövetésre hívja fel a figyelmet. Hangsúlyozni kell tehát, hogy egy beteg esetében a nagy vérzési kockázat ellenére is indokolt lehet az antikoaguláns kezelés beállítása (amennyiben a stroke kockázat meghaladja a vérzési kockázatot). Ugyanakkor egyelőre nincs egyértelmű irányelv arra vonatkozóan, hogy egy betegnél kiszámolt mekkora CHA₂DS₂-Vasc, illetve HAS-BLED pontérték esetében kell feltétlenül az antikoaguláns kezelés mellett vagy ellen dönteni.

4. táblázat

A HAS-BLED pontrendszer (7)

KOCKÁZATI TÉNYEZŐ	PONTSZÁM
Hypertonia	1
Abnormális vese- és/vagy májfunkció	1 vagy 2
Stroke az anamnézisben	1
Vérzés (Bleeding)	1
Labilis INR érték	1
Időskor (Elderly, kor>65 év)	1
Gyógyszer és/vagy alkoholfogyasztás (Drug)	1 vagy 2
Maximum pontszám	9

Irodalom

- Lengyel M, Kiss RG, Rudas L. Orális antikoaguláns terápia a kardiológiában. Kardiológiai Szakmai Kollégium. Kardiológiai Útmutató, Budapest, Medition kiadó, 2011.
- Az Egészségügyi Minisztérium Szakmai Irányelve. A thromboemboliák kockázatának csökkentése és kezelése. Szerk. Pfiögler György, Budapest, Egészségügyi Minisztérium, 2010.
- Hirsch J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schünemann HJ. Executive summary: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest, 2008;133:71-109.
- European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2010;31(19):2369-429.
- Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. Blood, 2010; 115:15-20.
- Ahrens I, Lip GYH, Peter K. What do the RE-LY, AVERROES and ROCKET-AF trials tell us for stroke prevention in atrial fibrillation? Thromb Haemost 2011;105:574-578.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest, 2010 Nov;138(5):1093-100.

Obstrucióval járó veleszületett szívhibák felnőttkorban

Obstructive congenital heart disease in adults

Horváth Erzsébet

Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekklinika

Kulcsszavak: pulmonalis stenosis, aortastenosis, coarctatio aortae

Keywords: pulmonary stenosis, aortic stenosis, coarctation of the aorta

Pulmonalis stenosis (1-5)

Definíció

A jobb kamra kiáramlási pálya obstruciója.

Előfordulás

Az összes congenitalis vitium 5-8%-a.

Patologia, patofiziológia

A jobb kamra kiáramlási pálya obstruciója lehet valvularis, subvalvularis (infundibularis) vagy supra- valvularis. Az izolált valvularis stenosis a leggyakoribb forma. A pulmonalis stenosis súlyosságának megítélése a nyomásgradiens alapján történik: I-IV fokozat.

Kórlefolyás

A spontán lefolyást a stenosis súlyossága, progressiója és a jobb kamra funkciója határozza meg. A PS-hoz gyakran *társuló szindrómák*: Noonan, Leopard, Alagille, Cutis laxa.

Klinikai tünetek

Enyhe fokú szűkület nem okoz panaszt. Mérsékelt fokú szűkület esetén fáradékonyság, fizikai terhelésre jelentkező dyspnoe észlelhető. Súlyos esetekben jobb kamra elégtelenség fejlődik ki.

Vizsgálatok

- ▶ Auscultatio: systoles ejectiós zörej surranással vagy anélkül.
- ▶ EKG: súlyos stenosisban jobbpitvar- és jobbkamra-hypertrophia „strain” jeleivel.
- ▶ Mellkasröntgen: a. pulmonalis törzs előbóltosul (poststenotic dilatatio). A tüdő vaszkularizációja súlyos stenosisban csökkent.
- ▶ Echokardiográfia: a valvularis, sub- és supra- valvularis stenosis igazolható.
- ▶ A perifériás PS angiokardiográfia / MRI feladata.

Differenciáldiagnózis

VSD, ASD, ártalmatlan zörej

Kezelés

- ▶ Ballonos valvuloplastica.
- ▶ Sebészai megoldás: valvotomia vagy billentyűcse-re: bioprotézis vagy homograft.
- ▶ Stentimplantáció a perifériásan szűkült erekbe.

Szövődmény

Restenosis, jobbkamra-diszfunkció, arrhythmia.

Sport

Sikeres műtét után korlátozás nélkül.

Posztoperatív követés

Szükséges

Terhesség:

Vállalható, endocarditis prophylaxis javasolt.

Anyai érintettség esetén 4–6,5%, apai érintettség esetén 2% a **gyermek vitium kockázata**.

Aortastenosis (1-7)

Definíció

A bal kamra kiáramlási pálya obstruciója.

Előfordulás

Cong.vitiumok 5%-a. Fiú-leány arány 4:1 (valvularis formában). A bicuspidalis aortabillentyű előfordulása 2% az átlag populációban, s mert az élet előrehaladtával ez aktív aortastenosis okozhat, így a leggyakoribb szívhibák egyike.

Patologia, patofiziológia

Subvalvularis AS: változatos formák a diszkrét membranosis, fibroticus gyűrűtől az alagút stenosisig.

Valvularis AS: újszülöttkorban komplex fejlődési zavar része. Idősebb korban az elváltozás oka a billentyűtasakok fúziója. A bicuspidalis aortabillentyű a degeneratív folyamatok miatt okoz stenosisot.

Supra- valvularis AS: körülírt és diffus, hypoplasticus forma lehet, ahol a coronariák is érintettek. A nyomásgradiens növeli a bal kamra izomzat tömegét. Ha a myocardium alkalmazkodása a nyomásgradienshez elégtelen, a bal kamra funkció romlik. A fokozódó hypertrophia coronaria insuffitietitát okoz.

Kórlefolyás

A valvularis és a supra- valvularis AS progrediáló megbetegedés. A subvalvularis AS spontán lefolyását a szűkület és az aorta insuffitientia gyors progressiója és a fokozott endocarditis kockázat jellemzi.

Klinikai tünetek

A betegek döntő többségének panaszai még súlyos stenosisban is csekélyek. Fizikai megterhelésre jelentkező fáradtság, mellkasi fájdalom syncope, keringési elégtelenség, endocarditis.

Vizsgálatok

- ▶ Ascultatio: halkabb aortás komponens a 2. hangban, mely lehet paradoxan kettőzött. Kamrai diszfunkcióban 4. szívhang ejectiós click. Crescendo-decrescendo systolés zörej az „aortás” vonalban, keskeny pulzusnyomás.
- ▶ EKG: balkamra-hypertrophia „strain”-nel vagy anélkül.
- ▶ Mellkasröntgen: cardiomegalia, dilatált aorta.
- ▶ Echokardiográfia: legfontosabb noninvasív eszköz az anatómia, gradiens és kamra funkció megítélésére (TEE is).
- ▶ Holter.
- ▶ Terheléses vizsgálat.
- ▶ MRI.
- ▶ 40 év felett coronarographia.

Kezelés

- ▶ Fizikai terhelés korlátozása.
- ▶ Ballonos valvuloplastica.
- ▶ Sebészeti kezelés.

Műtéti indikáció

1. táblázat.

Kórlefolyás

Gyermekkori intervenció után a 25 éves túlélési ráta 85%. Sebészeti beavatkozás után 40% reoperáció 25 éven belül.

Szövődmények residuumok, következmények

2. táblázat.

Egész életre szóló, rendszeres követés szükséges

Sport

Reziduális gradienstől, kamrafunkciótól függően.

Terhesség

Mérsékelt fokú kockázat. Koraszülöttség, intrauterin dystrophia nagyobb százalékban fordul elő. Endocarditis prophylaxis szükséges.

Anya érintettsége esetén 13–18%, apai érintettség esetén 3% a **gyermek vitium kockázata**.

1. táblázat

A korrekciós műtétek indikációja a világ neves kardiológusai és szívsebészei szerint

	SOMERVILLE	CASTANEDA	FRIEDMANN	KIRKLIN/BARRAT-BOYES	SCHUMCHER / BÜHLMAYER
1	Tünetmentes betegek nyugalmi ST-T elváltozásokkal	Súlyos EKG eltérések	Súlyos EKG-eltérések	ST-T eltérések (≤50 Hgmm ΔP-nél is)	Repolarizációs zavar (alacsony ΔP-nél is)
2	Tünetmentes betegek EKG-ja mérsékelt terhelésre pozitív, vagy a kórlefolyás során azzá válik	–	Tünetmentes betegek EKG-ja mérsékelt terhelésre pozitív, vagy a kórlefolyás során azzá válik	–	–
3	Nyugalmi nyomásgradiens ≥60 Hgmm (az ST-T-től függetlenül)	ΔP > 70 Hgmm	Nyugalmi ΔP > 75 Hgmm	ΔP > 75 Hgmm	ΔP ≥50-70 Hgmm (8-12 éves korban), ΔP ≥70 Hgmm (óvodáskorban)
4	Valvularis aortastenosis tünetei (kivéve syncope vagy majdnem syncope, ami csak nagy terhelésre mérsékelt aortastenosisban normális T mellett is jelentkezhet)	Keringés elégtelenség, syncope, angina pectoris	Keringési elégtelenség, syncope, angina pectoris		
5	Enyhe és mérsékelt aortastenosis + aránytalan septum hypertrophia/+ dinamikusan gradiens				
6	Aorta billentyűszájadék felület < 0,5 cm ² /m ²	≤0,5 cm ² /m ²	≤0,5 cm ² /m ²		≤0,5–0,7 cm ² /m ² (8-12 év), < 0,5 cm ² /m ² (óvodáskor)

ΔP: a kiáramlási pálya nyomásgradiense

Coarctatio aortae (1-4, 8)

Definíció

Aortaszűkület, melynek oka a hátsó aortafal intima és media rétegeinek megvastagodása és elődomborodása. Leggyakoribb az aortaisthmus stenosisa.

Előfordulás

Cong. vitiumok 8%-a. Fiú–leány arány: 2:1.

Patológia, patofiziológia

Izolált, körülírt forma: felnőtt típus. Praeductalis szegmentalis hypoplasia: infantilis forma. Gyakran mindkét komponens jelen van. Ha a hypoplasias rész elzáródik és felszívódik, aortaív interruptió jön létre.

Társuló rendellenességek

Egyéb szívhibák, extracardialis fejlődési rendellenességek (intracranialis aneurysma) gyakoriak. A társuló szindrómák közül a Turner a leggyakoribb.

- ▶ EKG: szabályos vagy bal kamra hypertrophia
- ▶ Mellkasröntgen: normális vagy mérsékelt fokú cardiomegália
- ▶ Echokardiográfia: a stenosis helye jól vizualizálható. Dopplerrel a nyomáskülönbség jól becsülhető. Fiatal felnőttkorra a bicuspidalis aortabillentyű okozta stenosis, regurgitáció és a bal kamra funkciózavara vizsgálható.
- ▶ MRI.
- ▶ Terheléses vizsgálat.
- ▶ 40 év felett koronarográfia.

Kezelés

- ▶ Hypertonia kezelése mint egyéb esetekben.
- ▶ Sebészeti kezelés.
- ▶ Ballondilatáció.
- ▶ Stentimplantáció.

Kórlefolyás

Műtéti beavatkozás nélkül a mortalitás 60-90 %-os az első életévben. A 20 éves túlélési ráta 84 %.

Izolált aortaisthmus stenosis

Klinikai tünetek

A tüneteket a szűkület mértéke, a collateralis keringés valamint a hypertonia foka határozza meg. A betegek 14 éves korukig rendszerint tünetmentesek. Jellemző panaszok: fejfájás, orrvérzés, lábfájás, fülszűrés, szédülés, hideg láb, fizikai terhelésre lábfájás, hasi fájdalom, intracranialis vérzés.

Vizsgálatok

- ▶ A pulzus az alsó végtagon gyenge és késik, vagy nem tapintható. A karon mért vérnyomás hypertóniát vagy az alsó végtaghoz képest magasabb vérnyomást mutat. Emelő szívcsúslökés, ejectiós click, ejectiós systoles zöreje. Continua zöreje az interscapularis térben vagy a mellkason.

Praeductalis coarctatio aortae

Klinikai tünetek

Keringési elégtelenség jelei: táplálási nehézség, dyspnoe, tachypnoe.

Veseműködési zavar: oliguria, anuria.

Cardiogen shock 2-5 hetes korban előfordulhat. Cyanosis (pulmonalis hypertonia). A keringés összeomlása akkor következik be, amikor az alsó testfél keringése teljesen ductus dependens és a ductus arteriosus záródik.

Vizsgálatok

- ▶ Auscultatio: galoppitmus, hangos 2. hang. De-kompensált csecsemőben szívzöreje többnyire nem hallható. Ha a ductus szélesen nyitott, nincs az alsó és felső végtag között pulzuskülönbség. Keringési

2. táblázat

A korrekciós műtétek indikációja a világ neves kardiológusai és szívsebészei szerint

RESIDUUMOK, SZÖVŐDMÉNYEK	KÖVETKEZMÉNYEK
Residualis/recidiváló stenosis	Endocarditis
Progrediváló billentyű degeneráció	Myocardium funkciózavar
Aortabillentyű-insufficiencia	
Perzisztáló/recidiváló hypertrophia	
Bal kamra dilatáció	Ritmuszavar
Coronariaelégtelenség	Kamrai ritmuszavar
Bal kamrai myocardium fibrosis	Ingerületvezetési zavar (bal szárblokk, AV blokk)
Aortadilatáció	Aortaruptura
Aortaaneurysma	Aortaruptura
Protézisdiszfunkció	Thromboemboliás szövődmények Antikoagulálás okozta vérzések Hirtelen szívhalál

elégtelenségben a pulzus gyengén tapintható, filiiformis.

- ▶ EKG: jobbkamra-hypertrophia vagy jobbszár-blokk.
- ▶ Mellkasröntgen: jelentős cardiomegália, tüdő-oedema vagy vénás pangás
- ▶ Echokardiográfia: a coarctatio helyét, a társuló anomáliákat mutatja. Doppler-vizsgálat gátolt systoles és fokozottabb diastoles áramlást mutat. Gradiens becsülhető.

Kezelés

Intenzív anticongestív kezelés szükséges. Prostaglandin (PGE1) infúzió a ductus nyitvatartására. A praeductalis coarctatió azonnali műtétet igényel.

Sebészeti beavatkozást követő szövődmények

Perzisztáló hypertonia, residualis stenosis vagy recoarctatio, aorta aneurysma, coronaria artéria betegség, aortastenosis, illetve regurgatio bicuspidalis aortabillentyű esetén, mitralis billentyű defektus, endocarditis, endarteritis, aorta vagy cerebralis aneurysma ruptura.

Posztoperatív követés

Életre szóló kardiológiai ellenőrzés szükséges.

Sportolás

A beteg normálisan terhelhetőnek csak bizonyos ismérvek alapján tekinthető.

Terhesség

Vállalható.

Anyai érintettsége esetén 4%, apai érintettség esetén 2% a **gyermek vitum kockázata**.

Irodalom

1. Elisabeth Bédard, Darryl F.Shore , Michael A.Gatzoulis. *Adult Congenital heart disease: a 2008 overview. Br. Med. Bull.* 2008; 85:151-80.
2. Elizabeth Brickner. *Valvar Aortic Stenosis. In: Michael Gatzoulis, Gary D. Webb, Piers E.F. Daubney. Diagnosis and Management of Adult Congenital Heart Disease. Churchill Livingstone, 2003; 313-223*
3. Horváth Erzsébet . *Obstruktívul járó veleszületett szívhibák. In: Horváth E, Fekete Farkas P. Gyermekkardiológia a gyakorlatban. Budapest, Springer Orvosi Kiadó, 2000; 144-167*
4. Schmaltz AA, Singer H. *Szívműtött gyermekek és fiatalok Budapest, Golden Book,1997*
5. Verheught, Cartanne L,Uiterwaal, Cuno SPM, Vander Velde, Enno T. Meiboom,F olkert J, Pieper, Petronella G.Vliegen, HubertW. et al. *Gender and Outcome in Adult Congenital Heart Disease. Circulation* 2008 July 1.118 (1) 26-32
6. Somerville J, Ross D. *Homograft replacement of aortic root with reimplantation of coronary arteries . Br. Heart J.* 1982 ;47:473-82
7. E. Gelson, M.Gatzoulis, M. Johnson. *Pregnancy plus valvular heart disease. BMJ* 2007;335: 1042-5
8. Harald Kaemmerer. *Aortic Coarctation and Interrupted Aortic. In: Michael Gatzoulis, Gary D.Webb, Piers E.F. Daubney. Diagnosis and Management of Adult Congenital Heart Disease.Churchill Livingstone, 2003; 253-264*

Veleszületett, bal-jobb shunttel járó szívbetegségek felnőttkorban

Adult congenital heart defects with left-to-right shunts

Kádár Krisztina

Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Gyermekszív Központ

Kulcsszavak: atrioventricularis septum defectusok, pitvari septum defectus, kamrai septum defectus, bal-jobb shunt, ductus Botalli persistens

Keywords: atrial septal defects, patent ductus arteriosus, left to right shunt lesions, ventricular septal defects, ductus Botalli persistens

ÖSSZEFOGLALÁS A veleszületett szívbetegségek a leggyakoribbak a fejlődési rendellenességek között. A congenitalis szívsebészet, gyermekkardiológiai diagnosztika és aneszteziológia rapid fejlődésének köszönhetően napjainkra a veleszületett szívhibával születettek 90%-a már eléri a felnőttkort. Közleményünkben ismertetjük az atrioventricularis septum defectusok és ductus Botalli persistens morfológiai jellemzőit, epidemiológiáját, felnőttkori diagnosztikai és terápiás lehetőségeit. Áttekintjük a műtéti lehetőségeket, a hosszú távú prognózist és a késői nyomon követés módszereit.

SUMMARY Congenital heart defects are the most common form of congenital illness. Owing to the progress made in heart surgery, pediatric cardiology and anesthesia, more than 90% of these children now reach adulthood. The author reviews the anatomy, epidemiology, diagnostic procedures of patients with atrioventricular septal defects and patent ductus arteriosus. The article gives also an overview about the prognosis, late management and follow-up of these congenital heart defects.

Rövidítések

AVSD	atrioventricularis septum defectus
AVB	atrioventricularis billentyű
CAVSD	komplett atrioventricularis septum defectus
CoA	coarctatio aortae
VSD	kamrai septum defectus
F-IV	Fallot-tetralógia
TCPC	teljes cavopulmonalis shunt
VSZFR	veleszületett szívfejlődési rendellenesség
DBP	ductus Botalli persistens
CW Doppler	folymatos hullámú Doppler

Atrioventricularis septum defectusok

Klassifikáció, definíció és morfológia

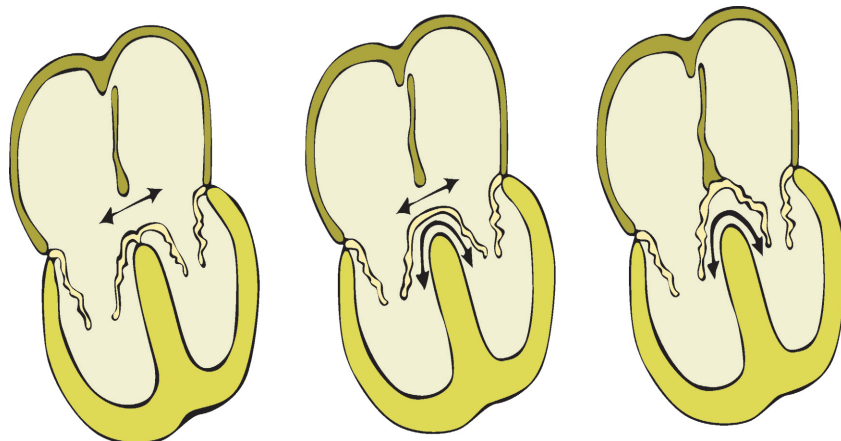
Az AVSD-k incidenciája a veleszületett szívbetegségek között 4-5%. A korábbi nevén AV canal vagy endocardialis párnadefectus anatómiai jellemzője a közös AV junctio-anulus (közös billentyű).

- ▶ **Részleges AVSD-ben** (ostium primum defectus) a közös billentyű két orificiumra oszlik, szeparált a mitralis/tricuspidalis nyitódás. Interventricularis kommunikáció általában nincs vagy igen kicsiny.
- ▶ **Komplett AVSD-ben** a közös billentyűanulus mellett közös, egyetlen billentyűorificium van. Rendszerint van egy interatrialis és egy nagy interventricularis kommunikáció. A korábbi „intermedier” típus helyett ma inkább az interventricularis kommunikáció jelenlétének, nagyságának jellemzése ajánlatos (1. ábra).

Mindkét formában 5 billentyűkomponens van.

Egyéb fontos, a műtéti lehetőségeket és a hosszú távú prognózist befolyásoló morfológiai tényezők:

- ▶ a közös billentyű dysplasia,
- ▶ kamrák hypoplasiája: amennyiben a közös AVB-k >70%-a kapcsolódik az egyik kamrához akkor már az AV kapcsolat ún. „kettős beáramlású” kamra. Ilyenkor már csak egykamrás műtéti lehetőség adott.



1. ábra

Atrioventricularis septum defectus sémás rajza: az intracardialis shuntök helyei: interatrialis, interatrialis és interventricularis, interventricularis

Genetika-epidemiológia

CAVSD gyakrabban fordul elő Down-szindrómás gyermekekben.

Klinikai tüneteket befolyásoló tényezők

- ▶ a bal-jobb shunt nagysága, a pulmonalis vascularis rezisztencia lecsökkenésének időpontja (ez pl. Down-szindrómás betegben késhet, vagy előfordul, hogy egyáltalán nem csökken). Részleges, kis shunttal járó AVSD-ben-előfordul, hogy csak felnőttkorban kerülnek felismerésre;
- ▶ az AV billentyű elégtelensége;
- ▶ társuló rendellenességek pl. jobb vagy bal kamra kiáramlási obstrukciók.

A **fizikális tünetek**, a hallgatódzási lelet a fenti tényezők függvénye: keringési elégtelenség tünetei, AV billentyű insufficiencia regurgitációs zöreje, pulmonalis hypertonia esetén ékelt 2. hang.

EKG: első fokú AV-blokk, bal superior QRS axis, BK/JK terhelés.

MRTG: cardiomegalia, tüdőelárasztás képe, felnőttkori nem korrigált esetben –nagy AVB insufficienciában pulmonalis vénás hypertonia jelei.

Az **echokardiográfia** vezető diagnosztikus módszer, mellyel a következő diagnosztikus kérdések a megválaszolandók: a shunt helye, iránya, kamrák mérete, funkciója, az AV billentyűk anatómiája, funkciója (dysplasia, papillaris izmok száma, stenosis, regurgitatio) társuló anomáliák (BK, JK kiáramlási obstrukció) CoA, társuló VSD kizárása, pulmonalis hypertonia foka.

Szívkatéterezés ritkán javasolt – idősebb korban csak a pulmonalis vascularis rezisztencia mérésére.

Késői lefolyás, szövődmények

Ma egyre ritkább az elkésett, felnőttkorban diagnosztizált beteg, azonban a korábbi műtét utáni komplikációk késői nyomonkövetése fontos. Általában a műtét után a hosszú távú prognózis jó, a bal AVB regurgitatio 5–10% ban, a progresszív subaorticus stenosis 5%-ban reinterenciót igényel.

Késői komplikációk AVSD műtétje után: csökkent terhelhetőség, funkcionális status romlása. Okok: AVB regurgitatio progressziója, subaorticus stenosis – a bal AV szájadék szűkülete, subpulmonalis stenosis – a VSD folt miatt, residuális VSD, progresszív pulmonalis vascularis betegség – többnyire elkésett műtét után. Ritmuszavar komplett AV-blokk, pitvari-kamrai arrhythmia, infektív endocarditis (IE).

Nem operált felnőttkori AVSD diagnosztikus csoportjai és a tennivalók:

1. részleges AVSD (JK-tágulat, kis VSD vagy anélküli beteg) műtét ajánlott.
2. komplett AVSD + JK-kiáramlási obstrukció (F-IV) műtét megfontolandó.
3. Komplet AVSD + irreverzibilis pulmonalis vascularis betegség (Eisenmenger-szindróma) – műtét nem ajánlott.

További ajánlások:

- ▶ Bal AVB-insufficiencia (v. stenosis), ha tünetes, pitvari arrhythmia vagy csökkent kamrafunkció – elektív műtét.
- ▶ Subaorticus stenosis, ha echo gradiens >50 Hgmm + BK hypertrophia – műtét javasolt.
- ▶ PM igényben – ha intracardialis shunt van – az epicardialis legyen.
- ▶ Tüneti terápia Eisenmenger-szindrómában (szív-tüdő transzplantáció hosszú távú eredményei még nincsenek).
- ▶ AVSD és JK-hypoplasia és JK-kiáramlási stenosisban vagy pulmonalis band műtét után – ha nincs PH – palliatív részleges vagy teljes cavopulmonalis shunt (TCPC) megfontolandó.

Diagnosztikai munka menete

Fizikális vizsgálat, EKG, MRTG, echo, szívkatéterezés (csak PH-ban a reverzibilitás vizsgálatára), koronarográfia 40 év felett, tüdőbiopsia válogatott esetekben – csak PH-val foglalkozó centrumban –, Holter, MRI.

Arrhythmia

Komplett AV-blokk előfordulhat spontán vagy sebészeti terápia után, sinuscsomó-diszfunkció (bardycardia, tachycardia – syncope) főleg késői műtét utáni tünet, pitvari fibrilláció, flutteren tág pitvarú esetekre jellemző.

Terhesség, IE

Szignifikáns residuum nélkül – a szülés ajánlott. IE a folt melletti reziduális shunt esetén ajánlott.

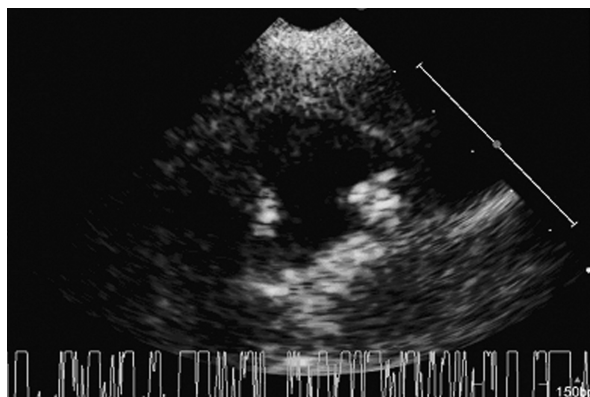
Ductus Botalli persistens

Klassifikáció, definíció, morfológia

A DBP incidenciája 10%, a leggyakoribb felnőttkori VSZFR. A bal arteria pulmonalis és az Ao bal subclavia eredése alatti szakasz között helyezkedik rendszerint a bal oldali aortaívben bal oldali, míg jobb oldali aortaívben jobb oldali. Ritka a jobb oldali ívhez társuló bal oldali DBP, itt a trachea és oesophagus mögött fut le és vascularis gyűrűt alkot. Újszülöttkori komplex vitiumokban gyógyszeres nyitvatartása életmentő lehet (ún. ductus-dependens szisztémás vagy pulmonalis keringésben). Felnőttkorban rendszerint izoláltan fordul elő.

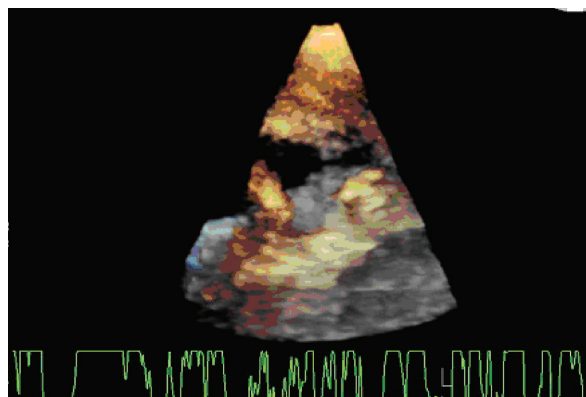
Klinikai megjelenési típusai

- ▶ **silent** (piciny, zörejt sem okoz, többnyire echós melléklet);
- ▶ **kicsiny** (jól hallható continua hátfelé vezető zöreje, periféris pulzáció normális, normális tág szívüregi dimenziók és normális pulmonalis nyomás);
- ▶ **mérsékelt** (continualis zöreje, peckelő pulzáció, bal pitvari-kamrai tágulat és mérsékelt emelkedett pulmonalis nyomás, reverzibilis PH);
- ▶ **nagy** (felnőttkorban jellemzően pulmonalis hypertonia – Eisenmenger-fiziológiával, continua zöreje nincs, cyanosis, dobverő ujjak).



2. ábra

Ductus Botalli persistens: kétdimeziós echokardiográfia – magas keresztmetszeri sík („ductus sík”). A ductusvezeték helyén ductus occluder



3. ábra

Ductus Botalli persistens háromdimenziós echokardiographia: a ductusvezetékben ductus occluder

Késői kimenetel, természetes lefolyás

Silent és kicsiny DBP-ban az életkilátás normális. Közepes DBP-ben szenvedők többsége azonban tünetes lesz felnőttkorban: dyspnoe, palpitatio, de szívelégtelenség is előfordul. Felnőttkori nagy DBP-ban a már irreverzibilis PH-és az Eisenmenger-szindróma prognózisa azonos az Eisenmenger VSD fiziológiájú betegekével.

Klinikai tünetek, kivizsgálás menete

Fizikális tünetek (zörej karaktere, periferiás pulzáció cyanosis jelenléte) EKG, MRTG- n látható tünetek DBP nagyságának (bal-jobb shunt) és PH függvénye.

Echokardiográfiával vizsgálendő:

- ▶ a DBP anatómiája, nagysága,
- ▶ BK és BP-i tágulat,
- ▶ PH: CW Dopplerrel, ha az ao-ap nyomásdifferenciát jelző continua flow sebessége >4 m/s – szignifikáns PH kizárható, ha kisebb szívkatéterezés javasolt a PH reverzibilitás megállapítására. TI sebesség mérése szintén a PH megítélésére szükséges.

Késői megoldási lehetőségek. DBP zárás javasolt felnőttben a hemodinamika javítására, balszívfél-tágulat csökkentésére vagy, ha endarteritis előfordult, függetlenül a DBP mérettől. Mérsékelt PH-ban a 2/3 szisztémás nyomásig-és csak akkor, ha $Q_p/Q_s >1,5$ és bizonyított a a vazoreaktivitás. Nem zárandó a piciny, silent DBP vagy pulmonalis vascularis betegségben

DBP zárás katéter intervenció és sebészi módon.

Napjainkban a katéter eszközös zárás az elfogadott módszer- a diagnosztikus katéterezéssel egyidőben (2. és 3. ábra). Amennyiben a ductus vezeték kalcifikálódott, ductus aneurysmában és vagy endarteritis után sebészi a megoldás, magas rizikóval, bypass védelemben. Ma az esetek többségében katéteres módon már kisgyermekkorban (coil, Amplatz ductal occluder a leggyakrabban használt záróeszköz) zárják a DBP-t. A ritkán előforduló eszköz embolizáció rögtön megoldható szövődmény.

Terhesség

Jól viselhető DBP zárása után, de nem ajánlott Eisenmenger fiziológiában.

Nyomunkövetés

Rendszeres ellenőrzés javasolt sebészeti megoldás után, mivel rekanalizáció előfordulhat, és residualis problémákban: PH, BK dilatatio, ritmuszavar és intervenció után is, mivel a hosszú távú prognózis még nem ismert. IE profilaxis 6 hónapig a zárás után. A legújabb ESC IE ajánlás szerint a DAP nem „magas IE rizikójú” betegség. Silent DBP-ben nyomunkövetés és IE profilaxis nem szükséges.

Pitvari septum defectusok

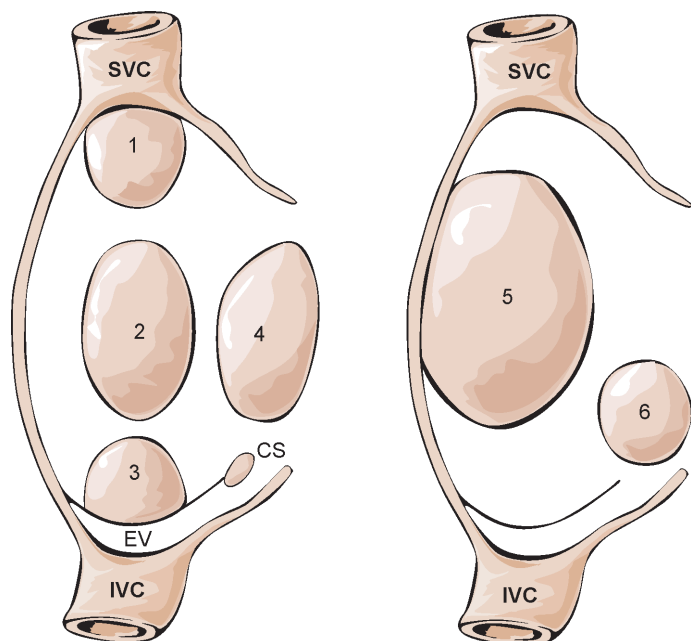
Klasszifikáció, definíció és morfológia

- ▶ Secundum típusú (fossa ovalis típus).
- ▶ Primum típusú (részleges atrioventricularis septum defectus).
- ▶ Sinus venosus (felső és alsó típus).
- ▶ Sinus coronarius típus.
- ▶ Közös pitvar.

A pitvari septum defectus közvetlen összeköttetést jelent a pitvarok között és kb. 30%-ban fordul elő társuló rendellenességgel (valvularis pulmonalis stenosis (PS), VSD, mitralis billentyű prolapsus stb.)

Genetika-epidemiológia

A primum és a secundum típusú pitvari septum defectus társulása jól ismert Down-szindrómával, ASD II-ben csontfejlődési rendellenességek a gyakoriak. A leggyakoribb VSZFR 10–17%-os előfordulással (ASD II. 60%, primum 20%, sinus venosus 15 %). A VSZFR-k közül az egyik leggyakoribb, mint felnőttkorban újonnan felismert SZFR.



4. ábra

Pitvari septum defectusok típusai, elhelyezkedésük. 1, 3: felső és alsó sinus venosus ASD, 2, 5: fossa ovalis, 4: primum, 6: sinus coronarius defectus

Klinikai tünetek, kezelés

A pitvari septum defectusokat többnyire gyermekkorban diagnosztizálják, bár a felnőttkori diagnózisok sem ritkák. Ennek oka, hogy a betegség tünetesegény lehet, máskor azonban komolyak a felnőttkori tünetek: terheléses dyspnoe, pitvari arrhythmia miatti palpitatio, cardiomegalia vagy éppen cyanosis. Utóbbi már többnyire pulmonalis vascularis betegség jele, vagy társuló pulmonalis stenosis, Ebstein-betegség következménye. Általában elfogadott ajánlás, ha egy pitvari septum defectus jobb kamrai dilatációt okoz, az bezárandó (kivétel a nagyon kicsiny, 4–5 mm-s defectus). A defectusok rendszerint 10 mm-nél nagyobbak és a septum legalább 1/3-át meghaladják. Napjainkban a transzkatóéteres zárás jól bevált, elfogadott módszer a sebészi zárással szemben. A zárhatóság néhány kritériuma: pl. csak a fossa ovalis defectus zárható eszközzel, és minimum 4–5 mm-s „peremmel” kell rendelkezzen. Az igen nagy (pl. 40 mm feletti, többszörös) vagy kicsiny peremű ASD-k sebészileg zárandók.

Késői lefolyás, szövődmények

A természetes lefolyást illetően a jelentős defectusokról kiderült, hogy a betegek csak 15%-a éli meg a 60. életévét a pulmonalis hypertonia (PH), jobbszívfél-elégtelenség, pitvari ritmuszavarok, paradox embolizáció miatt. Sokszor a 2. életévtizedig is tünetmentes, a kisebb defectusok spontán is záródhatnak. Ugyanakkor a szomatikus növekedéssel az ASD méret is növekedhet. Ennek oka a csökkenő bal kamrai compliance, és a növekvő szisztémás rezisztencia miatt fokozódó bal pitvar-jobb pitvari shunt. Amennyiben az ASD zárása még a 25. életév előtt megtörténik, normál életvitelre lehet számítani. A PH kialakulásának rizikója az életkorral növekszik. A jobb kamrai vo-

lumenterhelést, a jobb kamrai végdiastolés volumenterhelést sokáig jól tolerálják a betegek, később azonban jobb kamra elégtelenség is kialakulhat. 40. életév felett, a betegek 20%-ának van pitvarfibrillációja.

Komplikációk:

- ▶ terhelhetőség csökkenése,
- ▶ jobb kamrai és bal kamrai elégtelenség,
- ▶ tricuspidalis és mitralis billentyű elégtelenség,
- ▶ pitvarfibrilláció,
- ▶ sinuscsomó-diszfunkció,
- ▶ paradox embolisatio,
- ▶ endocarditis,
- ▶ szisztémás hypertonia,
- ▶ korai halál.

Klinikai nyomonkövetés

Műtét/katóéteres zárás után: 20 éves életkor előtti műtét/transzkatóéteres zárás és tünetmentesség esetén rendszeres ellenőrzés nem is szükséges. Amennyiben késői volt a műtét, echokardiográfiás (Echo) nyomonkövetés javasolt, az esetleges progresszív PH, a pulmonalis vascularis rezisztencia emelkedés, továbbá a jobbkamradiszfunkció, atrioventricularis billentyű elégtelenség vizsgálatára. Sinus venosus defectusban a cava superior esetleges szűkületének tünetei vizsgálandók. Arrhythmia miatt rendszeres Holter javasolt. Transzkatóéteres zárás után fél évig tartó aspirin terápia javasolt. A közvetlen beavatkozás utáni időszakban vizsgálandó a reziduális shunt (a kicsiny nem ritka, tennivalót nem igényel), mitralis billentyű funkció, mellúri vagy pericardialis vérzés (mely extrém ritka, az eszköz okozta erosio következménye). A beavatkozás utáni két évben rendszeres, majd hosszútávon 2–4 évente ellenőrzés évente javasolt.

Nem operált beteg vizsgálata során vizsgálandó:

- ▶ A pitvari septum defectus mérete, típusa;
- ▶ következményes hemodinamikai tünetek: jobb kamra/jobb pitvari dilatáció mértéke, shunt méret Qp/Qs, pulmonalis nyomás;
- ▶ társuló rendellenességek;
- ▶ arrhythmia kivizsgálás (anamnézis).

Fizikális tünetek: overaktív praecordium (jobb kamrai pulsatio), bal parasternalis (pst) II.-III.-ban ejection systolés zöreje, bal pst IV.-ben diastolés telődési zöreje, szélesen fixen kettőzött 2. hang, ha a pulmonalis komponens ékelt, az pulmonalis hypertóniát jelez. A cyanosis ritka, csak az igen nagy defectusban (virtuálisan közös pitvar), nagy sinus venosus defectusban, társuló Ebstein-anomáliában, vagy PS-ban jellemző.

EKG: jobb QRS tengelyállás, inkomplett jobbszár-blokk, jobbkamra-hypertrophia és megnyúlt PR távolság. Kóros P axis superior sinus venosus defectusban, extrém jobb vagy bal deviatio a primum ASD-ben fordul elő.

Mellkasröntgen: cardiomegalia, jobb pitvari tágulat, tág centralis pulmonalis arteriák, pulmonalis hypervascularisatio.

Echo: a defectus láttatása subcostalis, parasternalis nézetekből color Doppler segítségével. A legfontosabb tünet a tág jobb kamra, mely sokszor az egyetlen figyelemfelkeltő tünet. A tricuspidalis insufficiencia (TI) sebesség mérése PH becslésére alkalmazható. Transoesophagealis Echo (TEE) a társuló vitiumok kimutatására, illetve a transzkatóéteres zárhatóság megállapításra javasolt. A 3 dimenziós echokardiográfia (3DE) szerepe is jelentősnek tűnik.

Szívkatéterezés: a pulmonalis artériás nyomás, vascularis rezisztencia reaktivitás mérése, pulmonalis véna anomalia kizárására, coronarográfia (40 éves kor felett, ha egyébként a sebészeti megoldás tervezett) coronaria betegség tisztázására.

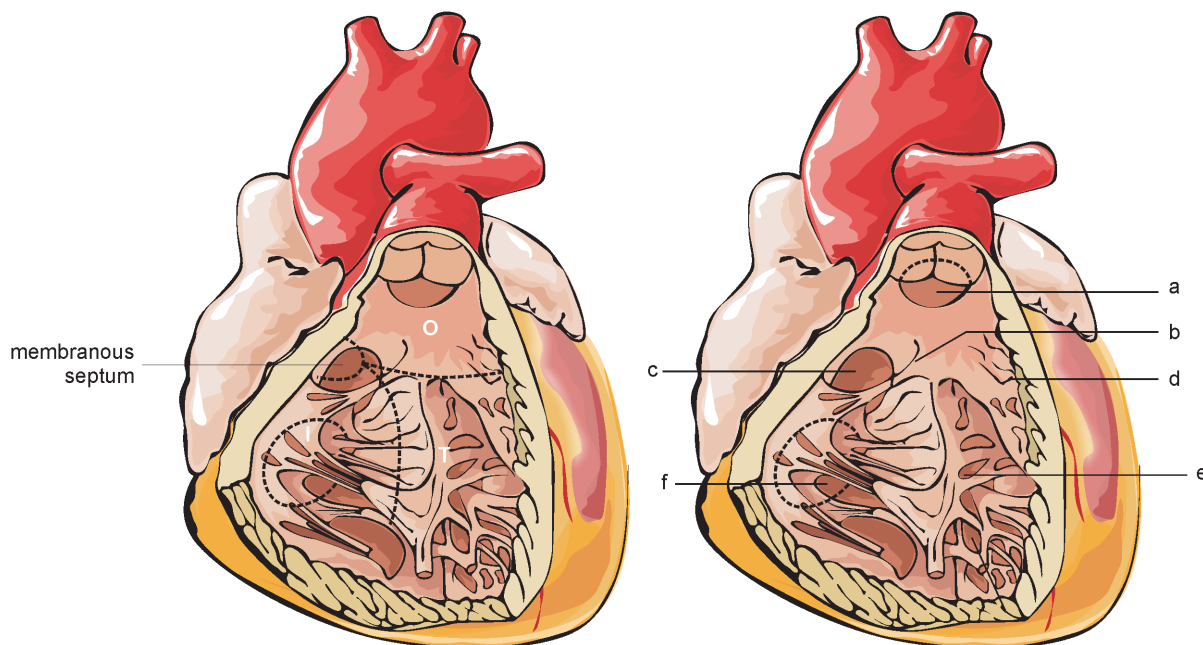
MRI: újabban egyre jobban elterjedő vizsgálat-kiegészítő adatokkal szolgálhat a defectusok lokalizációjához, a tüdővéna kapcsolatok tisztázásához és a Qp/Qs méréséhez.

Terheléses és HOLTHER vizsgálat: terhelhetőség beszűkülésének tünetei mellett, illetve arrhythmia gyanú esetén.

Késői diagnózis esetén a kezelési lehetőségeket sok tényező befolyásolja: klinikai tünetek, életkor, a defectus anatómiája.

Zárás javallatai

1. Cardiomegalia, jobb kamra tágulat, illetve ha a pulmonalis artériás közepnyomás az aortás nyomásának 50%-a vagy az alatti, ekkor a javallat a klinikai tünetektől független. Az életkortól független a javallat, speciális kontraindikáció hiányában. Időskorban is várható a túlélés, a funkcionális állapot, terhelhetőség javulása, csökken a szívelégtelenség, PH kialakulásának a rizikója. Ritmuszavart illetően, ha az már 40 éves kor alatt előfordult annak megszűnése nem várható. Ilyenkor érdemes arrhythmia intervenciót is végezni (transzkatóéteres vagy sebészeti módszerrel).
2. Cryptogen transitoricus ischaemiás attack vagy stroke után, ha van ASD II., vagy foramen ovale apertum (kontraszt-echóval igazoltan jobb-bal shuntben).



5. ábra

Kamrai septum defectusok típusai, elhelyezkedésük. a: Double committed VSD, b: trabecular septomarginalis, c: membranous VSD, f: inlet VSD, d-e: muscularis VSD, l.: inlet, O.: outlet, T.: trabecularis sörvény részei

A zárás ellenjavallatai

1. Ha a pulmonalis vascularis rezisztencia 7-8 E feletti.
2. Amennyiben a defectus <8 mm, nincs jobbkamra-terhelés, és a beteg tünetmentes.

Javallat esetén a zárást várakozás nélkül ajánlott elvégezni. A fossa ovalis típusú defectusok zárására több típusú transzkatóteres záróeszköz is rendelkezésre áll, így már egyre kevesebb a zárásra alkalmatlannak talált defectus (az extrém nagy vagy perem nélküli ASD-ben műtéti megoldás javasolt). Ezekben az esetekben a PH nélküli betegknél a műtéti mortalitás 1% alatti. Mindkét típusú megoldás után javasolt a hosszú távú nyomomkövetés arrhythmia, thromboemboliás szövődmények ellenőrzésére.

Arrhythmia

Késői arrhythmia a sebészeti beavatkozást követően az első 20 évben még ritkák, bár vannak adatok arra, ha a műtét később (40 év után) történt, az arrhythmiarizikó fokozottabb. Az még nem ismeretes, hogy vajon a késői arrhythmiarizikót csökkentő-e az ecc keringést kiváltó intervenciók technikai megoldás. Paroxysmalis pitvari tachycardia felléphet közvetlenül a sebészi/katóteres zárás után is. A beavatkozás után ez megszűnhet, de tartós pitvari fibrillációvá is alakulhat. Krónikus pitvari tachycardiában jobb pitvari „Maze” műtét jön szóba a sebészi zárással, vagy radiofrekvenciás abláció a transzkatóteres zárással egyidőben. A magas rizikójú (fibrilláció, stroke) betegekben 6 hetes antikoagulálás javasolt. Sinuscsomó-diszfunkció előfordulása a felső sinus venosusban szenvedő betegekben várható. Komplet AV-blokk ritka, a septum primum csoportra jellemző. Hirtelen halál extrém ritka.

Terhesség

A terhesség jól viselhető nem operált ASD II-ben, de fokozott ellenőrzés indokolt arrhythmia, stroke, paradox embolizáció lehetősége miatt.

Hosszú távú ellenőrzés

Többségében 20. életév alatt operált betegnél nem kell nyomomkövetés. 20. életév felett operáltaknál időszakos (1-2 évente) ellenőrzés javasolt (pulmonalis nyomás, pitvari arrhythmia, kamrafunkció vizsgálatára, illetve társuló anomalia esetében). Katóteres zárás után ugyanez javasolt várhatóan addig, míg a különböző típusú eszközök hosszú távú eredményei ismertté válnak. Infektív endocarditis (IE) szempontjából a legújabb ESC ajánlás szerint nem tartozik a magas rizikójú csoportba, így csak a műtét vagy transzkatóteres zárás után 6 hónap javasolt.

Kamrai septum defectus

Kamrai septum defectus (VSD) az egyik leggyakoribb VSZFR (20%) izoláltan, de egyéb VSZFR-hez is társulhat.

Klasszifikáció

A legelfogadottabb beosztás az **interventricularis sövény anatómiai** jellemzőin, és a defectust határoló peremeken alapul.

- ▶ Perimembran VSD: a defectus a membranosus sövény területén van, és a leggyakoribb VSD típus (80%). Határát egy atrioventricularis és semilunaris billentyűk közötti fibrosus tricuspidalis és aorta continuitás jelzi.
- ▶ Muscularis VSD: a defectus az izmos sövényen van és minden határát az izmos sövény képezi (gyakoriság 5-20 %)
- ▶ „Double committed VSD”: a defectus a nagyerek alatt helyezkedik el, határát az aorta és arteria pulmonalis közötti fibrosus összeköttetés jelzi, ez a legkritikább VSD típus (gyakoriság kb. 6%)

Sebészeti megközelítésből – ahogyan a sebész a műtéti feltárásnál a jobb kamra felől szemléli a sövényt – a kamraüreg 3 alkotóelemét is kifejező lokalizáció is használatos, mint:

- ▶ beáramlási (inlet),
- ▶ trabecularis,
- ▶ kiáramlási (outlet) VSD-k.

Fiziológián, shunt viszonyokon alapuló beosztás:

A bal-jobb shunt foka a szisztémás/pulmonalis vasculatura rezisztenciájának és a defectus méretének a függvénye. A nagyság jól mérhető Echo-val, bár a sokszor ovális alakzat miatt a mérés félrevezető is lehet, így felnőttben hasznos az aorta anulus mérethez viszonyítani.

- ▶ Kis VSD (M. Roger – a muscularis területen levő VSD-ként ismert) az aorta anulus méretének <1/3-a, és nagy >64 Hgmm nyomásdifferencia van a két kamra között, ezért „restriktív VSD-nek” is nevezzük.
- ▶ Közepes, restriktív VSD – mérete fele az aorta anulusának, a kamrák nyomáskülönbsége kb. 36 Hgmm, a bal-jobb shunt közepes fokú. Tehát a jobb kamra – pulmonalis nyomás emelkedett, de nem szisztémás értékű. Bal pitvar, bal kamra dilatatio jellemzi, és felnőttkorban már magasabb pulmonalis vascularis rezisztenciával társulhat.
- ▶ Nagy nem-restriktív VSD – a kamrák közötti nyomásazonosság jellemzi. Csecsemőkorban magas pulmonalis flow a jellemző („high flow, high pressure”), majd műtét nélkül irreverzibilis pulmonalis vascularis eltérések alakulnak ki, a magas pulmonalis rezisztencia miatt (adventitia, mediahypertrophia és endotheleltérések alakulnak ki). Ekkor már csökken a VSD-n keresztüli bal-jobb shunt, sőt megfordulhat, jobb-bal irányúvá válhat és a második évtizedre kialakul a jól ismert Eisenmenger-fiziológia, melyre már klinikailag a cyanosis jellemző.

Genetika, epidemiológia

Fiú/leány arány egyforma, az etiológia, mint az a legtöbb VSZFR-ben ismeretlen, ~5%-ban társul kromoszóma-rendellenességhez (trisómia 13, 18, 21).

Kezelés célja: irreverzibilis pulmonalis vascularis betegség megelőzése, bal pitvar/bal kamra funkció megőrzése és IE megelőzése.

Késői kimenetel, komplikációk

Általánosan kijelenthető, hogy az életkilátások igen kedvezőek, bár ez a VSD nagyságának, elhelyezkedésének, a műtét időpontjának, és a pulmonalis vascularis rezisztenciának is függvénye. Kis VSD még felnőttkorban is záródhat spontán (10%), de ennek a gyermekkoron túl a valószínűsége lényegesen kisebb.

A korábbi ismeretünkkel szemben a kis VSD-k klinikai lefolyása felnőttkorban nem mindig jóindulatú. 10%-ban ugyan még spontán záródás is lehet, azonban az IE előfordulása 11%-ra, progresszív, jelentős aorta insufficiencia (AOI) kialakulása 20%-ra, késői arrhythmia 8%-ra tehető. Az 5 mm feletti VSD zárandó.

Kivizsgálás menete

Operált beteg: Korai, gyermekkori műtét után, ha nincs residuum, PH, arrhythmia, vagy AV-blokk, nem szükséges ellenőrzés.

Késői műtét után (nagy VSD) javasolt az ellenőrzés balkamra-funkció, PH, irányában, hiszen utóbbi még műtét után is kialakulhat. Kis residuális VSD, folt, vagy katéteresen felvezetett eszköz melletti leak (bár ezek többnyire kicsik) IE veszélyét jelentik. Residuális VSD reoperációt akkor igényel, ha a Qp/Qs >1,5, vagy a bal kamra volumenterhelt, illetve egyéb klinikai tünet kíséri.

Nem operált beteg: Kis VSD-s beteget csak tünet esetén kell ellenőrizni (pl. terheléskor nehézlégzés, palpítatio, arrhythmia). Bal kamra, bal pitvar dilatatio jelezheti a bal-jobb shunt, vagy AOI fokozódását. Keresni kell bal vagy jobb kamra kiáramlási obstructio jeleit.

Diagnosztikus vizsgálatok során megválaszolandó kérdések:

- ▶ VSD helye, mérete,
- ▶ funkcionális jellemzők (bal kamra - jobb pitvari dilatatio mértéke, bal-jobb shunt mértéke)
- ▶ PH jelenléte,
- ▶ társuló anomáliák kizárása (AOI, jobb és bal kamra kiáramlási obstructio).

Nyomonkövetés

Operált beteg nyomonkövetése: fizikális vizsgálat: surranás, regurgitációs zörej residuális VSD-t jelez, 2. hang ékeltsége PH-ra jellemző, ejectiós zörej – kiáramlási obstructiót, protodiastolés zörej – AOI-t, csúcsi regurgitációs zörej – MI-t jelez. **EKG:** AV vezetési zavar, komplett AV-blokk többnyire műtėti szövödmény, a jobbszár-blokk gyakori műtėti következménye a ventriculoto-

miának. Jobb kamra hypertrophia PH-ra utal. Mellkas **RTG:** vizsgálandó a pulmonalis artériák tágassága és a szívmagyság (cardiothoracicus index). **Echo:** vizsgálandó a residuális shunt, AOI, kiáramlási obstructiók, jobb-, balkamra-, balpitvar-tágulat, funkciók, JK-i nyomásbecslés (TI vagy VSD sebességéből).

Nem operált betegek nyomonkövetése: hasonló a nyomonkövetési ajánlás, hangsúlyozandó az Echo kiemelkedő szerepe. Sokszor kell igénybe venni a TEE-t, újabban nő a szerepe a 3DE-nak. **MRI:** Fokozódik a jelentősége a VSD lokalizálásában, különösen az apicalis VSD-ben, a perctérfogat (Qp/Qs) mérésben, vagy a társrendellenességek kimutatásában. **Szívkatéterezés:** A szívkatéterezés a PH esetén nyomásmérés, rezisztencia meghatározás miatt (reverzibilitás megítélése oxigénre, prosztaciklinhatásra) és 40 év felett koronarográfiára. Bal kamrai angio javasolt csúcsi VSD kizárására.

Késői kezelési lehetőségek

Ma már többnyire csecsemő-gyermekkorban kiderül a diagnózis, de előfordul, hogy tünete szegény esetekben felnőttkori, késői döntésre kényszerülünk. Ilyenek lehetnek a nem operált kicsiny, vagy közepes VSD-k, műtét vagy intervenció után. Amennyiben magas a pulmonalis nyomás, a műtét feltétele az 1,5 feletti Qp/Qs, és bizonyítandó a pulmonalis vazoreaktivitás (szívkatéterezés alatti gyógyszerpróbákkal, szelektált esetben tüdőbiopsia). Amennyiben a fenti feltételek adottak, a műtėti eredmények jók. Katéteres zárás a muscularis defectusokra jól alkalmazható technika, bár egyes centrumokban már membranosis felnőttkori VSD-eket is igen jó eredményekkel zárnak.

Arrhythmiai és hirtelen halál

Relatív ritka VSD-s betegben. Pitvarfibrilláció csak a nagyon tágult bal pitvarral járó esetekben fordul elő. A jobbszár-blokk, és kamrai ectopia ritka, benignus ritmuszavar. Posztoperatív AV-blokk incidencia 1%-os, de közöltek spontán záródott septum membran aneurysmás betegben is.

Terhesség

Kis, izolált és vagy szövödménymentes zárás utáni, PH nélküli esetben nincs rizikója a terhesség vállalásának. Nagy VSD-ben, ha pH-val társul, kontraindikált a terhesség.

Infektív endocarditis

Profilaxist minden VSD-ben, műtét, vagy occluderés zárás után 6 hóig vagy residuális VSD-s esetben szükséges alkalmazni. A legújabb ESC ajánlás nem tekinti a VSD-t magas IE rizikójú betegségnek – bár ebben még hazai konszenzus nincs.

Irodalom

1. Sommerville J: Management of adults with congenital heart disease: an increasing problem. *Ann Rev Med* 1977;48:283-293
2. Daliento L, Sommerville J, Presbitero P, et al: Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1988; 19:1845-1855.
3. American College of Cardiology. Care of the adult with congenital heart disease. Presented at 32nd Bethesda Conference, Bethesda, Maryland, 2-3 October 2000. *JACC* 2001; 37:1171-1198

4. Harris L, Balaji S: Arrhythmias in the adults with congenital heart disease. In: Gatsoulis MA, Webb GD, Daubeney PEF, eds. *Diagnosis and Management of Adult Congenital Heart Disease*. London Churchill Livingstone, 2003.
5. European Society of Cardiology Task Force. Management of grown up congenital heart disease. *Eur Heart J* 2003; 24:1035-1084.
6. Padalano MA, Cogo PE, Spegiorin S: Predictors of late outcome after surgery for congenital heart disease in adult population *Cardiol in Young* 2008; 18:Suppl 1:84-85.
7. Marc Del Rosario, Arora N, Gupta V: Role of percutaneous interventions in adult congenital heart disease. *J of invasive Cardiology* 2008; 20:671-679.
8. Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis (New version 2009) *Europ Heart J* 2009; 30:2369-2413.
9. Task Force on the Management of Grown-up CHD of ESC. *Europ. Heart J*. 2010; 23:2915-57
10. Kashkari WA, Balan PB Clifford JD, et al: Percutaneous device closure of congenital and iatrogenic VSD in adult pts. *Cath and Cardiovascular Interventions* 2011; 77:260

Perinatalis kardiológiai diagnosztika és terápia
Kézikönyv magzati ultrahangvizsgálatot végzők, szülészek, szonográfusok, genetikusok és neonatológusok számára

Praenatalis molekuláris genetika
Dr. Nagy Bálint,
Dr. Lázár Levente,
Dr. Rigó János Jr.

Új megjelenés!

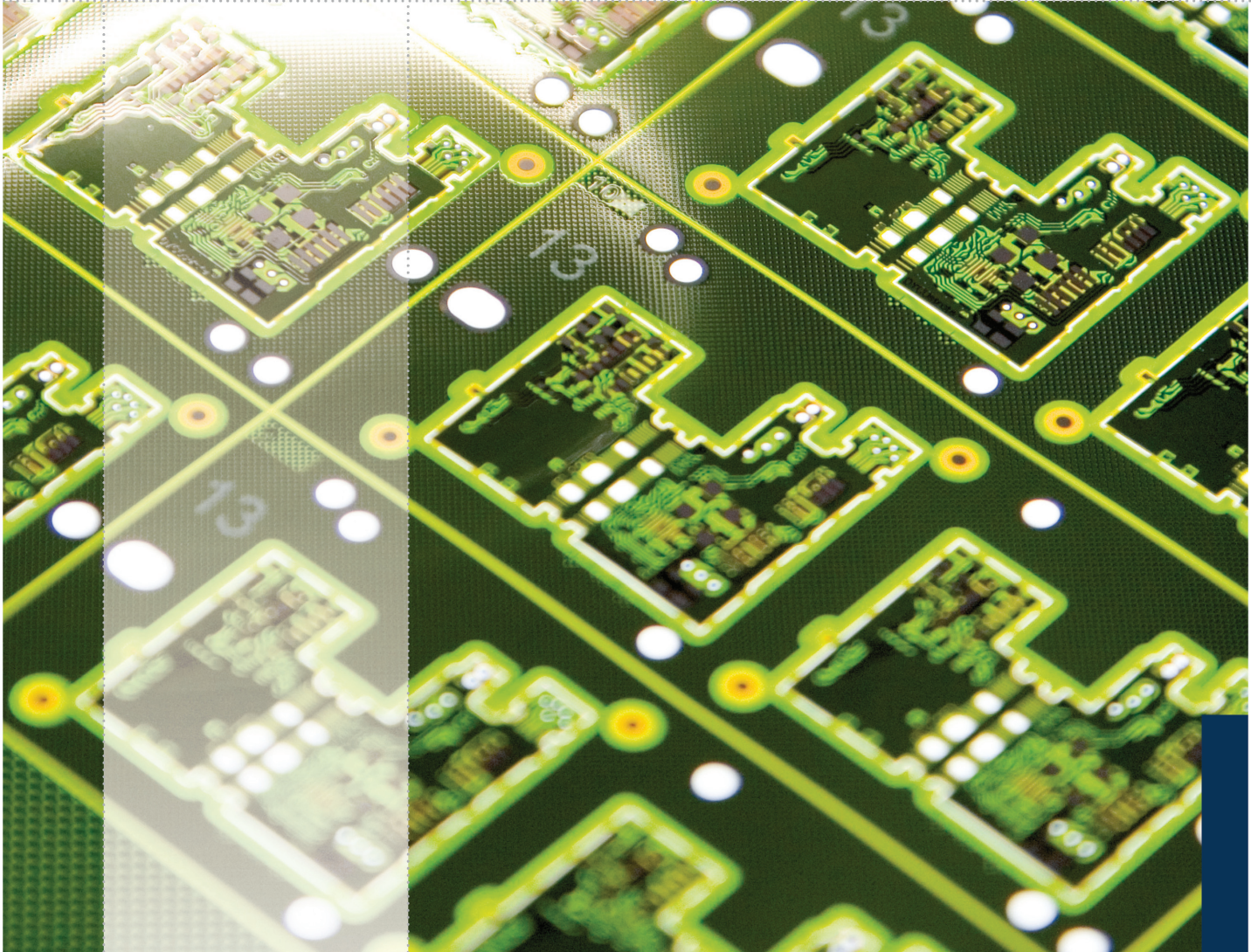
e-könyvként is kapható

LEGENDUS
Könyvesbolt
Budapest, Nagyvárud tér 4.
Sемmelweis Egyetem, NET Aula
Tel., Fax: 210-4408

EOK
Könyvesbolt
Budapest IX., Tűzoltó utca 37-47.
Sемmelweis Egyetem, EOK Aula
Tel.: 459-1500/60000

www.semmelweiskiado.hu
internet könyvárúhá
info@semmelweiskiado.hu

Quality in every detail



"Quality means doing it right when no one is looking."

Henry Ford

Krónikus szívelégtelenség reszinkronizációs kezelése

Device therapy of chronic heart failure

(TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0001)

Merkely Béla

Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ

Kulcsszavak: szívelégtelenség, reszinkronizációs kezelés, implantálható kardioverter-defibrillátor

Keywords: heart failure, resynchronization therapy, implantable cardioverter-defibrillator

Bevezetés

A reszinkronizációs kezelés (CRT) biventricularis pacemaker vagy implantálható cardioverter-defibrillátor (ICD) segítségével az elmúlt évtizedben rutinszerűen alkalmazott terápiás eljárásá vált az intraventricularis vezetési zavarral szövődött súlyos szívelégtelenség kezelésében. Hatékonyágát számos nagy nemzetközi tanulmány támasztja alá, a kezelés indikációi a nemzetközi kardiológus társaságok evidenciaalapú ajánlásaiban szerepelnek. A reszinkronizációs terápia széles körű alkalmazása során számos kérdés merült fel (nem reagáló betegek magas száma, implantációs szövödmények stb.), melyre egyrészt a közelmúltban befejezett tanulmányok adnak választ, vagy jelenleg is vizsgálat tárgyát képezik.

Ingerületvezetési zavar szívelégtelenségben

Strukturális szívbetegségben az ingerképző és ingerületvezető rendszer érintettsége felelős mind a brady-, mind a tachyarrhythmia megnövekedett gyakoriságáért. Szívelégtelenségben a csökkent pumpafunkciót a társuló intraventricularis vezetési zavar tovább rojtja. Ez a betegek mintegy 15%-nál igazolható, súlyos szívelégtelenség esetén ez az arány meghaladja a 30%-ot. Kamrai elektromechanikus disszinkronia esetén az EKG-n típusos esetben széles QRS látható (>120 ms), leggyakoribb a bal Tawara-szár-blokk morfológia. Az időben elhúzódó kamrai elektromos aktiváció a falmozgások disz-szinkroniáját okozza: csökken a kontraktilitás, a diastolés telődési idő, súlyosbodik a mitralis regurgitatio. A VEST vizsgálat igazolta, hogy a QRS időtartamának növekedésével arányosan növekszik a szívelégtelen betegek mortalitása.

Reszinkronizációs eszköz implantációja és működése

A reszinkronizációs kezelést megvalósító atrio-biventricularis pacemaker három endocardialisan beültetett elektróda (jobb pitvar, jobb kamra, sinus coronarius) segítségével képes mind az atrioventricularis, mind az inter- és intraventricularis disz-szinkronia csökkentésére. A készülék és az elektródák beültetése hagyományos pacemakerhez hasonlóan történik. A reszinkronizációs rendszert gyakran defibrillátorral kombinálják, mivel e sú-

lyos szívelégtelen betegcsoportban a hirtelen szívhalál előfordulása is gyakori.

A bal kamra stimulációjáért felelős sinus coronarius elektróda sikeres implantációjához jelentős szakmai felkészültség szükséges, ezért néhány éve még csak a nagyob elektrofiziológiai centrumokon végezték a beavakozást. A közelmúltban jelentős fejlesztések történtek mind az eszközök, mind az alkalmazható intervencionális kardiológiai módszerek kifejlesztésére, így a sikeres primer implantációk aránya 95% feletti (1). A vénás anatómia rendelkezései a transzvenás beültetést megghiúsíthatják, ekkor az elektróda sebészi úton történő, epikardiális elhelyezése választható. A korábbi thoracotomiás eljárás helyett újabban thoracoscopos műtét végezhető, vagy az elektróda a pitvari septumon keresztül a bal kamra endocardialis felszínéhez rögzíthető. A bal kamra endocardialis stimulációja transzapikálisan is elvégezhető, ekkor a mitralis billentyűvel kapcsolatos szövödmények lehetősége kisebb (2).

A bal kamrai elektróda transzvenás elhelyezése esetén sokszor gondot okoz az elektródapozíció instabilitása, mivel a vékony falú epicardialis vénákban nem alkalmazható az endocardialis elektródákhoz hasonló csavaros rögzítés. Számos speciális elektróda-vég került kialakításra (helikális, spirális stb.), melyek az aktív véget rugalmasan rögzítik. Intervencionális kardiológiai módszerekkel, pl. stent beültetésével az elektróda és a véna fala közé, megbízható rögzítés érhető el (3). Az elektróda elmozdulása esetén korábban az eltávolítás és a reimplantáció volt az egyetlen lehetőség, azonban minimálisan invazív módszer már itt is hatékonyan alkalmazható, az elektróda repositionálása katéterrel megkísérrelhető (4). A bal kamrai epicardialis stimuláció egyik leggyakoribb szövödménye a nervus phrenicus ingerlése, mely rekeszizomrángáshoz vezethet az ideg anatómiai közelsége miatt. Ennek áthidalására több módszer használható: bipoláris bal kamrai elektróda vagy programozható stimulációs konfiguráció az idegen áthaladó elektromos inger csökkentése céljából, vagy a szívizom és a motoros ideg eltérő ingerelhetőségi tulajdonságain alapuló stimulációs impulzus alkalmazása (5).

Atrio-biventricularis stimuláció segítségével optimális pitvar-kamrai, illetve kamrák közötti késleltetés állítható be, csökken a kamrai depolarizáció és repolarizáció időtartama (1. ábra), valamint a mechanikus funkció is javulást mutat. A pozitív inotrop kezeléssel szemben a biventricularis stimuláció egyedülálló jellegzetessége, hogy az inotropia növekedése során nem nő a myocardium oxi-

1. táblázat

A szívelégtelenség reszinkronizációs kezelését vizsgáló randomizált kontrollált klinikai tanulmányok beválasztási szempontjai

TANULMÁNY	BETEGEK	NYHA	LVEF (%)	LVEDD (mm)	RITMUS	QRS (ms)	CRT ESZKÖZ
MUSTIC-SR	58	III	≤35%	≥60	SR	≥150	CRT-P
MIRACLE	453	III/IV	≤35%	≥55	SR	≥130	CRT-P
MUSTIC AF	43	III	≤35%	≥60	PF	≥200	CRT-P
PATH CHF	41	III/IV	≤35%	n/a	SR	≥120	CRT-P
MIRACLE ICD	369	III/IV	≤35%	≥55	SR	≥130	CRT-D
CONTAQ CD	227	II-IV	≤35%	n/a	SR	≥120	CRT-D
MIRACLE ICD II	186	II	≤35%	≥55	SR	≥130	CRT-D
PATH CHF II	89	III/IV	≤35%	n/a	SR	≥120	CRT-P/ CRT-D
COMPANION	1520	III/IV	≤35%	n/a	SR	≥120	CRT-P/ CRT-D
CARE-HF	813	III/IV	≤35%	n/a	SR	≥120	CRT-P
REVERSE	610	I/II	≤40%	≥55	SR	≥120	CRT-P/ CRT-D
MADIT-CRT	1820	I/II	≤30%	n/a	SR	≥130	CRT-D
RAFT	1800	II/III	≤30%	≥60	SR/PF	≥130/≥200 ¹	CRT-D

¹ Pacemakerstimuláció során

CRT: reszinkronizációs kezelés. CRT-P: reszinkronizációs kezelés pacemakerrel. CRT-D: reszinkronizációs kezelés defibrillátorral.

NYHA: New York Heart Association funkcionális stádium. LVEF: bal kamrai ejekciós frakció. LVEDD: bal kamrai végdiastolés átmérő.

SR: sinusritmus. PF: pitvarfibrilláció

gén-igénye. A CARE-HF vizsgálat során a reszinkronizációs kezelés hatásossága több éven át fennmaradt (6).

Reszinkronizációs kezelés indikációi

A reszinkronizációs kezelés hatásosságát különböző betegcsoportokban számos nagy klinikai vizsgálat eredményei támasztják alá (1., 2. táblázat). Az American College of Cardiology, az American Heart Association és a Heart Rhythm Society 2008-ban adott ki a reszinkronizációs kezelés indikációira vonatkozó közös ajánlást (7). Ezt a European Society of Cardiology és a European Heart Rhythm Association 2010-ben frissítette az időközben publikált klinikai tanulmányok eredményei alapján (8) (3. táblázat).

A szívelégtelen betegek mintegy 10%-a felel meg a CRT jelenlegi indikációinak. A hagyományos CRT indikációk használata esetén mintegy 30% a non-responder betegek aránya. A biventricularis stimulációra jól reagáló (responder) betegeknél a szívelégtelenség gyors javulása figyelhető meg, 50%-uk a beültetést követő első hónapban legalább egy funkcionális stádiumot javul (9).

▶ Reszinkronizációs kezelés súlyos (NYHA III-IV) szívelégtelenségben

Valamennyi, e betegcsoportban végzett klinikai vizsgálat igazolta a tünetek jelentős javulását, a terhelhetőség növekedését CRT hatására. A funkcionális előnyök és az életminőség javulása fenntartott volt. A CARE-HF vizsgálatban a CRT-P (reszinkronizációs pacemaker) 52%-kal csökkentette a nem tervezett, szívelégtelenség miatti hospitalizációk, valamint 39%-kal a nem tervezett, major

cardiovascularis esemény miatti hospitalizációk számát. A CARE-HF és COMPANION tanulmányokban a statisztikai erő kombinált primer végpontok – mortalitás és morbiditás – elemzésére volt elegendő. A COMPANION vizsgálatban a CRT-D (reszinkronizációs defibrillátor) az összmortalitás szignifikáns csökkenéséhez vezetett (relatív rizikó csökkenés 36%, p=0,003). A CARE-HF vizsgálat, ahol csak CRT-P készülékeket ültettek be, a halálozás relatív rizikója 36%-kal csökkent átlagosan 29 hónap utánkövetés során (p<0,002). Egy nagy vizsgálat, a MIRACLE ICD, valamint egy nagy meta-analízis támasztja alá a CRT-D alkalmazását New York Heart Association (NYHA) III-IV funkcionális osztályú betegeknél, hagyományos implantálható kardioverter-defibrillátor (ICD) indikáció fennállása esetén, ha a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) ≤35% és a QRS időtartam ≥120 ms. A legalább 6 hónapos utánkövetéssel tervezett vizsgálatokban egybehangzóan csökkent a bal kamrai végdiastolés átmérő és javult a LVEF CRT hatására. A megfigyelések a CRT során észlelt jelentős, progresszív és fenntartott reverz remodeláció egyértelmű bizonyítékai.

▶ Reszinkronizációs kezelés defibrillátorral enyhe (NYHA I-II) szívelégtelenségben

A közelmúltban két klinikai tanulmány vizsgálta a CRT szerepét széles QRS-sel társult csökkent LVEF esetén, SZE tünetei nélkül, vagy minimális tünetek mellett. A nagy, randomizált MADIT-CRT és REVERSE tanulmányok a CRT addicionális előnyeit vizsgálták az optimális gyógyszeres kezeléshez képest. A MADIT-CRT-ben összesen 1820, NYHA I (15%, ischaemiás etiológia esetén) és NYHA II (84%, bármely etiológia esetén) funkció-

2. táblázat

A reszinkronizáció klinikai tanulmányok főbb eredményei

TANULMÁNY	VÉGPOINTOK	FELÉPÍTÉS	FŐ EREDMÉNYEK
MUSTIC SR	6MWT, QoL, pVO ₂ , hospitalizáció	Szimpla vak, kontrollált, keresztezett, 6 hónap	6MWT, QoL, pVO ₂ javult, hospitalizáció csökkent CRT-P hatására
MIRACLE	NYHA, QoL, pVO ₂	Dupla vak, kontrollált, 6 hónap	NYHA, pVO ₂ , 6MWT javult CRT-P hatására
MUSTIC AF	6MWT, QoL, pVO ₂ , hospitalizáció	Szimpla vak, kontrollált, keresztezett, 6 hónap	Mind javult CRT hatására, hospitalizáció csökkent
PATH CHF	6MWT, pVO ₂	Szimpla vak, kontrollált, keresztezett, 12 hónap	6MWT, pVO ₂ javult CRT-P hatására
MIRACLE ICD	6MWT, QoL, hospitalizáció	Dupla vak, ICD vs. CRT-D, 6 hónap	Mind javult CRT-D hatására, ICD-vel nem
CONTAK CD	Összmortalitás + SZE hospitalizáció, pVO ₂ , 6MWT, NYHA, QoL, LVEDD, LVEF	Dupla vak, ICD vs. CRT-D, 6 hónap	LVEF, 6MWT, pVO ₂ javult, LVEDD csökkent CRT-D hatására
MIRACLE ICD II	VE/CO ₂ , pVO ₂ , NYHA, QoL, 6MWT, bal kamra méretek, LVEF	Dupla vak, ICD vs. CRT-D, 6 hónap	NYHA, VE/CO ₂ , pVO ₂ , bal kamra méretek, LVEF javult CRT-D hatására
COMPANION	(1) Összmortalitás vagy hospitalizáció	Dupla vak, kontrollált, optimális gyógyszeres kezelés, CRT-D, CRT-P, átlag 15 hónap	(1) csökkent CRT-P és CRT-D hatására
CARE HF	(1) Összmortalitás vagy cardiovascularis események (2) Összmortalitás	Dupla vak, kontrollált, optimális gyógyszeres kezelés, CRT-P, 29 hónap	(1) és (2) csökkent CRT-P hatására
REVERSE	(1) % rosszabbodott az összetett klinikai végpontban (2) LVESV _i (3) SZE hospitalizáció (4) Összmortalitás	Dupla vak, kontrollált, optimális gyógyszeres kezelés, CRT-P ± ICD, 12 hónap	Primer végpont nem szignifikáns, (2) és (3) csökkent CRT-P és CRT-D hatására, de (4) nem
MADIT-CRT	(1) SZE esemény vagy halálozás (2) Összmortalitás (3) LVESV	Kontrollált, CRT-P, CRT-D, 2,4 év	(1) és (3) csökkent CRT-D hatására, (2) nem

6MWT: 6 perces járástávolság. QoL: életminőség. pVO₂: csúcás O₂-fogyasztás. NYHA: New York Heart Association funkcionális stádium. SZE: szívelégtelenség. LVEDD: bal kamrai végdiastolés átmérő. LVEF: bal kamrai ejekciós frakció. VE/CO₂: ventiláció/szén-dioxid hányados. LVESV: bal kamrai végsystolés térfogat. LVESV_i: bal kamrai végsystolés térfogat index.

nális osztályú beteg vett részt, ha sinus ritmus állt fenn, a LVEF ≤30%, valamint a QRS időtartam ≥130 ms volt. A REVERSE 610, gyógyszeresen optimálisan kezelt beteget vizsgált, NYHA I/II funkcionális stádium, sinus ritmus, LVEF ≤40%, QRS ≥120 ms, valamint bal kamrai végdiastolés átmérő ≥55 mm fennállása esetén. A betegeket aktív vs. inaktív CRT csoportokba randomizálták. Az első SZE miatti hospitalizációig, vagy a bármely okból történt elhalálozásig eltelt idő jelentősen megnőtt az aktív CRT csoportban.

A MADIT-CRT vizsgálatban az eredményeket jelentősen befolyásolta BTSZB megléte vagy hiánya. Előre meghatározott alcsoport-analízis a MADIT-CRT és REVERSE adataiból kimutatta, hogy a CRT előnye leginkább QRS ≥150 ms esetén érvényesült. A MADIT-CRT-ben a BTSZB-vel rendelkező nőknél a CRT különösen hatékony volt. A korlátozott erőforrások figyelembevételével a terápiától legnagyobb hasznot remélő betegcsoport célzott kezelése ajánlott. Enyhe tünetek és QRS 120–150 ms esetén további szempontok figyelembevétele javasolt, mint a disz-szinkronia mértéke echokardiográfia során, balkamra-dilatatio, BTSZB, non-ischaemiás etiológia, közelmúltban NYHA III. funkcionális stádium.

A MADIT-CRT szinte valamennyi betegénél echokardiográfiás utánkövetést is végeztek. A CARE-HF és REVERSE tanulmányokhoz hasonlóan, jelentős javulás volt megfigyelhető a bal kamra méretében és funkciójában, az ejekciós frakcióban, a jobb kamra funkciójában, a bal pitvar méretében és a mitralis regurgitatio súlyosságában a CRT-vel kezelt betegeknél, az ICD-vel kezelt betegekhez képest. Az üregméretek legnagyobb mértékű csökkenése a QRS ≥150 ms, BTSZB-vel rendelkező, non-ischaemiás nőbetegeknél jelentkezett. Az eredmények erősen korreláltak az elsődleges végponttal (halálozás, hospitalizáció szívelégtelenség miatt) és alátámasztják a CRT meggyőző strukturális és funkcionális hatásait, mely révén a klinikai eredmények érvényesülnek. Hosszú távon a CRT a SZE miatti hospitalizáció rizikóját és a betegség progresszióját a fentiek alapján feltehetőleg a bal kamra reverz remodelációjának elősegítésével csökkenti.

Kis számban tünetmentes betegek is részt vettek a MADIT-CRT és REVERSE tanulmányokban (15, illetve 18%). A MADIT-CRT nem igazolta e betegeknél az öszmortalitás vagy a SZE miatti hospitalizációk szignifikáns csökkenését a CRT csoportban az ICD-vel szemben. A REVERSE vizsgálatban a NYHA I csoportban a CRT

3. táblázat

Reszinkronizációs kezelés javaslatai a 2010-es ESC/EHRA ajánlás alapján

JAVASLAT	BETEGCSOPORT	JAVASLAT ERŐSSÉGE	BIZONYÍTÉK SZINTJE
CRT-P vagy CRT-D javasolt a mortalitás és morbiditás csökkentésére ¹	NYHA III/IVa, LVEF ≤35%, QRS ≥120 ms, sinusritmus, optimális gyógyszeres kezelés, NYHA IV ambuláns kell legyen	I.	A
CRT lehetőleg CRT-D-vel, a morbiditás csökkentésére és a progresszió megelőzésére ¹	NYHA II, LVEF ≤35%, QRS ≥150 ms, sinusritmus, optimális gyógyszeres kezelés	I.	A
CRT-P vagy CRT-D megfontolandó a morbiditás csökkentésére ¹	NYHA III/IV, LVEF ≤35%, QRS ≥130 ms, pacemaker-függőség pitvar-kamrai junkció ablációját követően	Ila	B
CRT-P vagy CRT-D megfontolandó a morbiditás csökkentésére ¹	NYHA III/IV, LVEF ≤35%, QRS ≥130 ms, alacsony kamrai frekvencia és gyakori stimuláció igénye	Ila	C
CRT-P vagy CRT-D javasolt a morbiditás csökkentésére ¹	NYHA III/IV, LVEF ≤35%, QRS ≥120 ms	I	B
CRT-P vagy CRT-D megfontolandó a morbiditás csökkentésére ¹	NYHA III/IV, LVEF ≤35%, QRS <120 ms	Ila	C
CRT-P vagy CRT-D megfontolható a morbiditás csökkentésére ¹	NYHA II, LVEF ≤35%, QRS <120 ms	Ilb	C

¹ CRT-D alkalmazása esetén a várható túlélés jó funkcionális stádium mellett legalább 1 év legyen. Szekunder prevenció ICD indikáció egyidejű fennállása esetén CRT-D javasolt
 CRT-P: reszinkronizációs kezelés pacemakerrel. CRT-D: reszinkronizációs kezelés defibrillátorral. NYHA: New York Heart Association funkcionális stádium. LVEF: Bal kamrai ejekciós frakció.

előnye kevésbé volt kifejezett, mint a NYHA II csoportban. Egyelőre nincs bizonyíték, hogy tünetmentes, vagy átmeneti, enyhe tünetekkel jelentkező betegeknél a CRT előnyös lenne, így a javaslat a NYHA II funkcionális stádiumú betegekre korlátozódik.

Egyes vélemények szerint e kevésbé súlyos betegcsoportban CRT-D alkalmazását kell előnyben részesíteni. A jelentősen fiatalabb életkor, kevesebb komorbiditás, hosszabb várható élettartam NYHA I/II funkcionális stádiumban, NYHA III/IV betegekhez képest, mind a CRT-D alkalmazását támogathatják. Az eszközös kezeléstől várható hatás NYHA I/II csoportban feltehetőleg a bal kamra reverz remodelációjának elősegítésével valósul meg. A hatás NYHA III/IV betegeknél CRT-P és CRT-D esetén egyforma mértékben jelentkezett. A reverz remodeláció során számos NYHA I/II betegnél a bal kamra ejekciós frakciója meghaladhatja a 35%-ot (az ICD beültetés indikációja szívelégtelenségben). A CRT-P és CRT-D között a relatív haszon-kockázat előnyök továbbra sem tisztázottak az enyhe tünetekkel jelentkező betegeknél.

► **Reszinkronizációs kezelés pacemakerrel és defibrillátorral szívelégtelen pitvarfibrilláló betegeknél**

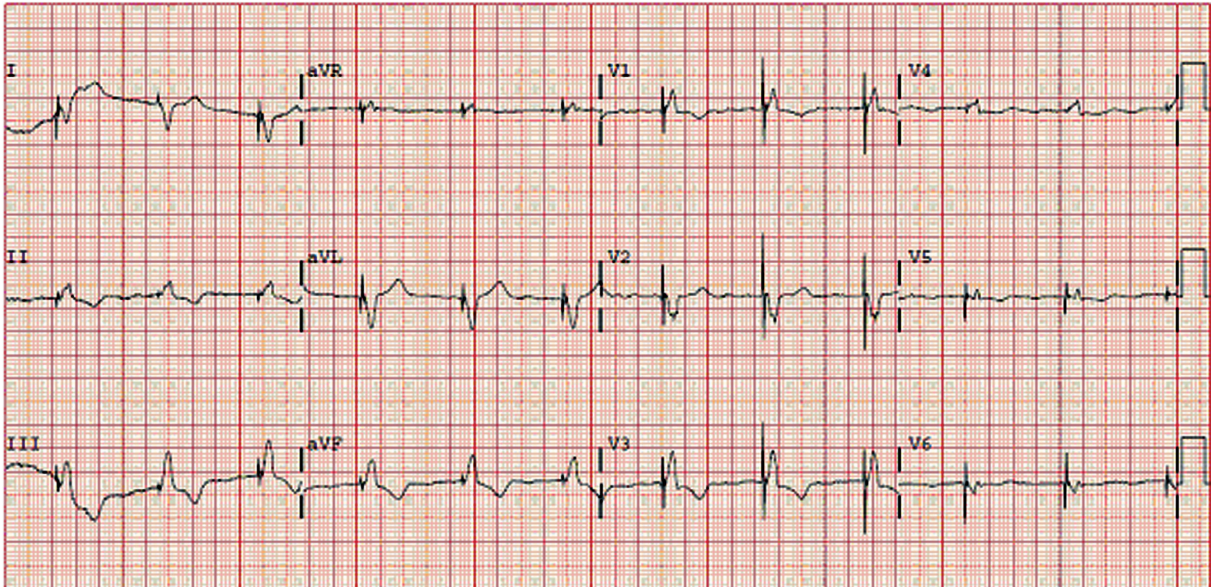
A randomizált CRT vizsgálatok eddig csaknem kizárólag sinusritmussal bíró betegekre korlátozódtak. Ezzel ellentétben a ESC felmérése alapján (ESC CRT Survey) a rutinszerűen alkalmazott CRT során a pitvarfibrilláció (PF) prevalenciája magas volt. Európában a CRT-ben részesülő betegek mintegy ötödénél permanens PF áll fenn; a tünetes szívelégtelenséggel bíró, pitvarfibrilláló, LVEF ≤35% betegeknél ICD implantáció indikációja is fennáll-

hat. A megnyúlt QRS időtartam e betegeknél CRT-D alkalmazását részesítheti előnyben.

Mivel PF-ban korlátozott adatok állnak rendelkezésre és ezen vizsgálatokban a QRS időtartam nagyon hosszú volt, a CRT-P/CRT-D ajánlás QRS ≥130 ms-ra lett korlátozva. Egy jól megtervezett klinikai vizsgálat, kielégítő gyógyszeres frekvenciakontrollal szükségszerű lenne. Teljes egyetértés van az ügyben, hogy a kamrák gyakorlatilag teljes pacemaker általi aktivációja javasolt permanens PF-ban a klinikai haszon maximálása és a prognózis javítása érdekében.

Ez általában teljes pitvar-kamrai blokk létrehozását igényli a pitvari-kamrai junkció ablációja révén, mivel a kamrák gyógyszeres frekvenciakontrollja mind nyugalmi helyzetben, mind terhelés során gyakran elégtelen. A „gyakori stimuláció” igénye 95%-ot elérő vagy meghaladó pacemaker-függőségként lett definiálva.

Egy nagyobb, prospektív regiszterben a CRT-vel kombinált pitvar-kamrai junkció ablációja (hibrid kezelés, mely gyakorlatilag 100%-os biventricularis stimulációt eredményez) hosszú távú utánkövetés során a bal kamra funkció és a terhelhetőség javulását eredményezte, melynek mértéke a sinus ritmusban levő betegekhöz hasonló volt. Ugyanezen betegcsoportban, a CRT-vel kezelt szívelégtelen pitvarfibrilláló betegeknél a mortalitás csökkenése csak akkor volt a sinus ritmusban levő betegekhöz hasonló, ha a pitvar-kamrai junkció ablációját a CRT eszköz implantációját követően rövid időn belül elvégezték. E megfigyelési vizsgálaton alapuló adatokat szívelégtelen, permanensen pitvarfibrilláló betegek csoportjában végzett randomizált, kontrollált tanulmányokkal kell majd igazolni.



1. ábra

EKG morfológia biventricularis stimuláció során. A betegek többségénél a QRS és a QTc időtartam csökkenése figyelhető a natív bal Tawara-szár-blokkhoz képest. E betegnél krónikus pitvarfibrilláció miatt a pitvar-kamrai szinkronitás helyreállítására nincs mód, a pacemaker biventricularis VVI üzemmódban működik.

► **Reszinkronizációs kezelés pacemakerrel és defibrillátorral szívelgtelen, hagyományos pacemaker-kezelésre szoruló betegeknél**

Számos retrospektív és kisebb prospektív vizsgálat megfigyelései bizonyították, hogy súlyos balkamra-diszfunkció, NYHA III. funkcionális stádium és krónikus jobb kamrai stimuláció esetén a rendszer kibővítése biventricularis stimulációt lehetővé tevő rendszerré klinikailag előnyös, a QRS időtartamától függetlenül.

Amint a funkcionális kapacitás súlyos csökkenése, valamint a bal kamrai diszfunkció bizonyítást nyertek, megfontolható a biventricularis stimuláció a tünetek mérséklésére. A krónikus jobb kamrai stimuláció káros hatásai a szívelgtelenség által okozott tünetekre, illetve a bal kamra funkcióra már korábban bizonyítást nyertek ischaemiás eredetű SZE-ben, megtartott LVEF esetén. A biventricularis stimulációt javasoló ajánlás célja a krónikus jobb kamrai stimuláció elkerülése azon szívelgtelen betegeknél,

ahol balkamra-diszfunkció már kialakult. A β -blokkoló kezelés megkezdése és az adag titrálása, mely szívelgtelen betegeknél indikált, csökkentheti a szívfrekvenciát és növelheti a pacemakerstimuláció igényét. CRT-P vagy CRT-D kezelésben részesülő beteg ezt a megnövekedett igényt jobban tolerálhatja.

Összefoglalás

A reszinkronizációs kezelés megfelelő indikáció esetén kiemelkedő hatékonyságú. A szívelgtelenség eszközös terápiájában tapasztalható fejlődés és a biztató klinikai adatok egyre szélesebb körben lehetővé teszik ezen eszközök alkalmazását e súlyos betegségben. A folyamatban lévő klinikai vizsgálatok eredményei a közeljövőben nagy valószínűséggel hozzájárulnak a non-responder betegek számának csökkenéséhez és a kezelés szövődményeinek megelőzéséhez.

Irodalom

- Gellér L, Szilágyi S, Zima E, Molnár L, Széplaki G, Végh EM, Osztheimer I, Merkely B: Long-term experience with coronary sinus side branch stenting to stabilize left ventricular electrode position. *Heart Rhythm* 2011; 8: 845-850.
- Kassai I, Foldesi C, Szekely A, Szili-Torok T: Alternative method for cardiac resynchronization: transapical lead implantation. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 650-652.
- Szilágyi S, Merkely B, Roka A, Zima E, Fulop G, Kuttyifa 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.
- Szilágyi S, Merkely B, Zima E, Roka A, Gellér L: A sinus coronarius elektróda pozíciójának stabilizálása stent implantációval: új módszer a diszlokáció kezelésére és megelőzésére. *Cardiologia Hungarica* 2008; 38 (Suppl A): 30-34.
- Roka A, Szilágyi S, Kovacs B, Geller L, Merkely B: N. phrenicus stimuláció elkerülése a bal kamrai stimulációs impulzus optimalizálásával. *Cardiol Hung* 2008; 38: 21-24.

6. Cleland JGF, Daubert J, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L: Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006; 27: 1928-1932.
7. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NAM3, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, Smith SCJ, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW: ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons.. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: e1-62.
8. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert J, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ: 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 1143-1153.
9. Pires LA, Abraham WT, Young JB, Johnson KM: Clinical predictors and timing of New York Heart Association class improvement with cardiac resynchronization therapy in patients with advanced chronic heart failure: results from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) and Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE-ICD) trials.. *Am Heart J* 2006; 151: 837-843.

Tachycardiák gyógyszeres kezelése

Drug therapy of tachycardias

Zámolyi Károly

Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Kardiológiai Osztály, Budapest

Kulcsszavak: tachycardiák, gyógyszeres kezelés, antiarrhythmias gyógyszerek

Key-words: tachycardias, drug therapy, antiarrhythmic drugs

Supraventricularis tachycardiák (1)

▶ Sinustachycardia

Elsősorban a kiváltó okot kell megszüntetni, illetve kezelni. Indokolatlan sinus tachycardia esetén béta-blokkoló vagy kontraindikáció esetén verapamil, diltiazem adása javasolt. Súlyos esetekben sinuscsomó ablatio jöhet szóba. A frekvenciakontroll az AV-csomó ablatiójával is elérhető.

▶ Sinuscsomó-reentry tachycardia

Panaszos betegek kezelése béta-blokkolóval, kalcium-antagonistával és digitalisszal történhet. A verapamil általában hatásosabb, mint a béta-blokkoló. Radiofrekvenciás katéter ablatio is szóba jön.

▶ Intraatrialis reentry tachycardia

Verapamil, adenosine, digitalis és béta-blokkoló megszüntetheti a tachycardiát, de a típusos az, hogy AV-blokk jön létre és a pitvari tachycardia perzisztál. I/A, I/C és III. típusú antiarrhythmias szerek adhatók. Újabbban a radiofrekvenciás katéter ablatio is szóba jön.

▶ Ectopiás pitvari tachycardia

Legtöbbször csak a kamrafrekvencia normalizálására (frekvenciakontroll) kell törekedni digitalis, béta-blokkoló és verapamil vagy diltiazem adásával. A másik lehetőség az irritabilis fókusz szuppressziója Na-csatorna-blokkolókkal (propafenon, flecainid) vagy káliumcsatorna-blokkolókkal (sotalol, amiodaron). Pacemakeringerléssel nem szüntethető, elektromos cardioversióra rezisztens. Újabbban a katéter ablatió technika is előtérbe került.

▶ Pitvari tachycardia AV-blokkkal

Digitalis indukálta arrhythmiaiban a digitalis elhagyása és kálium adása javasolt. A káliumszintet a normális felső határán kell tartani. Minden esetben digoxin antitest fragmentumot kell adni, ugyanis jelentős alapbetegség esetén a mortalitás magas lehet. Ha nem digitalis okozza a tachycardiát, akkor a kamrafrekvencia kontrollja és/vagy a fókusz szuppressziója javasolt I/A, I/C vagy III. típusú szerekkel.

▶ Multifokális pitvari tachycardia (MAT)

A legfontosabb az alapbetegség kezelése, oxigén adása, az aminophyllin vagy isoproterenol elhagyása. Hypomagnesaemia okozta ectopiás pitvari aktivitás esetén az iv. magnézium hatásos lehet. A frekvenciakontrollra csak kardioszelektív béta-blokkoló adható, bár súlyos COPD-hoz társuló MAT esetén az ilyen béta-blokkoló is kontraindikált. Digitalis egyedül nem szokott erre a célra elegendő lenni. Intarvénásan, majd infúzióban adott verapamil vagy diltiazem viszont effektív lehet. I/A szerek többnyire ineffektívek, amiodaron adható. Elektromos cardioversióval nem érdemes próbálkozni.

▶ Pitvari flutter

Az elv általában az, hogy a beteg ritmuszavara ne maradjon pitvari flutter. Szüntessük meg és legyen sinusritmus, vagy vigyük át pitvarfibrillációba, mert utóbbi esetben gyakoribb a spontán szűnés és megbízhatóbb a frekvencia szabályozás.

Akut kezelés. A klasszikus I. típus esetén a sinusritmust háromféle módon állíthatjuk helyre: antiarrhythmias gyógyszeres kezelés, elektromos cardioversio vagy oesophaguson keresztüli, illetve pitvari gyors pacemakeringerlés. A választás a beteg klinikai státusától függ. A javasolt módszer az elektromos cardioversio.

Korábban digitalist adtak amíg a flutter fibrillációba vagy sinusritmusba ment át. Ez a kezelési mód ma is elfogadható, de nem a fő kezelési mód. Intravénás antiarrhythmias szer adása konverzió céljából nem javasolt, mert a gyógyszerek rendszerint csak lassítják a flutter frekvenciáját, illetve a konverziós arány alacsony. Kivételt csak az újabbban alkalmazott új III-as hatású szer az ibutilid jelenti.

Ha sürgős cardioversióra nincs szükség, akkor a digoxin iv. adásával csökkenthetjük a kamrafrekvenciát. A kamrafrekvencia csökkentésére verapamil és béta-blokkoló is szóba jön. Azt nagyon fontos tudni, hogy flutterben chinidint önmagában ne adjunk, mert vagolyticus hatása miatt 1:1-es pitvar-kamrai átvezetés jöhet létre 300/perces kamrafrekvenciával.

A sinusritmus fenntartása I/A, I/C + II. és IV. csoportba tartozó szerekkel lehetséges. Sotalol és végső esetben amiodaron is szóba jön. Típusos flutter esetében mindig gondoljunk katéteres ablatióra.

▶ **Junctionalis ectopiás tachycardia (JET)**

A JET refrakter digitalisra, propranololra és I/A szerekre. Ha a frekvencia nem csökkenthető 150/perc alá, akkor az amiodaron az egyetlen választható szer. Katéteres vagy műtéti ablatio is szóbajön. Felnőtteken a frekvencia-kontroll eredményes lehet béta-blokkolóval, Ca-csatorna-blokkolóval és digoxinnal.

▶ **Nemparoxysmalis atrioventricularis junctionalis tachycardia**

Általában nincs szükség kezelésre. A digitalis elhagyásával és az alapbetegség kezelésével a ritmuszavar legtöbbször spontán szűnik.

▶ **AV nodalis reentry tachycardia – Atrioventricularis reentry tachycardia**

A típusos paroxysmalis supraventricularis tachycardia két formája. Az utóbbi járulékos köteget involváló forma (WPW-s tachycardia). A keskeny QRS tachycardiák megszüntetését a beteg maga elkezdheti a vagus manőverekkel, ezek közül a korán elkezdett Valsalva-manőver a leghatásosabb. Az orvos által későn alkalmazott carotis sinus massage sokszor hatástalan. A gyógyszerek közül az első választandó szer az adenosin lehet (6–12 mg), amely mint A1-receptor-agonista extrém rövid hatású (15–20 s), előnye hogy széles QRS tachycardiában is beadható (kivéve a WPW-s antidrom tachycardiát), de csak a supraventricularist szünteti meg (ritka kivétellel egy speciális kamrai tachycardia formát is). Fontos tudni, hogy az adenosin hatását a dipiridamole potenciálja, és a szívtranszplantáltak szuperérzékenyek az adenosinra. Asthmás rohamot, bronchospasmust provokálhat arra érzékeny betegeken, és pitvarfibrilláció is jelentkezhet. Adenosin hiányában az iv. verapamil adása (5–10–15 mg) jön szóba, amely ugyanolyan hatásos lehet, mint az adenosin. Hátránya, hogy tensioesést okozhat, amit előzetesen adott iv. kalciummal tudunk kivédeni. Béta-blokkolót szedő betegen adása óvatosságot igényel. Fontos tudni, hogy adenosin, digitalis és verapamil széles QRS-ű, WPW-s pitvarfibrillációban nem adható. Ilyenkor iv. propafenon, illetve procainamid a választandó szer.

Ha verapamilra a keskeny QRS-tachycardia nem szűnik, akkor lassan a beteg tensiójától függően akár 1000 mg procainamid adható. Erre a két gyógyszerre a tachycardia – esetleg carotis sinus massage ismételt alkalmazásával – az esetek döntő többségében megszűnik. Ritkán propafenon adására, esetleg külső elektromos cardioversióra is szükség lehet. Nagyon fontos, hogy rövid idő alatt többféle hipotonizáló szert ne adjunk, inkább türelmesen várjunk, mert ezeket a tachycardiákat a betegek általában hemodinamikailag jól tűrik.

A hosszú RP' tachycardiákban a verapamil szokott a legjobb hatású lenni. A digitalis iv. adásának ezen szerekekkel szemben semmi előnye nincs, sőt bizonyos tachycardiaformákat fenntarthat.

A tachycardia megelőzése nehezebb, mint a tachycardia megszüntetése. AV nodalis reentry tachycardia esetén AV-csomóra ható szerek (béta-blokkolók, Ca-csatorna-blokkolók) ajánlottak. Gyakori paroxysmus esetén radiofrekvenciás katéter ablatio jön szóba. WPW-s tachycardia esetén első kezelésként ajánlhatjuk a katéterablatiós módszert. A magas rizikójú betegek esetében – rövid refrakteritású járulékos köteg magas kamrafrekvenciájú pitvarfibrillációval – a katéteres ablatio az első választandó kezelési mód.

Ha gyógyszert választunk, akkor WPW-tachycardia esetén a járulékos köteg vezetését deprimáló szert adunk (IA, IC, III. csoportba tartozó szerek). Első szerként leggyakrabban propafenont, flecainidet, prajmalint adhatunk, majd a sotalol és legvégül az amiodaron adása jön szóba. Az atriofascicularis köteg esetén az AV-csomó szerű struktúra miatt logikus a béta-blokkoló vagy a verapamil választása, de I/A és I/C szerek is adhatók.

Kamrai tachycardiák (2)

▶ **Sustained monomorf és polimorf kamrai tachycardia szüntetése (3, 4)**

A 2000-es ajánlás (Guidelines for Emergency Cardiovascular Care) a stabil széles QRS-tachycardia kezelésében a lidocaint nem javasolja első szerként, csak az elfogadható kategóriába sorolja (5). Az adenosint egyáltalán nem javasolja. Procainamid és sotalol az effektív szerek, és az amiodaron is elfogadható (1. táblázat). A procain-

1. táblázat

Stabil kamrai tachycardia szüntetése

MONOMORF KT		POLIMORF KT	
Normális systolés funkció	Csökkent EF	Normális QT	Hosszú QT
iv. procainamid (II/a) vagy iv. sotalol (II/a) Elfogadható: iv. amiodaron (II/b) iv. lidocain (II/b)	150 mg iv. amiodaron 10 perc alatt vagy lidocain (II/b) (0,5–0,75 mg/kg bolus) elektromos cardioversio	ischaemia kezelése elektrolitok korrekciója béta-blokkoló vagy lidocain vagy (AMI: I) amiodaron vagy (IIb) procainamid	elektrolitkorrekció magnézium overdrive ingerlés isoproterenol lidocain vagy phenytoin sotalol

amid 10 mg/kg dózisban a stabil KT 80%-át megszünteti, míg a lidocain 1,5 mg/kg dózisban csak 22%-ban hatásos. A 100 mg iv. sotalol 69%-ban volt effektív azokban az esetekben, amikor a lidocain csak 18%-ban. Stabil KT-ban az amiodaron specifikusan nem vizsgálták, de nagy valószínűséggel effektív és megromlott balkamra-funkció esetén biztonságosabb, mint a procainamid vagy a sotalol. A széles QRS-tachycardiák szüntetésekor soha ne adjunk verapamilt és digitalist.

A nem hosszú QT-hez társuló polimorf kamrai tachycardia hátterében legtöbbször akut ischaemia áll, ilyenkor az intravénás béta-blokkoló az elsőként választandó szer.

▶ **A torsades de pointes (tdp) kamrai tachycardia kezelése**

Mivel életveszélyes ritmuszavarról van szó, gyors felismerésre és kezelésre van szükség. Az esetek 16%-ában halállal végződik. Gyakran spontán szűnik, de ismétlődik. Azonnal 2 g magnézium-szulfát iv. adására van szükség (bolusban 1–5 perc alatt), amit infúzióban folytatunk (2–10 mg/perc). A kezelés további lehetőségei:

1. cardioversio – sokszor ismételni kell;
2. elektrolit adása – kálium, magnézium;
3. a frekvencia növelése – isuprel, atropin, pacemakeringerlés;
4. intravénás lidocain vagy orális mexiletin LQT3 esetén.

Fontos, hogy QT-megnyúlást okozó antiarrhythmiaszert ne adjunk, szükség esetén lidocain és phenytoin adható. AV-blokk ellenére az utódepolarizációt szupprimáló verapamil is megkísérrelhető. Az isuprelt 2–10 µg/perc dózisban akkor adjuk, ha biztosak vagyunk a tdp diagnózisában, mivel egyéb polimorf kamrai tachycardiában veszélyes.

Congenitalis hosszú QT-szindrómához társuló tdp esetén iv. béta-blokkoló is adható, isuprel és atropin veszélyes. Tartósan béta-blokkolót adunk, de a syncope 20%-ban visszatérhet. Nagyon fontos a kiváltó ok rendezése, a kóros QT-megnyúlást okozó gyógyszer elhagyása, az AV-blokk, bradycardia esetleg végleges pacemakerrel való kezelése.

▶ **DC-shock-rezisztens kamrafibrilláció**

Az új CPR-ajánlás szerint legalább 3 shock és epinefrin vagy vazopresszin adása után jön szóba csak az antiarrhythmiaszert adása. A lidocain és bretylium adása resuscitatio során nem javasolt, 300 mg iv. bolusban adott amiodaron szignifikánsan megnöveli a kórházi felvételig a túlélést.

▶ **Kamrai tachyarrhythmia krónikus gyógyszeres kezelése**

A gyógyszeres kezelésben a CAST vizsgálat 1989-ben jelentős szemléleti változást eredményezett (10). A vizsgálat során kiderült, hogy a postinfarctusos kamrai extrasystolék effektív szuppressziója ellenére az I/C típusú flecainid, encainid és moricizin a mortalitást közel háromszorosára növeli a placebo-csoporthoz képest. Míg a CAST előtt a kezelés fő célja az extrasystolék elnyomása volt, amit főleg Na-csatorna-blokkolókkal értek el, addig a CAST után a kezelés célja a tünetek csökkentése mellett a hirtelen halál megelőzése, a túlélés javítása lett (6). A gyógyszerek antifibrillációs hatása került előtérbe, amit a III. csoportba tartozó káliumcsatorna-blokkolókkal lehet elérni. Emellett az antiadrenerg hatású béta-blokkolók kerültek előtérbe. Az idiopathiás kamrai tachycardiák kivételével a gyógyszeres kezelés alapját három gyógyszer – amiodaron, sotalol és béta-blokkoló – képezi az ICD-beültetés előtérbe kerülése mellett.

Irodalom

1. Blomström-Lundquist C, Scheinman MM et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Supraventricular Arrhythmia-executive summary. *Eur Heart J* 2003; 24:1857-1897
2. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death – executive summary. *Eur Heart J* 2006; 27:2099-2140
3. Singh BN. Acute management of ventricular arrhythmias: role of antiarrhythmic agents. *Pharmacotherapy* 1997; 17(2 Pt 2):565 - 645
4. Pinter A, Dorian P. Intravenous antiarrhythmic agents. *Current Opinion in Cardiology* 2001; 16:17–22.
5. The International Guidelines 2000 for CPR and WCC. *Circulation* 2000; 102(8 Suppl.):112–128.
6. Vaughan Williams EM. Significance of classifying antiarrhythmic actions since the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *J Clin Pharmacol* 1991; 31:123–135.

A pitvarfibrilláció gyógyszeres kezelése

Pharmacological therapy in atrial fibrillation

Tomcsányi János

Budai Irgalmasrendi Kórház, Kardiológia

Key-words: pitvarfibrilláció, antiarrhythmias terápia, stroke-prevenció, proarrhythmia

Key-words: atrial fibrillation, antiarrhythmic therapy, stroke prevention, proarrhythmia

A pitvarfibrilláció napjaink leggyakoribb ritmuszavara, aminek előfordulása az életkorral nő.

Elsősorban időseknél fordul elő, előszeretettel hypertonia, bal kamrai hypertrophia és szívelégtelenség talaján. A nem kezelt pitvarfibrilláció következménye stroke, bal kamrai diszfunkció megjelenése vagy a meglévő szívelégtelenség rosszabbodása, illetve halál lehet.

Tekintettel ezekre a tényekre, egyértelmű, hogy a pitvarfibrilláció egy kezelést igénylő ritmuszavar. A kezelés megkezdése előtt tisztázni kell, hogy van-e a paciensnek strukturális szívbetegsége – és ha van, milyen súlyos –, illetve, hogy milyen nagy a pitvarfibrilláció miatti stroke rizikója.

A pitvarfibrilláció gyógyszeres kezelése tehát két ágra bontható: antiarrhythmias terápia és stroke profilaxis.

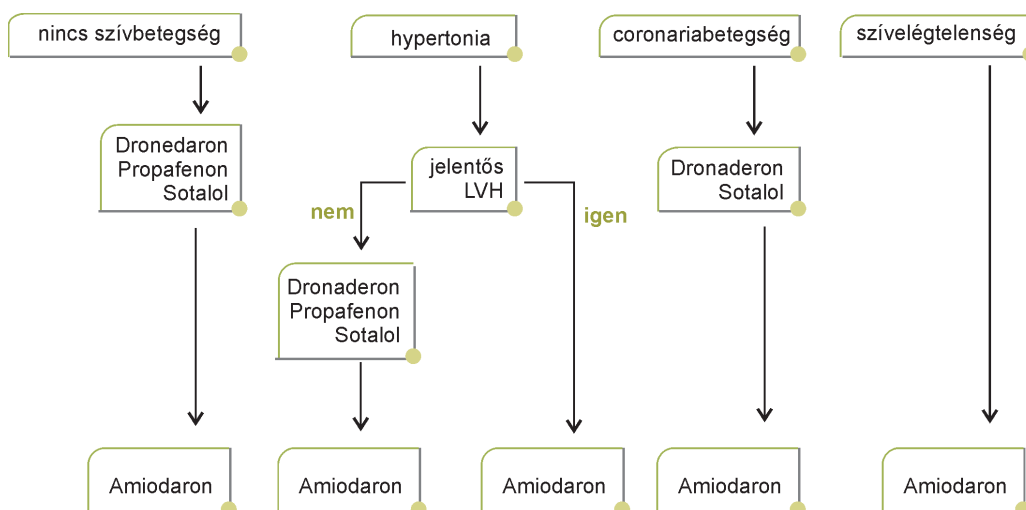
Antiarrhythmias gyógyszeres terápia

A pitvarfibrilláció antiarrhythmias gyógyszeres kezelésének három formája van:

- I. Gyógyszeres cardioversio
- II. Sinus ritmust fenntartó kezelés
- III. Szívfrekvencia kontroll

ad I. A gyógyszeres cardioversio elsősorban akkor jön szóba, ha a pitvarfibrilláció rövid ideje áll fenn, és stabil a hemodinamikai helyzet. Ez elsősorban a 24-48 órája fennálló pitvarfibrilláció esetén javasolt kezelési stratégia. Magas stroke rizikó esetén rövid ideje fennálló pitvarfibrilláció esetén is javasolt a transoesophagealis echokardiográfiával a fülcsethrombus kizárása. A cardioversio strukturális szívbetegség esetén intravénás amiodaronnal javasolt. Strukturális szívbetegség nélkül intravénás vagy per os propafenon javasolt a cardioversióra.

ad II. A legtöbb betegnek hasznára válik a ritmuskontroll. Ezzel javul a szimptomás esetek életminősége, illetve csökken a strukturális remodelling veszélye. A gyógyszeres ritmuskontrollnak egyik lehetséges kezelési alternatívája a frekvenciakontroll. Ennek a létjogosultságát az AFFIRM a RACE és a PIAF vizsgálatok adták meg, amelyek szerint a frekvenciakontroll éppolyan effektív, mint a ritmuskontroll, ha a kezelés eredményességének a kemény



1. ábra

A sinusritmus fenntartására javasolt antiarrhythmias szerek az alapbetegség függvényében

cardiovascularis végpontokat tekintjük. A frekvenciakontroll lehet gyógyszeres vagy az AV-csomónak katéterablációs roncslása.

Éppen ezért napjainkban a fő kérdés az, hogy mivel tudjuk a pitvarfibrilláló beteget legbiztonságosabban és legtűnnetmentesebben kezelni.

A sinusritmus fenntartására javasolt gyógyszeres kezelést az 1. ábra mutatja. Ebből az ábrából jól látható, hogy a kezelést megelőzően tájékozódni kell, hogy van-e a betegnek strukturális szívbetegsége (postinfarctus, balkamra-diszfunkció, balkamra-hypertrophia, illetve szívégtelenség). E mellett fontos tisztázni azt is, hogy van-e a betegnek „elektromos” betegsége: sinuscsomó-betegség, hosszú QT-szindróma vagy a Brugada-betegség.

ad III. A frekvenciakontroll a pitvarfibrilláció kezelésében lehet átmeneti és tartós. Átmeneti frekvenciakontrollt alkalmazunk paroxysmalis, illetve perzisztens pitvarfibrilláció esetén a sinusritmus helyreállításáig. Frekvenciakontroll esetén a szóba jövő szerek a béta-blokkolók a kalciumantagonisták közül a verapamil és a diltiazem és a digoxin.

A frekvenciakontrollra alkalmazott szerek között első helyen a béta-blokkolók és a kalciumcsatorna-blokkolók közül a verapamil és a diltiazem állnak.

A frekvenciakontrollra használt szereket is az határozza meg, hogy mi az alapbetegség. Időskorban a digoxin, szívégtelenség és ischaemiás szívbetegség, illetve hypertonia esetén a béta-blokkolók, míg súlyos tüdőbetegségben a kalciumantagonisták az elsőként választandó szerek.

Az adekvát frekvenciakontroll megítélésére sokszor nem elegendő a nyugalmi EKG. Holter- és/vagy terheléses EKG is javasolt ilyenkor a helyes gyógyszeres beállításához. Bizonyos esetekben nem elegendő a gyógyszeres kezelés, hanem VVI/VVIR pacemaker implantáció (szimp-tómás bradyarrhythmias epizódok) illetve AV-csomó roncslása is szükséges (nem befolyásolható tachyarrhythmias epizódok).

Stroke-profilaxis

A stroke-profilaxist elsősorban az határozza meg, hogy kezelés nélkül mi a várható stroke-előfordulás. Ezek alapján megkülönböztetünk alacsony, közepes és magas rizikójú betegcsoportokat. Az eddigi vizsgálatok alapján az orális antikoaguláns terápia effektívebb, mint a thrombocytáaggregáció-gátló kezelés önmagában vagy kombinálva. Egyértelmű, hogy 65 év alatt stroke rizikófaktor nélkül nem kell orális antikoaguláns terápia. Egy rizikófaktor esetén adható aspirin vagy orális antikoaguláns. E felett az orális antikoaguláns terápia javasolt. A magas rizikóba tartoznak azok, akiknek volt stroke-juk vagy transziens ischaemiás attackjuk, mechanikus műbillentyűvel élnek vagy mitralis stenosisuk van. A közepes rizikó azt jelenti, hogy vagy ASA vagy orális antikoaguláns terápia alkalmazása javasolt attól függően, hogy hány rizikófaktortal rendelkezik a paciens. Ezek a következők (≥ 65 év, diabetes, hypertonia, szívégtelenség, rossz balkamrafunkció, EF 35%, női nem). Kettő vagy több rizikófaktor esetén az orális antikoaguláns kezelés javasolt úgy, hogy az INR 2-3 között legyen. Sajnos, a stroke rizikófaktorok növekedésével a kezelés kapcsán jelentkező vérzésveszély is növekszik. Sok esetben pont a vérzésveszély, illetve az orális antikoaguláns kezelés ellenőrzésének nehézségei miatt nem vállalják a betegek az adekvát kezelést. Jelenleg hazánkban kétféle orális antikoaguláns van gyakorlatban. A rövidebb hatásidejű acenocumarol és a hosszabb warfarin. Újabb jelentős előrelépést az orális antikoaguláns terápiában az antiXa terápia. A dabigatran kezelés lesz hazánkban a leghamarabb elérhető antiXa kezelés a pitvarfibrilláció antikoaguláns kezelésére. A kezelés előnye, hogy nem kell INR ellenőrzést végezni, jobb az antikoaguláns hatása és a kisebb dóziszú dabigatranak kisebb a vérzés rizikója.

Supraventricularis tachycardiák mechanizmusai és ablatiós kezelése

Mechanisms and catheter ablation of supraventricular tachycardias

Csanádi Zoltán

Debreceni Egyetem, Kardiológiai Intézet

Kulcsszavak: supraventricularis tachycardia, ablatiós kezelés

Key-words: supraventricular tachycardias, ablation therapy

A supraventricularis tachycardiák (SVT) olyan ritmuszavarok, amelyek a pitvari munkaizom szövetet, a pitvar-kamrai csomót vagy járulékos pitvar-kamrai köteget involváló arrhythmia-szubsztrátumon alapulnak. Az 1. táblázat ezeket a ritmuszavarokat aszerint csoportosítja, hogy az AV-csomó kritikus komponense-e a tachycardia mechanizmusnak (bal oldali oszlop), vagy csupán passzívan vezeti le a pitvarokból kiinduló impulzusokat a kamrákra (jobb oldali oszlop). Az AV-csomó-függő arrhythmia szinte mindig regularis tachycardiaként jelennek meg, tehát a ciklushossz ütésről-ütésre (minimális ingadozást leszámítva) állandó. Ezzel szemben, a jobb oldali oszlopban szereplő ritmuszavarok közül a pitvarfibrilláció mindig irreguláris, míg a többi forma regularis és irreguláris egyaránt lehet attól függően, hogy a pitvari impulzus fix vagy változó arányban vezetődik a kamrára.

Az AV-csomó-függő arrhythmia leggyakoribb formájában, az AV-csomó reentry tachycardiában a perinodalis pitvari izomszövet eltérő elektrofiziológiai tulajdonságai (vezetés és refrakteritás) teszik lehetővé a kóros ingerületi körforgás (reentry) kialakulását az AV-csomó közvetlen közelében. Akár a gyorsan (gyors AV-csomó pályá), akár a lassan vezető terület (lassú pályá) kiiktatásával a ritmuszavar megszüntethető. A járulékos kötegvezetésen alapuló tachycardiák szubsztrátumát a pitvar-kamrai gyűrűk (akár mitralis, akár tricuspidalis) mentén meglévő kóros pitvar-kamrai összeköttetések (Kent-köteg) képezik, amelyek a pitvar-kamrai árok szigetelési hibáiként is felfoghatók. A normális vezetőrendszerrel együtt alkotják a pitvar-kamrai reentry mechanizmust, többnyire a tachycardia retrográd (kamrából a pitvar felé) vezető (ortodrom reentry), ritkábban az anterográd ingerületvezetést biztosító száráként (antridrom AV-reentry).

Pitvari ritmuszavarok, leggyakrabban pitvarfibrilláció esetén magas kamrai frekvencia, életet veszélyeztető tachy-arrhythmia kialakulását teszik lehetővé. A járulékos kötegek pontos lokalizálásának technikai napjainkra rutinmódszerek számítanak.

A pitvari tachy-arrhythmia leggyakoribb formája a pitvarlebegés (flutter), a macroreentry mechanizmusok közé tartozik. A pitvari macroreentry mechanizmusok olyan kóros ingerületi forgások, amelyek többnyire valamilyen nagyobb anatómiai képlet körül alakulnak ki. Típusos flutter esetén az impulzus a jobb pitvar anterolateralis falán lefelé, a pitvari septumon felfelé halad, a reentry kör lassú ingerületvezetésű zónája, egyben legkeskenyebb folyosója (isthmusa) a v. cava inferior és a tricuspidalis gyűrű közötti terület. Ugyanezen a pályán, de ellentétes forgási irányú ingerületterjedés jellemzi a reverz-típusos pitvarlebegést. A bal pitvarban a mitralis gyűrű körüli forgás a leggyakoribb macroreentry mechanizmus. Az említetteken kívül számos egyéb jobb és bal pitvari structura (fossa ovalis, v. cava szájadékok, pulmonalis vénák ostiuma stb.) körül alakulhat ki macroreentry, továbbá pitvarmegnyitással járó szív műtét során keletkezett sebési hegek körül (laesionalis macroreentry). Ezeknél a ritmuszavaroknál tehát az ingerület folytonosan, elektromos „csend” vagy szünet nélkül járja be ugyanazt a pályát. Valamennyi macroreentry mechanizmusnak van egy kórosan lassú vezetést mutató, kritikus szakasza; a terápiának, akár gyógyszeres, akár transzkatéteres, ezt a területet kell megcéloznia.

A focalis pitvari tachycardiáknak, az előzőektől eltérően, nem pályájuk, hanem kiindulási pontjuk, „fókuszuk” van, ami adott, általában 120–200/perc közötti frekvenciájú „kisüléseket” végez. Az ingerület ebből a többnyire sinuscsomón kívüli (ectopiás) göcbből körkörösén terjed a pitvarokra. Két ectopiás ütés között átmenetileg elektromos csend van a pitvarban (ellentétben a macroreentry tachycardiákkal). A focalis pitvari tachycardiákon belül önálló entitásként kezeljük a sinuscsomóból kiinduló (tehát nem ectopiás) tachycardiát. Ennek paroxysmalis tachycardiaként megjelenő formája reentry-n vagy utódepolarizáción alapul, míg a krónikus, „inappropriate” sinus-tachycardia háttérében többnyire kóros automácia áll.

A pitvarfibrilláció mechanizmusáról számos elmélet formálódott az elmúlt közel 100 év során. A legtöbb új adat az utóbbi 5–10 év során, a katéterablatiós tapasztalatok kapcsán keletkezett. Ezekből, bár a pontos mechaniz-

1. táblázat

Supraventricularis tachy-arrhythmia mechanizmusok

AV-CSOMÓ-FÜGGŐ SUPRAVENTRICULARIS TACHYCARDIÁK	AV-CSOMÓ-FÜGGETLEN SUPRAVENTRICULARIS TACHY-ARRHYTHMIÁK
<ul style="list-style-type: none"> ▶ AV csomó reentry tachycardia ▶ Járulékos köteg vezetésen alapuló arrhythmia 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Pitvarfibrilláció ▶ Pitvari macroreentry tachycardiák ▶ Focalis pitvari tachycardiák

2. táblázat

Ablatiós „célpontok” és sikerarány supraventricularis arrhythmiaikban

ARRHYTHMIA MECHANIZMUSA	ABLATIÓS „CÉLPONT”	SIKER (%)
AV-csomó-reentry	Lassú AV-csomó pálya	95+
Kötegevezetésen alapuló tachyarrhythmiaik	Pitvar-kamrai járulékos köteg	95+
Pitvari macroreentry	Reentry-kör lassú vezetési kritikus szegmense (isthmus)	70–95
Focalis pitvari tachycardia	Tachycardia fókusz (legkorábbi pitvari aktiváció helye)	70–90
Pitvarfibrilláció	Vena pulmonalis szájadék, antrum	30–80

mus minden részlete továbbra sem ismert, egyértelművé vált a pulmonalis vénák szerepe, elsősorban mint trigger mechanizmus. A bal pitvarból a vénákba „benövő” izomcsíkok ugyanis különösen hajlamosak lehetnek magas frekvenciájú „kisüléseket” végezni, és ezek beindíthatják, vagy akár fenn is tarthatják a ritmuszavart. Ugyancsak fontos szerepe játszhatnak a vénák szájadéka közelében elhelyezkedő vagus ganglionok, továbbá perzisztáló és permanens formákban a bal pitvaron belül heterogén vezetési tulajdonságot mutató területek.

A supraventricularis arrhythmia mechanizmus pontos meghatározásának a katéterablatio korszakában terápiás jelentősége van. A transzkatóteres ablatio percutan módszerrel, a szívbe vezetett katéteren keresztül végzett szövetroncsolást jelent. A beavatkozás célja az arrhythmia kritikus komponensének, „szubsztrátumának” kiiktatása. A 2. táblázat a katéterablatio számára „célpontot” jelentő arrhythmia szubsztrátumot és a várható sikerarányt foglalja össze különböző supraventricularis arrhythmiaik esetén.

A transzkatóteres ablatio során, az 1980-as évek elején a szövetroncsolást *DC shockkal* érték el, ami kizárólag alattásban végezhető fájdalommal beavatkozás volt, nemritkán mechanikus szövödményekkel (szövetruptura), és a létrehozott inhomogén lézió maga is arrhythmogen góccá válhatott. Mindezeket a hátrányokat küszöbölte ki az 1980-as évek vége óta alkalmazott *rádiófrekvenciás* (RF) áram, ami a jelenleg legkiterjedtebben használt energiaforma a transzkatóteres ablatio számára. Rádiófrekvenciás árammal fájdalomtalanul vagy minimális diszkomfort árán hozható létre jól körülírt, homogén laesio, aminek arrhythmogenné válásával (legalábbis az eddig eltelt közel két évtized tapasztalatai alapján) nem kell számolni. Az RF áram leadása általában speciálisan erre a célra kifejlesztett, mozgatható végű ablatiós katéterek végelektroódja és a beteg bal lapockája alatt elhelyezett nagy felületű lap-

elektroda között történik. Az ablatiós katéter mozgathatósága teszi lehetővé, hogy a katéter végén lévő distalis elektrodát a szíven belül nagy pontossággal lehessen pozicionálni, ami elengedhetetlen a sikeres ablatiához. Az RF áram hatására néhány mm átmérőjű és mélységű koagulációs necrosis jön létre, aminek méretét a leadott energia (általában 20–50 Watt), az alkalmazás időtartama (30–60 s), a katéter-szövet kontaktus mértéke határozza meg. Irreverzibilis szövetelhaláshoz minimum 48 °C hőmérséklet elérése van szükség. A rádiófrekvenciás ablatio ritka szövödménye lehet a szövetruptura (következmenyes pericardialis tamponáddal) és a koagulumképződés, aminek a szisztémás keringésben (bal pitvari, bal kamrai ablatiók) végzetes következménye lehet, ennek gyakorisága azonban ezrelékes nagyságrendű.

A rádiófrekvenciás áramhoz kapcsolódó fent említett szövödmények lehetőségét csaknem teljesen kiküszöböli a klinikai gyakorlatban néhány éve alkalmazott kriotechnológia, a jelenleg ismert leginkább „szövetbarát” energiaforma. Használatával fájdalommentesen, a koagulumképződés és szöveti folytonosság megszakadás rizikójának jelentős csökkentésével szüntethető meg a szívizomszövet elektromos aktivitása (vezetőképessége). Transzkatóteres alkalmazását a katétertechnológia fejlődése tette lehetővé. A fagyasztásra használt folyadék (nitrogén-oxid, NO₂) a kriokonzolból nagy nyomással áramlik a katéter lumenén át az üreges distalis elektrodába, a célhőmérséklet a konzolon beállítható. Kb. –70°C-nál a folyékony nitrogén-oxid gázzá alakul. Az elektroda hűtése során jég képződik, mely a katéter végét a szomszédos szövetekhez rögzíti és megakadályozza a katéter elmozdulását a hűtés ideje alatt még magas szívfrekvencia esetén is. A pulmonalis vénák biztonságos elektromos izolálására kifejlesztett krioballon katéter használatával kapcsolatban megjelent első eredmények különösen biztatóak.

Irodalom

- Scheinmann MM, et al. Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias. *JAMA* 1982; 248:851-855.
- Gallagher JJ, et al. Catheter technique for closed chest ablation of the atrioventricular system. A therapeutic alternative for the treatment of refractory supraventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1982; 306:194-200.
- Csanádi Z. Supraventricularis tachycardiák (mechanizmus, diagnosis, terápiá). In: Temesvári, Keltai (szerk.): *Kardiológia*. Melánia Kiadó, 2007. 331-347.
- Skanes AC, Yee R, Krahn AD, et al. Cryoablation and cardiac arrhythmias. *Card Electrophysiol Rev* 2002; 6:1319-1323
- Friedman PL, Dubuc M, Green MS, et al. Catheter cryoablation of supraventricular tachycardia: results of the multicenter prospective „frosty” trial. *Heart Rhythm* 2004; 1:129-138.

6. Karolyi L, Spitzer SG, Geller L, Kiss O, Lászik A, Sótanyi P, Merkely B: Isthmus ablation with a novel microwave catheter in dogs. *IEEE Eng Med Biol Mag.* 2005; 24:45-50.
7. Klein G, Oswald H, Gardiwal A, et al. Efficacy of pulmonary vein isolation by cryoballoon ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2008; 5:802-806.
8. Csanádi Z, Klein G J, Downar E, Waxman MB. Pitvar-kamrai járulékos kötegek kezelése radiofrekvenciás ablációval. *Orv Hetil* 1996; 137:2621-2628.
9. Csanádi Z. Pitvar-kamrai csomó reentry tachycardiák kezelése a „lassú pálya” rádiófrekvenciás ablációjával. *Card Hung (Suppl.)*1997; 5:23-32.
10. Csanádi Z, Pump Á, Borbola J, Székely Á: A szív elektrofiziológiai vizsgálat indikációi és a katéter abláció. *Kardiológiai Útmutató. A Kardiológiai Szakmai Kollégium Irányelvei. Meditron* 2002. I. kötet 125-132.
11. Csanádi Z, Fazekas T, Varró A. A pitvarfibrilláció kezelésének nem farmakológiai lehetőségei. *Orv Hetil* 2003; 144:1279-1289.
12. Shalghanov TN, Vatasescu R, Paprika D, Környei L, Ványi J, Gellér L, Szilágyi Sz, Traykov VB, Balabanski TL, Szili-Török T: A simple algorithm for defining the mechanism and the chamber of origin in atrial tachycardias. *J Electrocardiol* 2006; 39:369-376.
13. Herzku C, Kun C, Edes I, Csanadi Z. Radiofrequency catheter ablation of premature ventricular complexes improved left ventricular function in a non-responder to cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2007; 5:285-288.
14. Merkely B, Geller L, Roka A. Electrophysiologic practice in Hungary. *Heart Rhythm* 2007; 8:1123.
15. Gellér L, Szilágyi Sz, Srej M, Hegedűs P, Róka A, Merkely B. Bal posterolateralis járulékos köteg sikeres transaortikus ablációja mechanikus mitralis műbillentyűs betegnél. *Cardiol Hung* 2007; 37:182-185.
16. Gellér L, Szilágyi Sz, Róka A, Gajdácsi J, Andrassy G, Merkely B. Pitvari flutter lineáris isthmus ablációja vena cava superior persistens esetén. *Cardiol Hung* 2007; 37:38-42.
17. Gellér L, Szilágyi Sz, Zima E, Magyar A, Mihalik Cs, Srej M, Merkely B. Fallot-tetralógia műtéti korrekciója után kialakult kamrai tachycardia radiofrekvenciás ablációja. *Cardiol Hung* 2008; 38:62-65.
18. Gellér L. A kamrai tachycardiák katéterablációs kezelése. *Orvosképzés* 2008; 83:191-194.
19. Gellér L, Szilágyi Sz. Klinikai tachycardiák transzkatéteres ablációs módszerei. In: Fazekas, Merkely, Papp, Tenczer (szerk.) *Klinikai szív- elektrofiziológia. Akadémiai Kiadó, 2009, 833-52.*

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Brique 90 mg filmtabletta.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉL

90 mg ticagrelor filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Kerek, bikonvex, sárga tabletta, egyik oldalán „T”, feltehető „90” jelzéssel, a másik oldala sima.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Brique acetylcholinészteráz (AChE) gátló akut coronaria szindrómás (instabil angina, ST-elevációval nem járó myocardialis infarctus [NSTEMI] vagy ST-elevációja járó myocardialis infarctus [STEMI]) felhőt bevezetett az atherosclerotikus események megelőzésére javaslattal, beleértve a gyógyszeresen kezelt betegeket, illetve a percutan coronaria intervencióval (percutaneous coronary intervention – PCI) vagy coronaria bypass graft műtéttel (coronary artery bypass grafting – CABG) kezelt betegeket is.

További információkat kérjük, olvassa el a 5.1 pontban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Brique-kezelést egyetlen, 180 mg-os teljes dózissal kell kezdeni (két 90 mg-os tablettát), és naponta kétszer 90 mg-mal kell folytatni.

A Brique-et szedő betegeknél minden nap acetylcholinészteráz is szedniük kell, kivéve, ha az kifejezetten ellenjavallt. Egy kezdő acetylcholinészteráz után a Brique-et 75–150 mg-os fenntartó acetylcholinészteráz dózis mellett kell szedni (lásd 5.1 pont).

A kezelés legfeljebb 12 hónapig javasolt, kivéve, ha a Brique-abahagyása klinikailag javallt (lásd 5.1 pont). A 12 hónapnál hosszabb tapasztalat korlátozott.

Akut coronaria szindrómás betegeknek bármilyen thrombocyta-gátló kezelés, köztük a Brique idő előtti beállítása az alapterápésig következtében a cardiovascularis események halálához vagy a myocardialis infarctus fokozott kockázatát eredményezheti (lásd 4.4 pont). Ezért a kezelés idő előtti leállítását kerülni kell. A kezelés elemelésűléstől szintén kerülni kell. Annak a betegeknek, akik előtte bevenni egy adag Brique-et, csak egyetlen, 90 mg-os tablettát kell bevenniük (a következő adagig), a tervezett időben.

A kardiopórlérelli kezelt betegeket szűzkeset évenként követni kell (lásd 5.1 pont). A prazugrelóli Brique-re történő átállítást nem vizsgálják.

Speciális populációk

Ildős populáció

Ildős korban nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Beszűkült veseműködés

Beszűkült veseműködésű betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont). A haemodializált betegek kezelésére vonatkozóan nem áll rendelkezésre információ, ezért a Brique ezekben a betegeknél nem javasolt.

Beszűkült májműködés

Enyhé májkorosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a dózis módosítása. A Brique-et közepesen súlyos vagy súlyos májkorosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálják. Ezért alkalmazása a közepesen súlyos és súlyos májkorosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekpopuláció

A Brique biztonságosságát és hatásosságát 18 éves kor alatti gyermekek esetében, a feltételek engélyeztetés indikációiban nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Szajón át történő alkalmazásra. A Brique adható étellel vagy attól függetlenül is.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív, patológias vérzés.

Az anamnesisben szereplő intracranialis vérzés (lásd 4.8 pont).

Közepesen súlyos vagy súlyos májkorosodás (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

A ticagrelor és CYP3A4-inhibitorok (pl. ketokonazol, klaritromicin, nefazodonnal, ritonavirral és atazanavirral) történő együttes adása ellenjavallt, mivel az együttes alkalmazás a ticagrelor expozíció jelentős emelkedéséhez vezetett (lásd 4.4 és 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vérzési kockázat

A döntő fontosságú, fázis III vizsgálatban (PLATO [PLATElet Inhibition and Patient Outcomes – a thrombo-cytra gátlást és a betegségek kimenetelét értékelő vizsgálat], 18 624 beteg) a legfontosabb kritériumok között tartozott a vérzés fokozott kockázata, a klinikailag jelentős thrombocytopenia vagy anaémia, a korábbi intracranialis vérzés, gastrointestinisalis vérzés az előző 6 hónapban vagy jelentős műtét az elmúlt 30 napon belül. A Brique-ekel és acetylcholinészteráz kezeléssel akut coronaria szindrómás betegekben a nem CABG-val összefüggő jelentős vérzés és még gyakrabban az orvos kezeltét igénylő, azaz a PLATO jelentős + kisebb, de nem halálos vagy életveszélyes vérzések fokozott kockázatát mutatták ki (lásd 4.8 pont).

Ezért a Brique olyan betegeknél történő alkalmazását, akiknél fokozott a vérzés kockázata, mérlegelendő atherosclerotikus események prognózisa okozta kedvező hatással szemben. Ha a klinikai javallattal, akkor a Brique-et az alábbi betegcsoportoknál óvatosan kell alkalmazni:

• Vérzésre hajlamos betegeknél (pl. friss trauma, friss műtét, véréralvási zavart, aktív vagy nem régi gastrointestinisalis vérzés), a Brique alkalmazása ellenjavallt olyan betegeknél, akiknek aktív, patológias vérzések van, akiknek az anamnesisében intracranialis vérzés szerepel, valamint az olyan betegeknél, akiknél közepesen súlyos vagy súlyos májkorosodás van (lásd 4.3 pont).

• Ővan betegeknél, akik egyidejűleg olyan gyógyszereket kapnak, amelyek növelhetik a vérzés kockázatát (pl. nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek [NSAID-ok], orális antikoagulánsok és/vagy fibrinolitikumok) a Brique adásához képest 24 órán belül.

A Brique esetén nincs adat a thrombo-cytra transfúzió kedvéz hatására vonatkozóan. A keringő Brique gátlóhatáa a transfundált thrombo-cytra. Mivel a Brique és a desmopressin együttes adása nem csökkentette a standardizált vézési időt, ezért nem valószínű, hogy a desmopressin hatékony a vérzéses események kezelésére (lásd 4.5 pont).

Az antitromboticus kezelések (aminokaprovas vagy tranexamsav) és/vagy a rekombináns Vila faktor kiegészítéa a haemostasist. A vérzés okának megállapítása és a vérzés megszüntetése után a Brique adása folytatható.

Műtét

A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy minden tervezett műtét és bármilyen új gyógyszer szedésére előtájtásokoz orvosokat és fogorvosokat értesítsék, hogy Brique-et szednek.

A PLATO-vizsgálatban részvételt, coronaria bypass graft műtéten (CABG) áteső betegeknél a Brique esetén több vérzés fordult elő, mint a kardiopórlérell, ha azokat a műtét előtt 1 nappal állították le, de hasonló volt a jelentős vérzéses arány, mint a kardiopórlérell esetén, amikor a kezelést 2 vagy több nappal a műtét előtt állították le (lásd 4.8 pont). Ha egy beteg életveszélyes műtéten esik át, és a thrombo-cytra gátló hatás nem kívánatos, akkor a Brique adását a műtét előtt 7 nappal abba kell hagyni (lásd 5.1 pont).

Betegek, akiknél fennáll a bradycardiás események kockázata

Egy korábbi klinikai vizsgálatban észlelt, javarszint tömlesztés ventricularis paczusok miatt azokat a betegeket, akiknél fokozott volt a bradycardiás események kockázata (például az olyan, pacerrel kezelt betegek, akiknek szívszint események történtek, akiknél a 33%-os kalciumcsatorna gátlókkal illiazemmel és verapamillel és 4%-nál digoxinnal) történő egyidejű adását követően, amelyeknél a PLATO-vizsgálatból járultak úgy a korlátozott klinikai tapasztalat miatt ezeknél a betegeknek a Brique-et óvatosan kell alkalmazni (lásd 5.1 pont).

Továbbá elvívályozatosság szükséges, ha a Brique-et olyan gyógyszerrel adják egyidejűleg, amelyek ismert, hogy bradycardiát idéznek elő. Ugyanakkor a PLATO-vizsgálatban egy vagy több, olyan gyógyszerrel (pl. a betegek 96%-nál béta blokkolóval, 33%-nál kalciumcsatorna gátlókkal illiazemmel és verapamillel és 4%-nál digoxinnal) történő egyidejű adását követően, amelyeknél ismert, hogy bradycardiát idéznek elő, nem észleltek klinikailag jelentős mellékhatásokat utaló bizonyítékokat (lásd 4.5 pont).

A PLATO-vizsgálat Hotter vizsgálata alatt az akut coronaria szindrómás akut fáziaa alatt több betegnek volt a ticagrelor mellett 3 másodpercnel hosszabb ventricularis paczusja, mint a kardiopórlérell mellett. A Hotterrel kimutatott ventricularis paczusok ticagrelor mellett növekedésére az akut coronaria szindrómás akut fázia alatt magasabb volt a krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, mint a teljes vizsgálati populáción belül, de nem volt magasabb 1 hónapos ticagrelor-kezelés után vagy a kardiopórlérell képest. Ennek az eltérésnek, ebben a betegcsoportban nem volt kedvezőtlen klinikai következménye (beleértve a szinócopát vagy a paecmakor behéyzését) (lásd 5.1 pont).

Dyspnoe

Dyspnórá a Brique-ekel kezelt betegektől 13,8%-nál és a kardiopórlérelli kezelt betegektől 7,8%-nál szármaltak be. A vizsgálat végéig a betegek 2,2%-ánál gonadták úgy, hogy a dyspnoe okú összefüggésben van a Brique-ekel. Intenzitás rendszerint enyhé vagy közepes, és gyakran anélkül megszűnik, hogy a kezelés abbahagyására lenne szükség. Az asthma/COPD-betegeknek a Brique mellett magasabb lehet a dyspnoe kockázatának abszolút kockázata (lásd 4.8 pont). A ticagrelor az olyan betegeknél, akiknek az anamnesisében asthma vagy COPD szerepel, óvatosan kell alkalmazni. A mechanizmus nem tisztázott, ha egy beteg újonnan kialakult, tartós vagy súlyosodó dyspnórról számol be, akkor az alaposan ki kell vizsgálni, és ha a beteg nem terelja, akkor a Brique-kezelést le kell állítani.

Kreatininszint emelkedés

A kreatininszint a Brique-kezelés ideje alatt emelkedhet (lásd 4.8 pont). A mechanizmus még nem tisztázott. A veseműködésé egy hónap után, majd az követően a 7 naps orvosi gyakorlatnak megfelelően ellenőrizni kell, és különös figyelmet kell fordítani a a rütes betegekre, a közepes mértékben vagy súlyosan beszűkült veseműködésű betegekre, valamint azokra, akik egyidejűleg angiotenzin-receptor blokkoló (ARB) kezelést kapnak.

Húgsavsavszint emelkedés

A PLATO-vizsgálatban a ticagrelor kapu betegeknek magasabb volt a hyperuricaemia kockázata, mint a kardiopórlérell kapu betegeknél (lásd 4.8 pont). Elvívályozatosság szükséges, ha a a ticagrelor olyan betegeknél adják, akiknek az anamnesisében hyperuricaemia vagy köszvényes arthritis szerepel. Elvívályozatosságól a ticagrelor alkalmazása a húgsav-nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Egyéb

A PLATO-vizsgálatban az acetylcholinészteráz fenntartó dózisa és a ticagrelor kardiopórlérellhez viszonyított relatív hatassága között megfigyelt összefüggés alapján a Brique és az acetylcholinészteráz magas fenntartó dózisának (> 300 mg) egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 5.1 pont).

A Brique és CYP3A4-inhibitorok (pl. ketokonazol, klaritromicin, nefazodon, ritonavir és atazanavir) történő együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.5 pont). Az együttes alkalmazás a Brique-expozíció (lásd 4.5 pont) jelentős növekedéséhez vezetett.

A ticagrelor és CYP3A4-inhibitorok (pl. rifampicin, dexamezaton, fenitoin, karbamazepin és fenobarbital) történő együttes alkalmazása nem javallt, mivel együttes adása a ticagrelor expozíciójának és hatásosságának csökkenéséhez vezetett (lásd 4.5 pont).

A Brique és a szűk terápias indexű CYP3A4-szubsztrátok (azaz a ciszpridin és az ergot alkaloidok) együttes alkalmazása nem javasolt, mivel a ticagrelor növelheti ezeknek a gyógyszereknek az expozícióját (lásd 4.5 pont). A Brique és a 40 mg-nál magasabb szimvasztatin vagy lovastatin dózisok egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

A digoxin és a Brique együttes adásakor szoros klinikai és laboratóriumi monitorozás javasolt (lásd 4.5 pont).

A Brique és a ticagrelor-expozíciók esetleg emelő, potens P-glikoprotein (P-gp) inhibitorok (pl. verapamil, kinidin, ciklosporin) együttes alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat. Ha az együttes elkerülhetetlen, akkor az együttes alkalmazást óvatosan kell végezni (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A ticagrelor elsősorban CYP3A4-szubsztrát, és a CYP3A4 enyhé inhibitora. A ticagrelor P-gp-szubsztrát és gyenge P-gp-inhibitor is, és növelheti a P-gp-szubsztrát expozícióját.

Más gyógyszerek Brique-re gyakorolt hatása

A CYP3A4 által metabolizált gyógyszerek

CYP3A4-inhibitorok

• Erős CYP3A4-inhibitorok – A ketokonazol és a ticagrelor együttes alkalmazása a ticagrelor C_{max}-át 2,4-szeresére és az AUC-jét 7,3-szeresére növelte. Az aktív metabolit C_{max}-a 89%-kal, AUC-jét pedig 96%-kal csökkentte. A CYP3A4 más, erős inhibitorainak (klaritromicin, nefazodon, ritonavir és atazanavir) vírháttal hasonló hatása, és a Brique-ekel történő egyidejű alkalmazásuk el-javallat (lásd 4.4 pont).

• Közepesen erős CYP3A4-inhibitorok – A illiazem és a ticagrelor együttes alkalmazása a ticagrelor C_{max}-át 69%-kal, az AUC-jét pedig 2,7-szeresére növelte. Az aktív metabolit C_{max}-a 38%-kal csökkentte, AUC-jét változatlan maradt. A ticagrelornak nem volt hatása a illiazem plazmaszintre. A CYP3A4 más, közepesen erős inhibitorainak (pl. amprevinart, aprépitant, ditiazem és flukonazol) vírháttal hasonló hatása, és azok is együtt adhatók a Brique-ekel.

CYP3A4-induktorok

A rifampicin és a ticagrelor együttes alkalmazása a ticagrelor C_{max}-át 73%-kal, AUC-jét pedig 86%-kal csökkentette. Az aktív metabolit C_{max}-a változatlan maradt, AUC-jét pedig 46%-kal csökkentte. Más CYP3A4-induktorok (pl. dexamezaton, fenitoin, karbamazepin és fenobarbital) is változatlan hasonlóan csökkenték a ticagrelor expozícióját. A ticagrelor és a potens CYP3A4-induktorok együttes alkalmazása csökkentheti a ticagrelor expozícióját és hatásosságát.

Egyéb

Klinikai farmakológiai interakciók vizsgálatok azt mutatták, hogy a ticagrelor heparinnal, enoxaparinnal és acetylcholinészteráz vagy desmopressinnel történő együttes adása a ticagrelor örömgátlóan történő adásához képest nem volt semmilyen hatással a ticagrelor vagy az aktív metabolit farmakokinetikájára, sem az ADP-inkulált thrombo-cytra aggregációra. Ha az klinikailag indokolt, akkor a haemostasist megváltoztató gyógyszereket óvatosan kell a Brique-ekel kombinációban adni (lásd 4.4 pont).

A Brique és a ticagrelor-expozíciók esetleg emelő, potens P-gp-inhibitorok (pl. verapamil, kinidin, ciklosporin) együttes alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat. Ha az klinikailag indokolt, akkor együttes alkalmazásukat óvatosan kell végezni (lásd 4.5 pont).

A Brique más gyógyszerekre gyakorolt hatása

A CYP3A4 által metabolizált gyógyszerek

• Szimvasztatin – A ticagrelor és a szimvasztatin együttes alkalmazása a szimvasztatin C_{max}-át 81%-kal, az AUC-jét pedig 96%-kal növelte, a szimvasztatin C_{max}-át 64%-kal, az AUC-jét pedig 52%-kal növelte, hanem egyenlő az emelkedés 2,3-szorosa volt. A ticagrelor és a napi 40 mg-ot meghaladó szimvasztatin dózisok együttes alkalmazása a szimvasztatin okozta mellékhatásokkal járhat, amit a lehetséges előnyökkel szemben mérlegelni kell. A szimvasztatinnak nem volt hatása a ticagrelor plazmaszintre. A Brique-ekel hasonló hatása lehet a lovastatinra. A Brique és a 40 mg-nál magasabb szimvasztatin vagy lovastatin dózisok egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

• Atorvasztatin – Az atorvasztatin és a ticagrelor együttes alkalmazása az atorvasztatin C_{max}-át 23%-kal, az AUC-jét pedig 36%-kal növelte. Az AUC és a C_{max} hasonló emelkedést észleltek minden atorvasztatin-sav metabolit esetén. Ezeket az emelkedéseket nem tartják klinikailag jelentősnek a CYP3A4.

• Más, a CYP3A4 által metabolizált sztatinnal gyakorolt hasonló hatás nem zárható ki. A PLATO-vizsgálatban ticagrelor kapu betegeket különböző sztatinnal kezelték, és az ezeket a gyógyszereket szedő PLATO-kohorsz 0,9%-ánál nem észleltek a sztatinn biztonságosságával összefüggő problémát.

A ticagrelor egy enyhé CYP3A4-inhibitor. A Brique és a szűk terápias indexű CYP3A4-szubsztrátok (azaz a ciszpridin vagy az ergot alkaloidok) együttes alkalmazása nem javasolt, mivel a ticagrelor növelheti ezekben a gyógyszereknek az expozícióját (lásd 4.4 pont).

A CYP2C9 által metabolizált gyógyszerek

A Brique és a tolbutamid együttes alkalmazása egy gyógyszer plazmaszintjének változását nem idézte elő, ami arra utal, hogy a ticagrelor nem CYP2C9-inhibitor, és nem valószínű, hogy megváltoztató olyan gyógyszer CYP2C9 mediáltá metabolizmusát, mint például a warfarin és a tolbutamid.

Orális fogamzásgátlás

A Brique és a levonorgestrel és etinil-ösztradioll együttes alkalmazása megközelítőleg 20%-kal növelte az etinil-ösztradioll-expozíciót, de nem változtatta meg a levonorgestrel farmakokinetikáját. Nem várható az orális fogamzásgátló hatasságára gyakorolt, klinikailag jelentős hatás, ha a kardiopórlérell és etinil-ösztradioll egyidejűleg Brique-ekel adják.

P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátok (beleértve a digoxint és ciklosporint is)

A Brique egyidejű alkalmazása a digoxin C_{max}-át 75%-kal, az AUC-jét pedig 28%-kal növelte. A ticagrelor együttes alkalmazásakor a digoxin általános felszíványt mintegy 30%-kal nőtt, úgy, hogy néhány egyvénél a maximális emelkedés 2-4-szeres volt. Digoxin jelenléte nem befolyásolta a ticagrelor és az aktív metabolitja C_{max}-át és az AUC-jét. Ezért a szűk terápias indexű, P-gp-függő gyógyszerek, mint például a digoxin vagy a ciklosporin és a Brique együttes adásakor megfelelő klinikai és/vagy laboratóriumi monitorozás javasolt (lásd 4.4 pont).

Egyéb, egyidejű kezelés

Gyógyszerek, amelyekről ismert, hogy bradycardiát idéznek elő

A legfőbb szűk tömlesztés ventricularis paczusra és bradycardiára vonatkozó megfigyelések miatt elvívályozatosság szükséges, ha a Brique-et olyan gyógyszerekkel együtt egyidejűleg, amelyekről ismert, hogy bradycardiát idéznek elő (lásd 4.4 pont). Ugyanakkor a PLATO-vizsgálatban egy vagy több, olyan gyógyszerrel (pl. a betegek 96%-nál béta blokkolóval, 33%-nál kalciumcsatorna gátlókkal illiazemmel és verapamillel és 4%-nál digoxinnal) történő egyidejű adását követően, amelyeknél ismert, hogy bradycardiát idéznek elő, nem észleltek klinikailag jelentős mellékhatásokat utaló bizonyítékokat. A PLATO-vizsgálatban a kísérőbetegcsoport támzástozta követelményeknek megfelelően a Brique-et gyakran adott együtt hosszú idejű acetylcholinészteráz, pronompam-inhibitorokkal, sztatinnal, béta-blokkolókkal, angiotenzin konvertáló enzim inhibitorokkal és angiotenzin-receptor blokkolókkal, valamint még rövid idejű heparinnal, kis molekulasúlyú heparinnal, illetve Clopidogril inhibitorokkal (lásd 5.1 pont). Ezeknek a gyógyszereknek a Brique esetén nem észleltek klinikailag jelentős, kedvezőtlen interakcióra utaló bizonyítékokat. A Brique és a heparin, enoxaparin vagy desmopressin együttes alkalmazásának nem volt hatása az aktív parciális thrombolitástin idő (aPTT), az aktív alvadási idő (ACT) és a Xa faktor mérési eredményeire. Ugyanakkor a lehetséges farmakodinámias kölcsönhatások miatt a Brique és a heparin együttes megváltoztató gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor elvívályozatosság szükséges (lásd 4.4 pont).

• Az SSR-ik (pl. paroxetin, szertralin és citalopram) mellett előfordult ugyan a vérzéses rendelleneségekről szólt beszámolókat, mint az SSR-ik Brique-ekel történő együttes alkalmazása esetén elvívályozatosság javasolt, mert ez növelheti a vérzés kockázatát.

4.6 Termékenységi, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlók nők

A fogamzóképes nőknek a Brique kezelés ideje alatt a terhesség elkerülése érdekében megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Terhesség

A ticagrelor terhesség nélküli történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Állatkísérletek során reprodukció toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A Brique alkalmazása nem javallt terhesség alatt.

Szoptatás

A rendelkezésre álló állatkísérletek során nyert farmakodinámias /toxicológiai adatok a ticagrelor és a ticagrelor metabolitjainak kiválasztódási kockázatát az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Az anyatejgel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet igazítani. A Brique alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást fűggesztek fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a növekedési –fi-gyelembe vétele a szoptatás előnyét a gyermekek nézve, valamint a terápia előnyét a nőre.

Termékenység

A ticagrelor nincs hatással a him, illetve a nőstény állatok termékenységére (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatása a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Brique-ekel a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásaát nem vizsgálták. A Brique nem, vagy csak elenyahatóan mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Brique biztonságosságát akut coronaria szindrómás betegeknél (instabil angina, NSTEMI és STEMI) a döntő fontosságú, fázis III vizsgálatban értékelték (PLATElet Inhibition and Patient Outcomes) study), amely a Brique-ekel kezelt betegeket (180 mg-os Brique teljes dózis és egy napi kétszeri, 90 mg-os fenntartó dózis) kardiopórlérelli kezeléssel kezeltek hasonlítot-ta össze (300/600 mg-os teljes dózis, ami napi egyszeri, 75 mg-os fenntartó dózis követett), és mindkettőt acetylcholinészteráz és más, standard kezelésekkel kombinálta adott. A ticagrelor-kezeléssel a Brique-ekel leggyakrabban jelentett mellékhatása a dyspnoe, a suffusio és az epistaxis volt, és ezek a reakciók nagyobb gyakorisággal jelentek meg, mint a kardiopórlérelli kezeléssel csoportban.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A Brique-ekel végzett vizsgálatok után az alábbi mellékhatásokat azonosították (1. táblázat). A mellékhatások gyakoriságát és szerkesztési kategóriáit szerint csoportosították. A gyakoriság kategóriáit az alábbi megnevezés szerint határozták meg: nagyon gyakori (> 1/10), gyakori (> 1/100 - < 1/10), nem gyakori (> 1/1000 - < 1/100), ritka (> 1/10 000 - < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapították meg).

1. táblázat Gyakoriság és szerkesztési kategóriák szerint csoportosított mellékhatások

Szerverendszert csoportokba	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Agyonervek és táplálkozási betegségek és tünetek			Hypopericaemia ^a
Phaziszozati kórosok			Zavarosság
Figyelmezett betegségek és tünetek	Intracranialis vérzés ^b , isztébia, fejfájás		Paraneztia
Szervebetegségek és szerkesztési tünetek	Szervebetegség (macrocacia, conjunctivitis, retina)		Felvérzés, Verőg
A hip és az egyensúly-érzékelési szerv betegségei és tünetek		Dyspnoe, Epistaxis	Haemoptysis
Légtelenítés, mérési és mediális betegségek és tünetek			Haemostasiss, Vérző gastrointestinisalis helyes ^c , Arterialis vérzés, Gasztrosztentinalis vérzés, Dohányozás (és: Helyes, Haemostas, Hasi tünetek: hányinger, Dyspnosis
Emelkötőrendszeri betegségek és tünetek			Gastrointestinisalis vérzés, Retinoparialis vérzés, Székelés
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetek	Szubcutan vérzés, Vértápláltság ^d	Bőrörny, Pruritus	
A csont- és izomszövet, valamint a kötőszövet betegségei és tünetek			Haemarthrosis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			Húgyúti vérzés ^e
A nemi szervek betegségei és az emlővel kapcsolatos betegségek és tünetek			Húgyúti vérzés (beutalva a metrorragiáig)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok			Az új emelkedés
Nemi, megnevezés és a vizsgálatok kapcsolatos szövődmények	Vérzés a beavatkozási helyeken		Sok vérzés, Traumás vérzés

A táblázatban több, egymással összefüggő mellékhatásra vonatkozó kifejezés került egy csoportba, melyek az alábbi ismertetéstől függetlenül tartalmaznak:

- Hyperuricaemia, a vé emelkedett húgsavsavszintje.
- Cerebralis vérzés, intracranialis vérzés, haemorrhagias stroke.
- Dyspnoe, terheléses dyspnoe, nyugalmi dyspnoe, nocturnalis dyspnoe.
- Gastrointestinisalis vérzés, retialis vérzés, istentinalis vérzés, melena, occult vérzés.
- Gastrointestinisalis fekélyvérzés, vérző gyomorfekély, vérző nyombélfekély, vérző pepticus fekély.
- Szubcutan haematoma, bőrvérzés, szubcutan vérzés, petechiák.
- Suffusio, haematoma, ecchymosis, fokozott hajlam a véralfutások kialakulására, traumás haematoma.
- Haematuria, vér a vizeletben, húgyúti vérzés.
- Ez megszűrésre helyén jelentkező vérzés, ez megszűrésre helyén jelentkező haematoma, ilyen jelző beáadás helyén jelentkező vérzés, szűrés helyén jelentkező vérzés, kateter helyén jelentkező vérzés.
- A PLATO-vizsgálati ticagrelor karján nem szármaltak be a gyógyszer okozta mellékhatásaként jelentkező haemarth

Dyspnoe

A Brilique-el kezelt betegek dyspnoéről, fulladozásérzéséről számoltak be. Dyspnoéről, mint mellékhatásról (dyspnoe, nyugalmi dyspnoe, terheléses dyspnoe, paroxysmalis nocturnalis dyspnoe és nocturnalis dyspnoe) összeváltva a ticagrelorral kezelt betegek 13,8-ánál és a klopigródról kezelt betegek 7,8%-ánál számoltak be. A PLATO-vizsgálatban a vizsgálatot végzők a ticagrelorl szedő betegek 2,2%-ánál, a klopigródról szedő betegek 0,6%-ánál gonvultak úgy, hogy a dyspnoe oki összefüggésben van a kezeléssel és csak néhány volt súlyos (0,14% ticagrelor, 0,02% klopigródról) (lásd 4.4 pont). A legtöbb jelentős dyspnoés tünet intenzitásá enyhé vagy közepesen súlyos volt, és a legtöbből, mint a kezelés megkezdése után röviddel jelenteköz egyetlen epizódról számoltak be.

A klopigródról vizsgáltva, a ticagrelorral kezelt aszthmás/COPD-s betegeknek magasabb lehet a nem súlyos dyspnoe (3,29% a ticagrelor, illetve 0,53% a klopigródról esetén) és a súlyos dyspnoe (0,38% a ticagrelor, illetve 0,00% a klopigródról esetén) kialakulásának a kockázata. Világosan kifejezve, ez a kockázat magasabb volt, mint a teljes PLATO populációban. A ticagrelorl az olyan betegeknek, akiknek az anamnézisben asthma és/vagy COPD szerepel, óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Az esetek 30%-a 7 napon belül elmúlt. A PLATO-vizsgálatban olyan betegek is részt vettek, akiknek a vizsgálat megkezdése előtt a vizsgálatot végzők közölték a krónikus tüdőbetegségeikről a vizsgálatot végzőkkel. Ezek a betegek, valamint az idősök nagyobb valószínűséggel szorultak be dyspnoéről. A Brilique esetén a betegek 0,9%-a hagyta abba a vizsgálat gyógyszer szedését dyspnoe miatt, szemben a klopigródról szedő betegek 0,1%-ával. A dyspnoe Brilique melletti magasabb előfordulási gyakoriságá nem írta új vagy súlyosbodo szív- vagy tüdőbetegségeik (lásd 4.4 pont). A Brilique nincs hatással a légzésfunkció vizsgálatokra.

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Kreatininszint emelkedés: A PLATO-vizsgálatban a szérum kreatininkoncentráció jelentősen, > 30%-kal emelkedett a ticagrelorl kapó betegek 25,5%-ánál, a klopigródról kapó betegek 21,3%-ához képest, és > 50%-kal emelkedett a ticagrelorl kapó betegek 8,3%-ánál, a klopigródról kapó betegek 6,7%-ával szemben. A kreatininszint > 50%-os emelkedése jellemzőbb volt a 75-évnél idősebb betegeknek (13,6% a ticagrelor, illetve 8,8%-a klopigródról esetén), a vizsgálat megkezdésekor súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknek (17,8%-a ticagrelor, illetve 12,5%-a klopigródról esetén) és az egyidejűleg angiotenzin reverzáló hatású (ARB) gyógyszert kapó betegeknek (11,2%-a ticagrelor, illetve 7,1%-a klopigródról esetén). Ezek az alcsoportokon belül a vesével összefüggő súlyos nemkívánatos események és a vizsgálat gyógyszer szedésének abbahagyásához vezető nemkívánatos események a két terápiás csoport esetén hasonlóak voltak. Az összes, jelentősen nemkívánatos esemény 4,9% volt a ticagrelor, illetve 3,8% volt a klopigródról esetén. A gyógyszerek közötti kölcsönhatásokról lásd a 5.3. fejeletet. A vizsgálatot végzők a kockázati tényezőket a kezeléssel a ticagrelorl kapó betegekkel szemben a klopigródról kapó betegekkel szemben tekintették a kezeléssel oki összefüggésben lévőnek: 54 (0,6%) a ticagrelorl és 43 (0,5%) a klopigródról esetén. Húgysavszint emelkedés: A PLATO-vizsgálatban a szérum húgysavkoncentráció a ticagrelorl kapó betegek 22%-ánál emelkedett a normálérték felső határa fölé, szemben a klopigródról kapó betegek 13%-ával. A szérum húgysav átlagos koncentrációja a ticagrelorl kapóknál mintegy 15% magasabb volt, mint a klopigródról kapóknál, emellett, és a kockázati tényezőkhöz képest a ticagrelorl kapóknál mintegy 7%-kal csökkent, de a klopigródról kapóknál nem észlelt csökkentést. Hyperuricaemia, mint nemkívánatos eseményről a ticagrelorl kapóknál 0,5%-ánál és a klopigródról kapóknál 0,2%-ánál számoltak be. Ezek közül a nemkívánatos események közül a ticagrelorl esetén 0,05%-ot, illetve a klopigródról esetén 0,02%-ot tekintettek a vizsgálatot végzők a kezeléssel oki összefüggésben lévőnek. Készenléti aritmiáról, mint nemkívánatos eseményről a ticagrelorl kapóknál 0,2%-ánál és a klopigródról kapóknál 0,1%-ánál számoltak be. Ezek közül a nemkívánatos események közül a vizsgálatot végzők egyetlen esetben sem tekintették a kezeléssel oki összefüggésben lévőnek.

4.9 Tüladagolás

A ticagrelorl egyszeri, legfeljebb 90 mg-os dózissal jól tolerálható. Egy egyszeri, emelkedő dózissal végzett vizsgálatban a gastrointestinalis toxicitás volt a dózis-függően tényező. A túladagolás esetleg kísérő egyéb, klinikailag jelentős mellékhatások közé tartozik a dyspnoe és a ventriculáris pauza (lásd 4.8 pont).

Tüladagolás esetén azoknak a potenciális mellékhatásoknak a figyelemre szükséges, és mérlegelésre az EKG monitorozása. A túladagolás esetén a potenciális mellékhatásoknak a figyelemre szükséges, és mérlegelésre az EKG monitorozása.

Jelenleg nem ismert a Brilique hatással összefüggő antidotum, és a Brilique valószínűleg nem dializálható (lásd 4.4 pont). A túladagolás kezelésének a helyi standard orvosi gyakorlatot kell követnie. A Brilique túladagolás várható hatása a thrombocita-gátlásból ered, előződd vérzési kockázat. Vérzés kialakulása esetén megfelelő szupportív intézkedéseket kell tenni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 FARMAKODINÁMIK TULAJDONSÁGOK

Farmakoterápiás csoport: Thrombocyta-aggregáció gátlók kivéve heparin. **ATC kód:** B01AC24

Hatásmechanizmus

A Brilique ticagrelorl tartalmaz, ami a ciklopentil triazol pirimidinek (CPTP) kémiai osztályának tagja, és egy selektív adenozin-difoszfát (ADP)-receptor antagonistája, ami a P2Y₁₂-ADP-receptorok hatása megújítja az ADP-megkötés által a thrombocyták aktivációját és aggregációját. A ticagrelorl per os aktív, és reverzibilis kölcsönhatásba lép a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral. A ticagrelorl nem az ADP kötőhelyére, hanem a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral két kölcsönhatást, és megakadályozza a szignál-transzdukciót.

Hatásmechanizmus

A ticagrelorl tartalmaz, ami a ciklopentil triazol pirimidinek (CPTP) kémiai osztályának tagja, és egy selektív adenozin-difoszfát (ADP)-receptor antagonistája, ami a P2Y₁₂-ADP-receptorok hatása megújítja az ADP-megkötés által a thrombocyták aktivációját és aggregációját. A ticagrelorl per os aktív, és reverzibilis kölcsönhatásba lép a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral. A ticagrelorl nem az ADP kötőhelyére, hanem a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral két kölcsönhatást, és megakadályozza a szignál-transzdukciót.

Hatásmechanizmus

A ticagrelorl tartalmaz, ami a ciklopentil triazol pirimidinek (CPTP) kémiai osztályának tagja, és egy selektív adenozin-difoszfát (ADP)-receptor antagonistája, ami a P2Y₁₂-ADP-receptorok hatása megújítja az ADP-megkötés által a thrombocyták aktivációját és aggregációját. A ticagrelorl per os aktív, és reverzibilis kölcsönhatásba lép a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral. A ticagrelorl nem az ADP kötőhelyére, hanem a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral két kölcsönhatást, és megakadályozza a szignál-transzdukciót.

Hatásmechanizmus

A ticagrelorl tartalmaz, ami a ciklopentil triazol pirimidinek (CPTP) kémiai osztályának tagja, és egy selektív adenozin-difoszfát (ADP)-receptor antagonistája, ami a P2Y₁₂-ADP-receptorok hatása megújítja az ADP-megkötés által a thrombocyták aktivációját és aggregációját. A ticagrelorl per os aktív, és reverzibilis kölcsönhatásba lép a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral. A ticagrelorl nem az ADP kötőhelyére, hanem a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral két kölcsönhatást, és megakadályozza a szignál-transzdukciót.

Hatásmechanizmus

A ticagrelorl tartalmaz, ami a ciklopentil triazol pirimidinek (CPTP) kémiai osztályának tagja, és egy selektív adenozin-difoszfát (ADP)-receptor antagonistája, ami a P2Y₁₂-ADP-receptorok hatása megújítja az ADP-megkötés által a thrombocyták aktivációját és aggregációját. A ticagrelorl per os aktív, és reverzibilis kölcsönhatásba lép a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral. A ticagrelorl nem az ADP kötőhelyére, hanem a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral két kölcsönhatást, és megakadályozza a szignál-transzdukciót.

Hatásmechanizmus

A ticagrelorl tartalmaz, ami a ciklopentil triazol pirimidinek (CPTP) kémiai osztályának tagja, és egy selektív adenozin-difoszfát (ADP)-receptor antagonistája, ami a P2Y₁₂-ADP-receptorok hatása megújítja az ADP-megkötés által a thrombocyták aktivációját és aggregációját. A ticagrelorl per os aktív, és reverzibilis kölcsönhatásba lép a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral. A ticagrelorl nem az ADP kötőhelyére, hanem a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral két kölcsönhatást, és megakadályozza a szignál-transzdukciót.

Hatásmechanizmus

A ticagrelorl tartalmaz, ami a ciklopentil triazol pirimidinek (CPTP) kémiai osztályának tagja, és egy selektív adenozin-difoszfát (ADP)-receptor antagonistája, ami a P2Y₁₂-ADP-receptorok hatása megújítja az ADP-megkötés által a thrombocyták aktivációját és aggregációját. A ticagrelorl per os aktív, és reverzibilis kölcsönhatásba lép a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral. A ticagrelorl nem az ADP kötőhelyére, hanem a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral két kölcsönhatást, és megakadályozza a szignál-transzdukciót.

Hatásmechanizmus

A ticagrelorl tartalmaz, ami a ciklopentil triazol pirimidinek (CPTP) kémiai osztályának tagja, és egy selektív adenozin-difoszfát (ADP)-receptor antagonistája, ami a P2Y₁₂-ADP-receptorok hatása megújítja az ADP-megkötés által a thrombocyták aktivációját és aggregációját. A ticagrelorl per os aktív, és reverzibilis kölcsönhatásba lép a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral. A ticagrelorl nem az ADP kötőhelyére, hanem a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral két kölcsönhatást, és megakadályozza a szignál-transzdukciót.

Hatásmechanizmus

A ticagrelorl tartalmaz, ami a ciklopentil triazol pirimidinek (CPTP) kémiai osztályának tagja, és egy selektív adenozin-difoszfát (ADP)-receptor antagonistája, ami a P2Y₁₂-ADP-receptorok hatása megújítja az ADP-megkötés által a thrombocyták aktivációját és aggregációját. A ticagrelorl per os aktív, és reverzibilis kölcsönhatásba lép a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral. A ticagrelorl nem az ADP kötőhelyére, hanem a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral két kölcsönhatást, és megakadályozza a szignál-transzdukciót.

Hatásmechanizmus

A ticagrelorl tartalmaz, ami a ciklopentil triazol pirimidinek (CPTP) kémiai osztályának tagja, és egy selektív adenozin-difoszfát (ADP)-receptor antagonistája, ami a P2Y₁₂-ADP-receptorok hatása megújítja az ADP-megkötés által a thrombocyták aktivációját és aggregációját. A ticagrelorl per os aktív, és reverzibilis kölcsönhatásba lép a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral. A ticagrelorl nem az ADP kötőhelyére, hanem a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral két kölcsönhatást, és megakadályozza a szignál-transzdukciót.

Hatásmechanizmus

A ticagrelorl tartalmaz, ami a ciklopentil triazol pirimidinek (CPTP) kémiai osztályának tagja, és egy selektív adenozin-difoszfát (ADP)-receptor antagonistája, ami a P2Y₁₂-ADP-receptorok hatása megújítja az ADP-megkötés által a thrombocyták aktivációját és aggregációját. A ticagrelorl per os aktív, és reverzibilis kölcsönhatásba lép a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral. A ticagrelorl nem az ADP kötőhelyére, hanem a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral két kölcsönhatást, és megakadályozza a szignál-transzdukciót.

Hatásmechanizmus

A ticagrelorl tartalmaz, ami a ciklopentil triazol pirimidinek (CPTP) kémiai osztályának tagja, és egy selektív adenozin-difoszfát (ADP)-receptor antagonistája, ami a P2Y₁₂-ADP-receptorok hatása megújítja az ADP-megkötés által a thrombocyták aktivációját és aggregációját. A ticagrelorl per os aktív, és reverzibilis kölcsönhatásba lép a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral. A ticagrelorl nem az ADP kötőhelyére, hanem a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral két kölcsönhatást, és megakadályozza a szignál-transzdukciót.

Hatásmechanizmus

A ticagrelorl tartalmaz, ami a ciklopentil triazol pirimidinek (CPTP) kémiai osztályának tagja, és egy selektív adenozin-difoszfát (ADP)-receptor antagonistája, ami a P2Y₁₂-ADP-receptorok hatása megújítja az ADP-megkötés által a thrombocyták aktivációját és aggregációját. A ticagrelorl per os aktív, és reverzibilis kölcsönhatásba lép a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral. A ticagrelorl nem az ADP kötőhelyére, hanem a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral két kölcsönhatást, és megakadályozza a szignál-transzdukciót.

Hatásmechanizmus

A ticagrelorl tartalmaz, ami a ciklopentil triazol pirimidinek (CPTP) kémiai osztályának tagja, és egy selektív adenozin-difoszfát (ADP)-receptor antagonistája, ami a P2Y₁₂-ADP-receptorok hatása megújítja az ADP-megkötés által a thrombocyták aktivációját és aggregációját. A ticagrelorl per os aktív, és reverzibilis kölcsönhatásba lép a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral. A ticagrelorl nem az ADP kötőhelyére, hanem a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral két kölcsönhatást, és megakadályozza a szignál-transzdukciót.

Hatásmechanizmus

A ticagrelorl tartalmaz, ami a ciklopentil triazol pirimidinek (CPTP) kémiai osztályának tagja, és egy selektív adenozin-difoszfát (ADP)-receptor antagonistája, ami a P2Y₁₂-ADP-receptorok hatása megújítja az ADP-megkötés által a thrombocyták aktivációját és aggregációját. A ticagrelorl per os aktív, és reverzibilis kölcsönhatásba lép a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral. A ticagrelorl nem az ADP kötőhelyére, hanem a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral két kölcsönhatást, és megakadályozza a szignál-transzdukciót.

Hatásmechanizmus

A ticagrelorl tartalmaz, ami a ciklopentil triazol pirimidinek (CPTP) kémiai osztályának tagja, és egy selektív adenozin-difoszfát (ADP)-receptor antagonistája, ami a P2Y₁₂-ADP-receptorok hatása megújítja az ADP-megkötés által a thrombocyták aktivációját és aggregációját. A ticagrelorl per os aktív, és reverzibilis kölcsönhatásba lép a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral. A ticagrelorl nem az ADP kötőhelyére, hanem a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral két kölcsönhatást, és megakadályozza a szignál-transzdukciót.

Hatásmechanizmus

A ticagrelorl tartalmaz, ami a ciklopentil triazol pirimidinek (CPTP) kémiai osztályának tagja, és egy selektív adenozin-difoszfát (ADP)-receptor antagonistája, ami a P2Y₁₂-ADP-receptorok hatása megújítja az ADP-megkötés által a thrombocyták aktivációját és aggregációját. A ticagrelorl per os aktív, és reverzibilis kölcsönhatásba lép a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral. A ticagrelorl nem az ADP kötőhelyére, hanem a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral két kölcsönhatást, és megakadályozza a szignál-transzdukciót.

Hatásmechanizmus

A ticagrelorl tartalmaz, ami a ciklopentil triazol pirimidinek (CPTP) kémiai osztályának tagja, és egy selektív adenozin-difoszfát (ADP)-receptor antagonistája, ami a P2Y₁₂-ADP-receptorok hatása megújítja az ADP-megkötés által a thrombocyták aktivációját és aggregációját. A ticagrelorl per os aktív, és reverzibilis kölcsönhatásba lép a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral. A ticagrelorl nem az ADP kötőhelyére, hanem a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral két kölcsönhatást, és megakadályozza a szignál-transzdukciót.

Hatásmechanizmus

A ticagrelorl tartalmaz, ami a ciklopentil triazol pirimidinek (CPTP) kémiai osztályának tagja, és egy selektív adenozin-difoszfát (ADP)-receptor antagonistája, ami a P2Y₁₂-ADP-receptorok hatása megújítja az ADP-megkötés által a thrombocyták aktivációját és aggregációját. A ticagrelorl per os aktív, és reverzibilis kölcsönhatásba lép a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral. A ticagrelorl nem az ADP kötőhelyére, hanem a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral két kölcsönhatást, és megakadályozza a szignál-transzdukciót.

Hatásmechanizmus

A ticagrelorl tartalmaz, ami a ciklopentil triazol pirimidinek (CPTP) kémiai osztályának tagja, és egy selektív adenozin-difoszfát (ADP)-receptor antagonistája, ami a P2Y₁₂-ADP-receptorok hatása megújítja az ADP-megkötés által a thrombocyták aktivációját és aggregációját. A ticagrelorl per os aktív, és reverzibilis kölcsönhatásba lép a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral. A ticagrelorl nem az ADP kötőhelyére, hanem a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral két kölcsönhatást, és megakadályozza a szignál-transzdukciót.

Hatásmechanizmus

A ticagrelorl tartalmaz, ami a ciklopentil triazol pirimidinek (CPTP) kémiai osztályának tagja, és egy selektív adenozin-difoszfát (ADP)-receptor antagonistája, ami a P2Y₁₂-ADP-receptorok hatása megújítja az ADP-megkötés által a thrombocyták aktivációját és aggregációját. A ticagrelorl per os aktív, és reverzibilis kölcsönhatásba lép a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral. A ticagrelorl nem az ADP kötőhelyére, hanem a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral két kölcsönhatást, és megakadályozza a szignál-transzdukciót.

Hatásmechanizmus

A ticagrelorl tartalmaz, ami a ciklopentil triazol pirimidinek (CPTP) kémiai osztályának tagja, és egy selektív adenozin-difoszfát (ADP)-receptor antagonistája, ami a P2Y₁₂-ADP-receptorok hatása megújítja az ADP-megkötés által a thrombocyták aktivációját és aggregációját. A ticagrelorl per os aktív, és reverzibilis kölcsönhatásba lép a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral. A ticagrelorl nem az ADP kötőhelyére, hanem a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral két kölcsönhatást, és megakadályozza a szignál-transzdukciót.

Hatásmechanizmus

A ticagrelorl tartalmaz, ami a ciklopentil triazol pirimidinek (CPTP) kémiai osztályának tagja, és egy selektív adenozin-difoszfát (ADP)-receptor antagonistája, ami a P2Y₁₂-ADP-receptorok hatása megújítja az ADP-megkötés által a thrombocyták aktivációját és aggregációját. A ticagrelorl per os aktív, és reverzibilis kölcsönhatásba lép a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral. A ticagrelorl nem az ADP kötőhelyére, hanem a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral két kölcsönhatást, és megakadályozza a szignál-transzdukciót.

Hatásmechanizmus

A ticagrelorl tartalmaz, ami a ciklopentil triazol pirimidinek (CPTP) kémiai osztályának tagja, és egy selektív adenozin-difoszfát (ADP)-receptor antagonistája, ami a P2Y₁₂-ADP-receptorok hatása megújítja az ADP-megkötés által a thrombocyták aktivációját és aggregációját. A ticagrelorl per os aktív, és reverzibilis kölcsönhatásba lép a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral. A ticagrelorl nem az ADP kötőhelyére, hanem a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral két kölcsönhatást, és megakadályozza a szignál-transzdukciót.

Hatásmechanizmus

A ticagrelorl tartalmaz, ami a ciklopentil triazol pirimidinek (CPTP) kémiai osztályának tagja, és egy selektív adenozin-difoszfát (ADP)-receptor antagonistája, ami a P2Y₁₂-ADP-receptorok hatása megújítja az ADP-megkötés által a thrombocyták aktivációját és aggregációját. A ticagrelorl per os aktív, és reverzibilis kölcsönhatásba lép a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral. A ticagrelorl nem az ADP kötőhelyére, hanem a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral két kölcsönhatást, és megakadályozza a szignál-transzdukciót.

Hatásmechanizmus

A ticagrelorl tartalmaz, ami a ciklopentil triazol pirimidinek (CPTP) kémiai osztályának tagja, és egy selektív adenozin-difoszfát (ADP)-receptor antagonistája, ami a P2Y₁₂-ADP-receptorok hatása megújítja az ADP-megkötés által a thrombocyták aktivációját és aggregációját. A ticagrelorl per os aktív, és reverzibilis kölcsönhatásba lép a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral. A ticagrelorl nem az ADP kötőhelyére, hanem a thrombocytá P2Y₁₂-ADP-receptorral két kölcsönhatást, és megakadályozza a szignál-transzdukciót.

A Brilique a klopigródról kezett az instabil angina (NSTEMI) és STEMI populációban egyaránt csökkentette az elsődleges kompozit végpont kialakulását (3. táblázat).

3. táblázat - A PLATO-vizsgálat végponteseményei

Brilique (ticagrelor) a betegeknek a szérum kreatininkoncentrációjának emelkedésével szemben a klopigródról kapó betegekkel szemben (N = 9333)	Klopigródról kapó betegek a szérum kreatininkoncentrációjának emelkedésével szemben (N = 9333)	ARR ^a (%)	RRR ^b (%) (95%-os CI)	P	
Cardiovascularis halálozás, MI (bőve a néma MI), vagy stroke	9,3	10,9	1,9	16 (4, 26)	0,0003
Intravérziós sztróke	6,5	10,0	1,7	16 (6, 26)	0,0026
Gyógyszerek kezelése	11,3	13,2	2,3	16 (0,3, 27)	0,0047
Cardiovascularis halálozás	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
MI (bőve a néma MI) ^c	5,4	6,4	1,1	16 (5, 26)	0,0046
Stroke	1,3	1,1	-0,2	-17 (-0,9, 1)	0,2249
Összematériális, MI (bőve a néma MI), vagy stroke	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Cardiovascularis halálozás, ócsorló MI, stroke, RRI, RII, TIA, vagy egyéb ATE ^d	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Összematériális	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^e
Definitív sztróke thrombózis	1,2	1,7	0,8	32 (8, 49)	0,0129 ^f

^aARR = abszolút kockázatkülönbség; RRR = relatív kockázatkülönbség = (1-relatív kockázat) × 100%. A negatív RRR a relatív kockázat növekedését jelzi.

^bkivéve a néma myocardialis infarctus.

^cSRI = súlyos, visszatérő ischaemia; RI = visszatérő ischaemia; TIA = transitoricus ischaemias attack; ATE = arterialis thromboticus esemény. Az összes MI tartalmazza a néma MI-t is, az esemény bekövetkezésének dátuma a diagnosztizálás dátumára cserélve.

^dhominalis szignifikancia érték; minden más, előre definiált hierarchikus módszerrel vizsgálva formálisan is statisztikailag szignifikáns.

Holter alvizsgálat

A PLATO vizsgálat alatt a ventriculáris pauzák és egyéb, aritmiás epizódok kialakulásának vizsgálata érdekében a vizsgálatot végzők közel 3000 betegből álló alcsoporton Holter-monitorált vizsgálatot végeztek, és közülük mintegy 2000 betegnél az aktív coronaria szindróma kapó fázis alatt és utána egy hónapnál is elvégették a vizsgálatot. A vizsgálat elsődleges változó a a 3 másodperces ventriculáris pauza megjelenése volt. A ticagrelorral kezelt betegeknek az aktív fázisban több volt a ventriculáris pauza (6,0%), mint a klopigródról mellett (3,5%), és több volt 1 hónapnál hosszabb is, a Brilique esetén 2,2%, a klopigródról esetén pedig 1,6% (lásd 4.4 pont). A ventriculáris pauzák gyakoribbá váltak az aktív coronaria szindróma kapó fázisban megfigyeltébb volt az olyan, ticagrelorl kezelt betegeknek, akiknek az anamnézisben krónikus szívelégtelenség szerepelt (9,2%, illetve 5,4% az olyan betegeknek, akiknek az anamnézisében nem volt krónikus szívelégtelenség) a klopigródról kezelt betegeknek 4,0% azoknál, akiknek az anamnézisében szerepelt szívelégtelenség, illetve 3,6% azoknál, akiknek az anamnézisében nem szerepelt krónikus szívelégtelenség. Ez a különbség nem jelentkezett 1 hónap múlva, sorrendben 0% a ticagrelorl kapó olyan betegeknek, akiknek az anamnézisében szerepelt krónikus szívelégtelenség, illetve 2,1% azoknál, akiknél az nem szerepelt, míg ugyanez a klopigródról kapó betegeknek sorrendben 3,8%, illetve 1,4% volt. Ennek a különbségnek azonban ebben a betegpopulációban nem volt kedvezőtlen klinikai következmény (a pacemakor beültetését is beleértve).

PLATO genetikai alvizsgálat

A PLATO vizsgálatban résztvevő 10 285 beteg CYP2C19 és ABCB1 genotípusa vizsgálására azonosított genotípus csoportok és a PLATO-vizsgálat eredményei között. A ticagrelorral a jelentős cardiovascularis események csökkentésében mutatott, klopigródról vizsgáltott kedvezőbb hatását nem befolyásolta jelentősen a beteg CYP2C19 vagy ABCB1 genotípusa. A PLATO-vizsgálatot végzők azonosított genotípusok között a CYP2C19 vagy ABCB1 genotípusától függetlenül nem volt különbség a PLATO definíció szerinti összes jelentős vérszemben. A nem CABG-tal összefüggő, jelentős vérszem gyakoribb volt a ticagrelor, mint a klopigródról esetén az olyan betegeknek, akiknél egy vagy több CYP2C19 működő allél hiányzott, de a klopigródról hasonló volt az olyan betegeknek, akiknél nem hiányzott működő allél.

Kombinált hatóssági és biztonságossági kompozit

A kombinált hatóssági és biztonságossági kompozit (cardiovascularis halálozás, MI, stroke vagy a PLATO definíció szerinti összes jelentős vérszem) azt jelzi, hogy az aktív coronaria szindrómát követő 12 hónapban a Brilique-nél a klopigródról vizsgáltott kedvezőbb hatósságát nem szüntették meg a jelentős vérszem események (ARR 1,4%; RRR 8%; HR 0,92; p = 0,0257).

Gyermekek populációja

Kamrai tachycardiák: mechanizmus és ablatiós kezelés

Mechanisms and ablation therapy of ventricular arrhythmias

(TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0001)

Gellér László

Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ

Kulcsszavak: kamrai tachycardia, katéterablatio

Key-words: ventricular tachycardia, catheter ablation

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, kellemetlen terápiaja) észlelhető. Ezekben az esetekben a katéterablatio hatékony alternatívát jelent. Az ablatio során alkalmazott térképezési és ingerlési protokollok a VT típusától függenek. A leggyakrabban azoknál a VT-knél jön szóba az ablatio, amelyek monomorf jellegűek, ilyenkor a kamrai aktivációs szekvencia alapján azonosíthatjuk az arrhythmia szubsztrátot, amely az ablatio célpontja.

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

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

Az idiopathiás jobb kamra kiáramlási tachycardia (RVOTT)

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-septális részén, ennél fogva a QRS bal-Tawara-szár-blokkos morfológiájú, inferior, jobbra deviáló tengelyállással. A pace-mapping (az ablatiós katéterrel való ingerlés az ablatio tervezett pontjából) a megfelelő helyen gyakran eredményez tökéletes egyezést a VT-vel. A kamrai tachycardia alatt a lokális aktiváció típusosan 15 (vagy több) ms-mal előzi meg a QRS kezdetét. A katéteres ablatio hosszú távú sikeressége 85%-os. A sikertelenség leggyakrabban akkor fordul elő, ha a ritmuszavar nem indukálható, vagy ha a VT fókusza epicardialis elhelyezkedésű.

Az idiopathiás bal kamra kiáramlási tachycardia (LVOTT)

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,

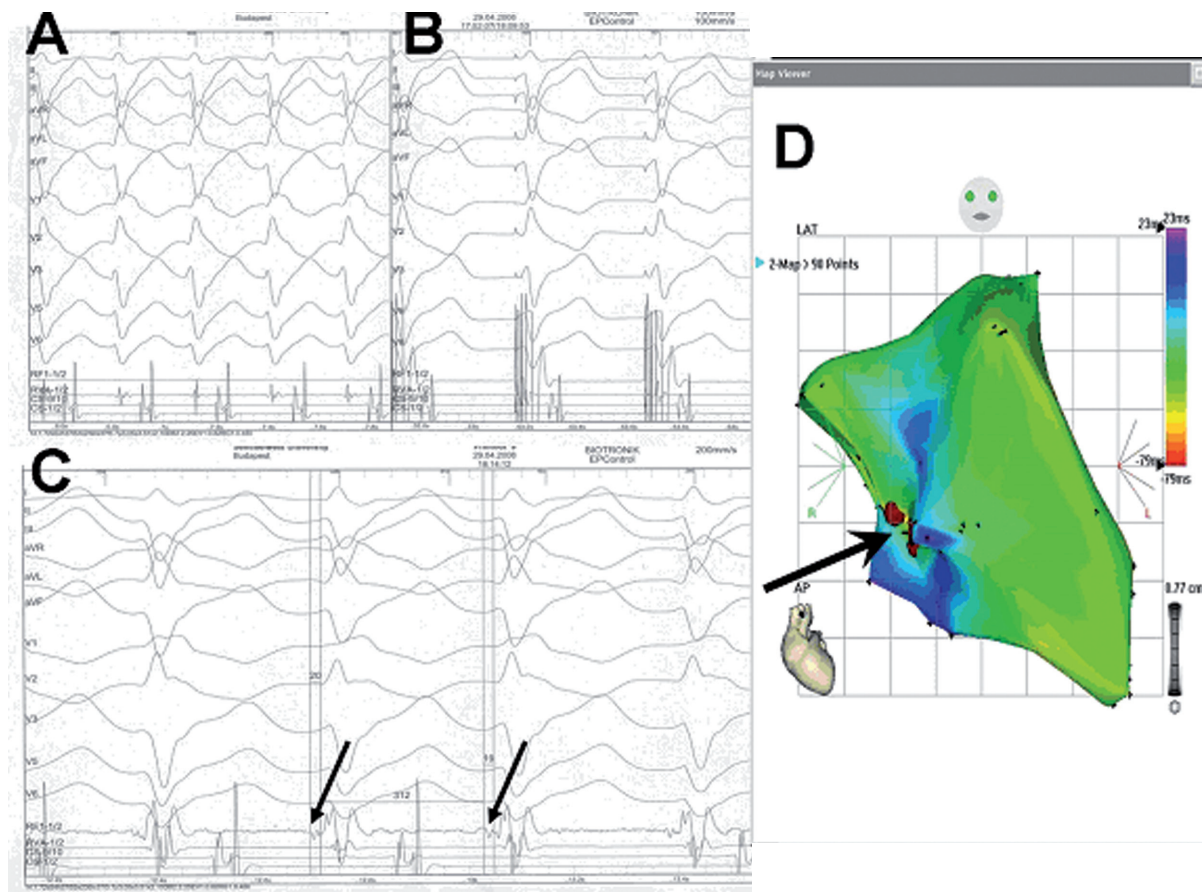
illetve a praecordialis elvezetésekben a tranzíció V3-nál korábban jelenik meg. A sikeres ablatio helye az aortabil-lentyű alatt, vagy a Valsalva-tasakok valamelyikében lehet. A kamrai aktiváció jele az előbbi helyeken megelőzi a VT QRS-ének kezdetét. A Valsalva-tasakokban általában magas ingerlési energiára van szükség ahhoz, hogy effektív legyen a stimuláció, ezért ablatio előtt nagyon fontos a coronariaanatómia tisztázása, a coronariaartériák szájadékának közvetlen környékén az ablatio coronariszpaszt okozhat, ezért ezeken a helyeken az ablatiót nem javasolt végezni, biztonságosnak a coronariaszájadékoktól legalább 1 cm távolságban végzett ablatio tekinthető (1).

Idiopathiás bal kamrai reentry tachycardia

Az idiopathiás fascicularis kamrai tachycardia egy fontos és nem nagyon ritka szívritmuszavar specifikus EKG-jellekkel és terápiás lehetőségekkel. A kamrai tachycardia EKG-képe relative keskeny QRS morfológiát mutat jobb Tawara-szár-blokk morfológiával. A QRS tengelyállás attól függ, hogy melyik fasciculus része a reentry körnek. Bal tengely deviáció van jelen bal posterior fascicularis tachycardia, jobb tengely deviáció bal anterior fascicularis tachycardia esetén. Bal septalis fascicularis tachycardia együtt járhat normális tengelyállással is. A fascicularis tachycardiák általában strukturális szívbetegség nélkül alakulnak ki. A fascicularis tachycardiák egyik fontos ismérve, hogy verapamil-kezelésre jól reagálnak. Néhány esetben intravenás adonozin is hatékony lehet a ritmuszavar terminálásában. A fascicularis tachycardiában szenvedő betegek nagy részében sinusritmusban és a kamrai tachycardia alatt is a QRS-t megelőző praesystolés vagy diastolés potenciál regisztrálható, amely feltehetően a Purkinje rostokból ered. Ez az ún. *P potenciál szolgál* segítségül a leghatékonyabb terápia, a katéterablatio során (1. ábra). A ritmuszavar azonnali felismerése és megfelelő helyre történő irányítása azért fontos, mert a ritmuszavar kitűnően ablálható, és az ablatio kuratív.

Tawara-szár reentry kamrai tachycardia

A Tawara-szár reentry a strukturális szívbetegségek (cardiomyopathiák és billentyűbetegségek) kapcsán kialakuló kamrai tachycardiák közel 8%-ában fordul elő. Általában a His-Purkinje-rendszer betegségével, valamint csökkent balkamra-funkcióval jár együtt, és az alap



1. ábra

A panel: Idiopathiás fascicularis VT EKG-képe. B panel: Identikus pace-map a sikeres ablatio helyén a bal kamrai midseptalis régióban. C panel: P- (Purkinje) potenciálok a sikeres ablatiós helyen, 20 ms-mal megelőzve a QRS kezdetét, D panel: a sikeres ablatio helyének (piros pontok a midseptalis régióban), valamint a teljes bal kamra elektroanatómiai (CARTO) anteroposterior térképe.

HV-intervallum akár normális is lehet. A kamrai tachycardia QRS-e a balszár-blokkos sinusritmus alatti QRS morfológiára hasonlíthat.

A jobb Tawara-szár ablatiója kuratív lehet, de az esetek 60%-ában egyéb heg-reentry típusú kamrai tachycardiák is indukálhatóak, ezért az ICD (esetleg biventricularis rendszer) beültetés a legtöbb esetben javasolt (2).

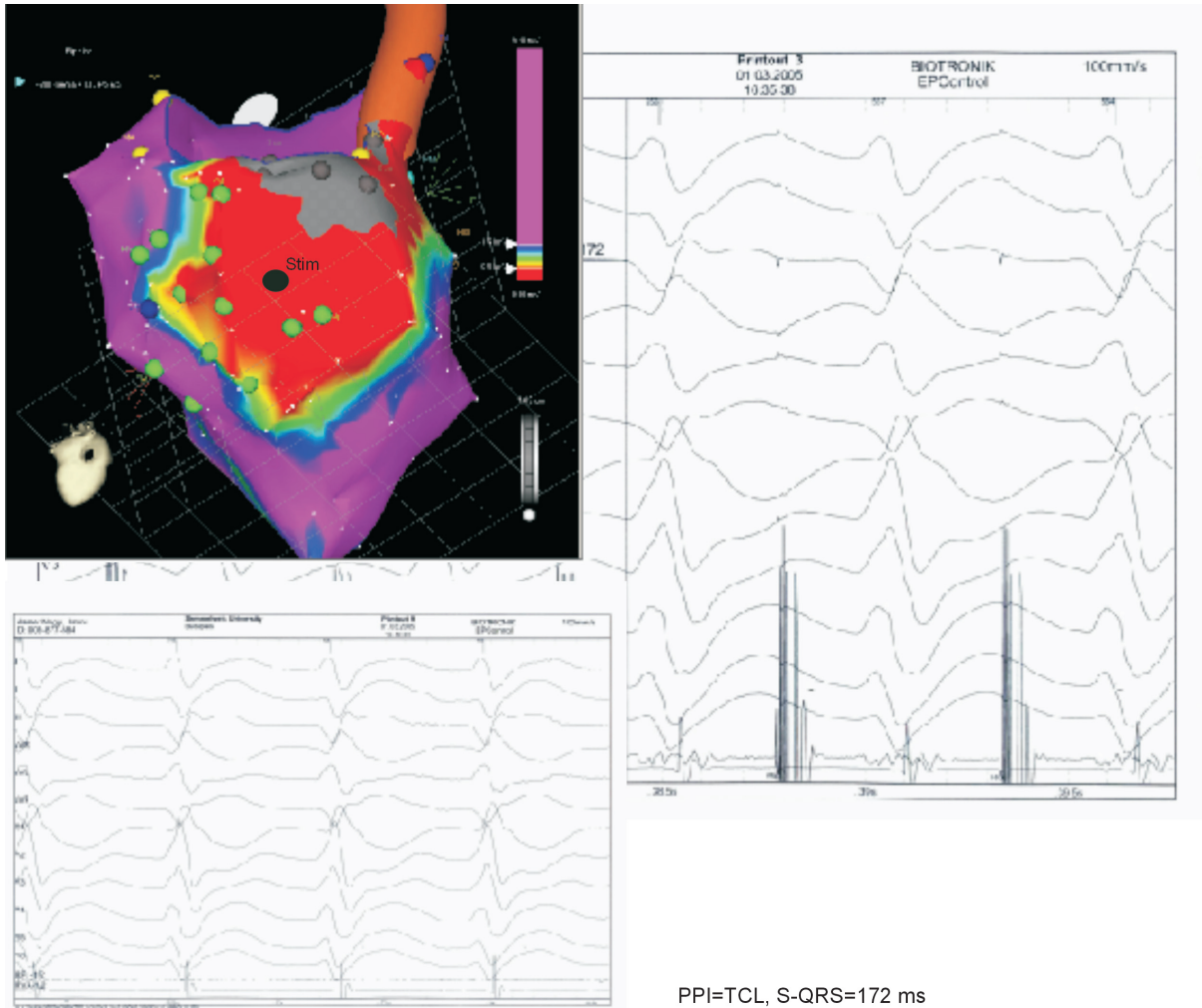
A heg-reentry alapú kamrai tachycardiák

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 billentyű annulusokkal körülvett, vezetni még képes területek az ún. isthmus régiók, amelyek kulcsfontosságúak a legtöbb reentry körben. Az isthmus régiók leggyakrabban sub-endocardialis elhelyezkedésűek, azonban az endocardiumtól mélyebben is, valamint subepicardialisan is elhe-

lyezkedhetnek. A VT indukciója során előfordulhat többféle morfológia is, ilyenkor ezek vagy a heg különböző területeiből erednek, vagy azonos isthmus régió van jelen több exit ponttal, ilyen esetben az isthmus régió sikeres ablatiója során több eltérő morfológiájú VT is sikeresen megszüntethető. Amennyiben az isthmus régiót, illetve a VT exit pontját endocardialisan nem tudjuk azonosítani, az epicardialis ablatio szükségessége merül fel (2, 4-10).

▶ Térképezés kamrai tachycardia alatt

A heg területéből származó elektrogrammokon gyakran láthatóak frakcionált alacsony amplitúdójú potenciálok, amelyek esetén a lokális aktiváció meghatározása igen bonyolult lehet. A reentry körök isthmusának aktivációja tipikusan a tachycardia QRS-ét megelőzően történik, és ezáltal úgynevezett praesystolés elektrogrammok keletkeznek. Természetesen az is előfordulhat, hogy a reentry kör bizonyos részei az endocardiumtól távolabb, a myocardiumban helyezkednek el, és a reentry kör nem is térképezhető fel pontosan.



2. ábra

Entrainment mapping a hegyben az isthmus régióban. A VT alatti ingerlés utáni első spontán ciklushossz a VT ciklushosszával egyezik (PPI=TCL), a stimulus QRS (S-QRS) távolság hosszú (172 ms), a két jelenség együttes fennállása az isthmus régióban, az exit ponttól távoli katéterpozíciót jelez.

A reentry kör feltérképezésének másik módszere stabil kamrai tachycardia esetén az ún. entrainment mapping technika. Ilyenkor a kamrai tachycardia ciklushosszánál rövidebb ciklushosszal ingereljük a szívet. Amennyiben az isthmus régióban vagyunk, úgy az ingerlés során kapott QRS-morfológia a spontán kamrai tachycardia QRS-morfológiájával egyezik, és az ingerlés utáni első spontán VT-ciklushossz a VT ciklushosszával egyezik. A legjobb hatásfokú az ablatio azokon a helyeken, ahol entrainment mapping során az ingerlési artefaktum és a QRS kezdete közötti időtartam 30 ms vagy kevesebb (5, 8-10).

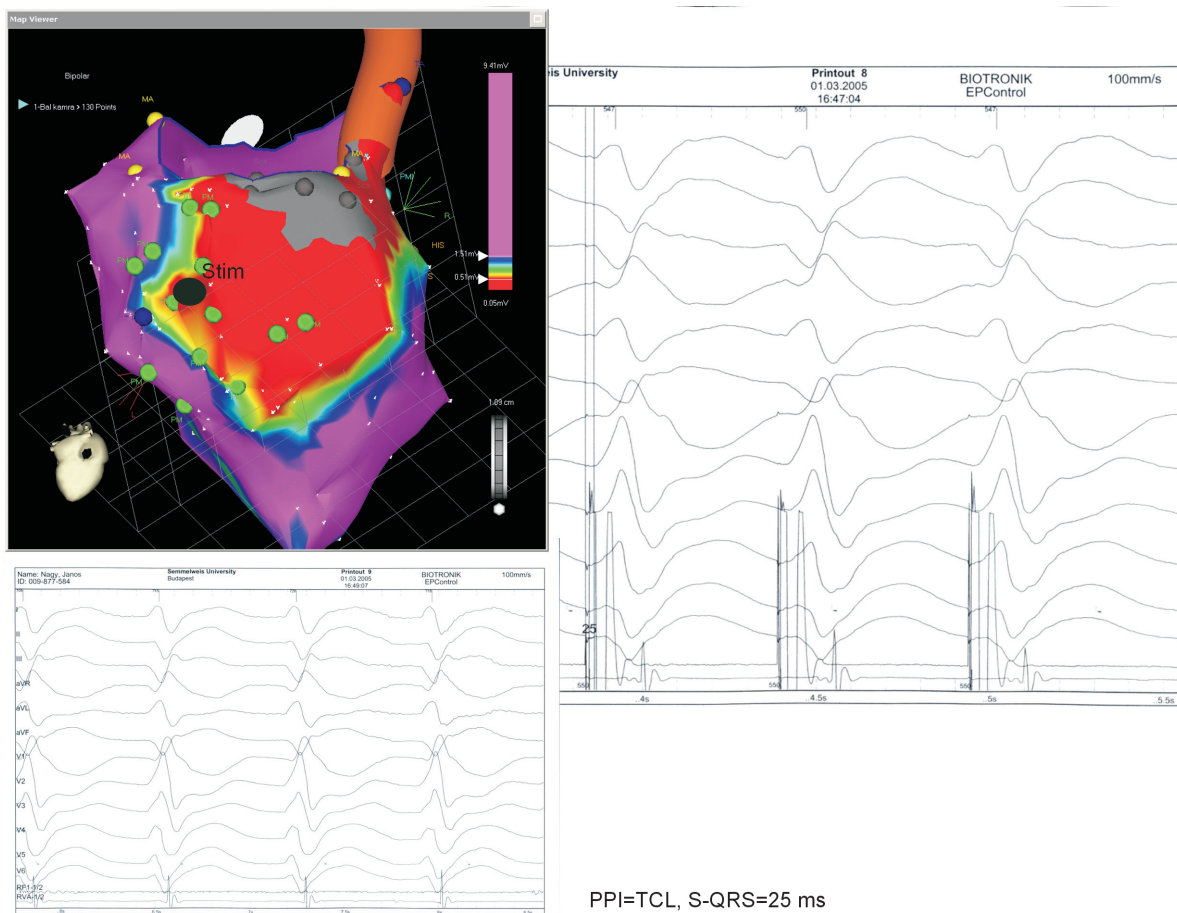
► **Postinfarctusos stabil kamrai tachycardia ablatiója**

A kritikus reentry kör isthmusának ablatiója aktívációs, valamint entrainment mappinggel jól kivitelezhető, és az esetek kb. 70%-ában hatékony viszonylag kevés számú ablatióval is. Ezeket a technikákat leginkább persze akkor használjuk, ha a VT stabil.

Az akut siker ellenére a betegek 20–44%-ánál a ritmuszavar ismételt fellép. Ezek egy része az eredeti ritmuszavar rekurenciája, amely az ablatiók helyének gyógyulására utalhat. A rekurencia más esetekben olyan ritmuszavarok kialakulása miatt történhet, amelyek az ablatio időpontjában indukálhatóak voltak, azonban nem voltak klinikailag relevánsak, vagy olyan VT-k alakulhatnak ki, amelyek az ablatio idején nem voltak kiválthatóak, és a szubsztrát modifikálása révén jönnek létre (5-10).

► **Sinusrítmus alatti szubsztrát-térképezés az instabil kamrai tachycardiák ablatiója során**

A postinfarctusos kamrai tachycardiás betegeknek gyakran többfajta kamrai tachycardiájuk is van, amelyek egy része hemodinamikailag nem tolerálható, vagy nem lehet kiváltani. A sinusrítmus alatti arrhythmia szubsztrát-térképezés ezeknél a pácienseknél segíti az ablatiót, hogy minél kevesebb VT indukcióra legyen szükség a be-



3. ábra

Entrainment mapping a hegyben az exit pontban. A VT alatti ingerlés utáni első spontán ciklushossz a VT ciklushosszával egyezik ($PPI=TCL$), a stimulus QRS ($S-QRS$) távolság rövid (25 ms), a két jelenség együttes fennállása a VT exit pontját jelzi, az itt végzett ablatio a postinfarctus kamrai tachycardia megszűnéséhez vezetett, a beteg azóta is panaszmentes.

avatközás során. Ilyen esetben háromdimenziós elektroanatómiai térképezés történik, melynek során nemcsak a szív vagy a VT szempontjából releváns kamra anatómiai térképezése történik meg, hanem feszültségtérkép is készül, amelyen jól láthatóvá válnak a normál potenciálú, az alacsony potenciálú (az infarctus széli zónájára jellemző), valamint a heges, elektromosan inaktív területek is.

Az alacsony potenciálú területeken belül amennyiben 10 mA impulzusamplitúdóval és 2 ms impulzusszélességgel ingerelve sem effektív az ingerlés, a területet elektromosan inaktív heges területnek minősítjük, amely gyakran a reentry körök határát képezi. A reentry körök exit pontját pace-mappinggel lehet meghatározni, jellemzőjük a VT-vel azonos QRS morfológia, és az exit ponthoz közelebb rövidebb, attól távolabb pedig hosszabb S-QRS távolság, amennyiben ritmuszavar alatt végzünk entrainment-

mappinget, akkor az előbbieken túl az ingerlés utáni első ciklushossznak egyeznie kell a VT ciklushosszával (5, 8-10) (2. és 3. ábra).

Konklúzió

Összefoglalva elmondható, hogy a katéterablatio hatékonysága függ a VT etiológiájától, valamint a ritmuszavar helyétől. Az ablatio magas hatékonyságú idiopathiás VT-k esetén. A hegy alapú postinfarctus VT-k ablatiója hatékonyan képes csökkenteni az ICD shockok számát, valamint megszüntetni a másképpen nem uralható, nem szünő, ún. incessant kamrai tachycardiákat. A nagy centrumokban a beavatközás mortalitása 0–3% között van, és jelentősebb komplikációk 7–11%-ban fordultak elő, saját centrumunk tapasztalatai az előbbieknél lényegesen kedvezőbbek.

Irodalom

1. Sárközy A, Zámolyi K, Gellér L, Merkely B. Abortált, hirtelen szívhalált okozó idiopathiás kamrai tachycardia. *Cardiol Hung* 2001; 30: 53-58.
2. Merkely B, Róka A, Andrásy . Időskori szívritmuszavarok. *Háziorvosi Továbbképző Szemle* 2006; 11:324-329.
3. Merkely B. Pacemaker- és ICD-implantáció, szív-elektrofiziológiai vizsgálat és katéteres abláció 2003. és 2004. évi adatai Magyarországon. *Cardiol Hung* 2005; 35:136-141.
4. Merkely B. Az életet veszélyeztető kamrai ritmuszavarok nonfarmakológiai és farmakológiai terápiája a hazai gyakorlatban. *Cardiol Hung* 1999; 28(S3):26-29.
5. Gellér L. Kamrai tachycardiák katéterablációs kezelése. *Cardiol Hung* 2008; 38:C7-10.
6. Gulácsi L, Májér I, Boncz I, Brodszky V, Merkely B, Maurovich-Horvát P, Kárpáti K. Az akut myocardialis infarctus betegsége Magyarországon, 2003-2005. *Orvosi Hetilap* 2007; 148(27):1259-1266.
7. Becker D. Akut myocardialis infarctus. *Orvosi Hetilap* 2007; 148:569-570. Rövid közlemény
8. 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.
9. 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.
10. 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.

A szívelégtelenség patomechanizmusa

Pathophysiology of chronic heart failure

Édes István¹, Édes István Ferenc²

¹Debreceni Egyetem, Kardiológia Intézet, ²Semmelweis Egyetem, Kardiológia Központ

Kulcsszavak: szívelégtelenség, béta-adrenerg receptorok, Ca²⁺-anyagcsere

Key-words: heart failure, beta-adrenergic receptors, Ca²⁺ handling

Az utóbbi évtizedekben a kardiológiai kutatások rohamos fejlődésével lényeges előrehaladás történt a szívelégtelenség kialakulásának alapvető molekuláris és celluláris okainak tisztázásában. Ez a fejlődés több tényezőtől adódik: 1) óriási előrelépés történt a Human Genom Project-ben és jelenleg az egyes humán gének azonosítására részletes genetikai térképek állnak a rendelkezésre, 2) rohamléptekben fejlődik az experimentális kardiológia, nagymértékben a molekuláris biológia előtérbe kerülésének köszönhetően. A szívelégtelenséget okozó celluláris szintű eltérések részletes feltárása kiemelten fontos feladat, mivel a betegség kezelése még korántsem tekinthető megoldottnak. A modern klinikai terápia [angiotenzin-konvertáló enzim (ACE)-gátlók, béta-adrenerg blokkoló vegyületek stb.] sokat javítottak a szívelégtelenségben szenvedő betegek életminőségén és a mortalitási adatokon. Ugyanakkor ezen kombinált gyógyszeres kezelés továbbra is csak tüneti terápiának fogható fel. A vízhajtók a pumpafunkció kiesése miatt kialakuló oedemaképzést csökkentik, a pozitív inotrop szerek az intracelluláris Ca²⁺-szint növelésével fokozzák a kontraktilitást, az ACE-gátlók és a béta-blokkoló vegyületek a kórosan növekedett szimpatikohumorális válaszreakciót javítják. Ezek a szerek a másodlagosan kialakuló patológiás tényezőkre hatnak (oedemaképzés, sympathicotonia, humorális eltérések) és valószínűleg nem a szívelégtelenséget kiváltó primer ok(ok) kezelésére szolgálnak. A jelen összefoglaló célja, hogy rövid áttekintést adjon a szívelégtelenség kialakulásához vezető celluláris (sejtszintű) mechanizmusokról, bemutatva a várható új kutatási irányvonalakat, felvillantva a jövő terápiás lehetőségeit.

Szívelégtelenség kialakulásának genetikai háttere

A genetika nagy mértékű fejlődése (Human Genom Project) váratlanul és speciális helyzetet teremtett a kardiológiai kutatásban. Jelenleg már nem az alapvető kutatási lehetőségek elmaradottsága gátolja az egyes öröklődő szívbetegségek genetikai hátterének tisztázását, hanem a megfelelő, homogén és nagy létszámú klinikai beteganyag hiánya. A hypertrophiás cardiomyopathia (HOCM) esetében egyszerű a helyzet, mivel a jelenleg rendelkezésre álló neminvaszív diagnosztikus lehetőségek (echokardiográfia) birtokában a betegség diagnózisa könnyen felállítható. Nehezebb a helyzet a dilatatív cardiomyopathiák (DCM)

esetében, ahol a mérsékelt vagy súlyosabb pumpafunkció zavart és dilatatiót egyéb betegségek (ischaemiás szívbetegség) is utánozhatják. Valószínűleg ez az oka annak, hogy a HOCM genetikai hátterének tisztázása szempontjából lényegesen előbbre tart az alapvető kutatás.

A HOCM etiopatogenezisével kapcsolatban tisztázódott, hogy ez a familiáris betegségecsoport a miofibrilláris fehérjékben (béta-miozin nehéz lánc, troponin T, tropomiozin, C protein stb.) bekövetkezett pontmutációkkal függ össze, azaz a HOCM egy sarcomerbetegség. A mutációs eltéréseket alapvetően két csoportra osztják: aminosavcserekre (missence mutations) és néhány nukleotidára korlátozódó deléciós eltérésekre (1). Feltételezték, hogy a béta-miozin nehéz lánc érintettsége esetében a töltéssel rendelkező aminosavak mutációja klinikailag rosszindulatúbb, gyorsabb lefolyású kórfomát eredményez, míg a neutrális aminosavak kóros cseréje egy benignusabb betegségtípus (fenotípus) kialakulásához vezet. Jelenleg azonban még nehéz egyértelműen megmagyarázni, hogy a miofibrilláris fehérjék mutációs változásai miért és hogyan vezetnek HOCM-hoz. A legújabb elképzelések szerint a genetikai mutációk megváltoztatják a miofilamentumok rendezettségét, ami gyengíti az összehangolt és bonyolult kontraktilis funkciót. Ezt a hipotézist a béta-miozin nehéz lánc néhány mutációs eltérése esetében direkt módon is sikerült igazolni, mivel a klinikailag érintett populációban kórosan csökkent erő-sebesség összefüggést észleltek. A miofilamentumok rendezettségének fokozódása ugyanakkor lehetőséget teremt különböző arrhythmiai (micro-reentry) kialakulására, ami a betegség egyik klasszikus tünete. Az állapotra ugyancsak jellegzetesnek tartott masszív myocardialis hypertrophia valószínűleg kompenzatorikus jelenség, ami a pontmutációk által gyengített miofibrilláris fehérjék inadekvát kontraktilis funkciójának a következménye. Ugyanakkor nehezen érthető, hogy bizonyos genetikai pontmutáció típusok hogyan eredményezhetnek eltérő fenotípusokat (klinikai állapotot). A jövő kutatásainak kell választ adni erre a kérdésre, és megtalálnia azokat a módosító tényezőket (géneket), amelyek ezt a jelenséget magyarázzák.

A dilatatív cardiomyopathia familiáris formáiban ugyancsak több patológiás kromoszomális pozíciót lokalizáltak, és jelenleg nagy erővel folyik a megfelelő gének, illetve mutációk azonosítása, ami a korábban részletezett okok miatt (jól kontrollált nagy betegszámú klinikai betegcsoport hiánya) egyenlőre lényegesen nehezebben halad előre.

Szívégtelenség krónikus hemodinamikai túlterhelés következtében**▶ A szarkoplazmatikus retikulum funkció változása szívégtelenségben**

A HOcm genetikai okainak tisztázása mellett a krónikus túlterhelés okozta cardialis dekompenzáció az a másik experimentális terület, ahol lényeges előrehaladás történt a szívégtelenség során bekövetkező molekuláris szintű folyamatok tisztázására. Ebben az általánosított csoportba több különböző cardialis betegségforma is beletartozik (ischaemiás cardiomyopathia, billentyűbetegség okozta szívégtelenség, nem familiaris dilatatív cardiomyopathia stb.). Jelenleg egyöntetű a vélemény, hogy a myocardium Ca^{2+} -anyagcseréjének a felborulása a szívégtelenség sejtszintű végső közös folyamata (1. ábra). A kutatók többségének az elképzelése alapján a primer ok a szarkoplazmatikus retikulum (SR) Ca^{2+} -ATPáz pumpának a lelassult működése, ami az enzim fehérjeszintjének a csökkenésével és/vagy funkciójának károsodásával magyarázható. Humán szívizomból származó mintákban pozitív korrelációt találtak az SR Ca^{2+} -ATPáz mRNS vagy fehérje mennyisége és különböző cardiovascularis funkcionális paraméterek között. Feltételezik, hogy az SR Ca^{2+} -ATPáz csökkent működése miatt diastolében növekszik az intracelluláris Ca^{2+} -szint (1. ábra), ami inkomplett relaxációhoz, majd súlyos kontraktilitászavarhoz vezet. A magas citoplazmatikus Ca^{2+} -szint magyarázza a szívégtelenség során kialakuló arrhythmiahajlamot is. A Ca^{2+} -anyagcsere szabályozásának felborulása (a diastolés citoplazmatikus Ca^{2+} -szint növekedése) kompenzatorikus változásokat hoz létre az egyéb membránpumpák és receptorok működésében is. Ezen kompenzatorikus változások közül talán a legfontosabb a Na^+ , Ca^{2+} ioncserélő fehérje mennyiségének (és aktivitásának) növekedése. A növekvő Na^+ - Ca^{2+} ioncsere részlegesen kompenzálja (csökkenti) a kórosan magas intracelluláris citoplazmatikus Ca^{2+} -szintet.

▶ A béta-adrenerg reguláció változása szívégtelenségben

A krónikus túlterhelés okozta cardialis dekompenzáció és pumpafunkció károsodás kapcsán több patológias eltérést írtak le a béta-adrenerg rendszer (béta-adrenerg receptor, G-proteinek, adenil-cikláz enzim) működésében. Ezen eltéréseknek a lényege, hogy csökken a béta-adrenerg rendszer aktiválhatósága, illetve párhuzamosan ezzel együtt csökken a stimulálás során keletkező ciklikus AMP (cAMP) mennyisége is. Ez a kóros szignál átvezetés elsősorban magának a béta-1-adrenerg receptorszámnak (sűrűségnek) a csökkenésével magyarázható, amit a magas szérumb-katecholamin-szint miatt bekövetkező deszenzibilizálás (down regulation) magyaráz. Érdekes módon a béta-2-adrenerg receptorokat a szívégtelenség (és a magas katecholaminszint) kevésbé befolyásolja és a béta-2-receptor sűrűség még az előrehaladott stádiumban lévő betegekben is közel normális. Ez egyben jelzi a béta-2-receptorok fokozott jelentőségét a betegség kiala-

kulását követően. Szívégtelenségben szenvedő betegek-ből származó humán myocardiummintákban az adrenerg receptorok sűrűségének változásai mellett kórosan emelkedettnek találták a gátló jellegű G-protein (G_i) szintjét, ami befolyásolhatja a receptorok funkcióját. Ugyanakkor a béta-adrenerg receptorrendszerben fentebb leírt eltérések valószínűleg inkább következményei és nem okozói a szívégtelenség kialakulásának.

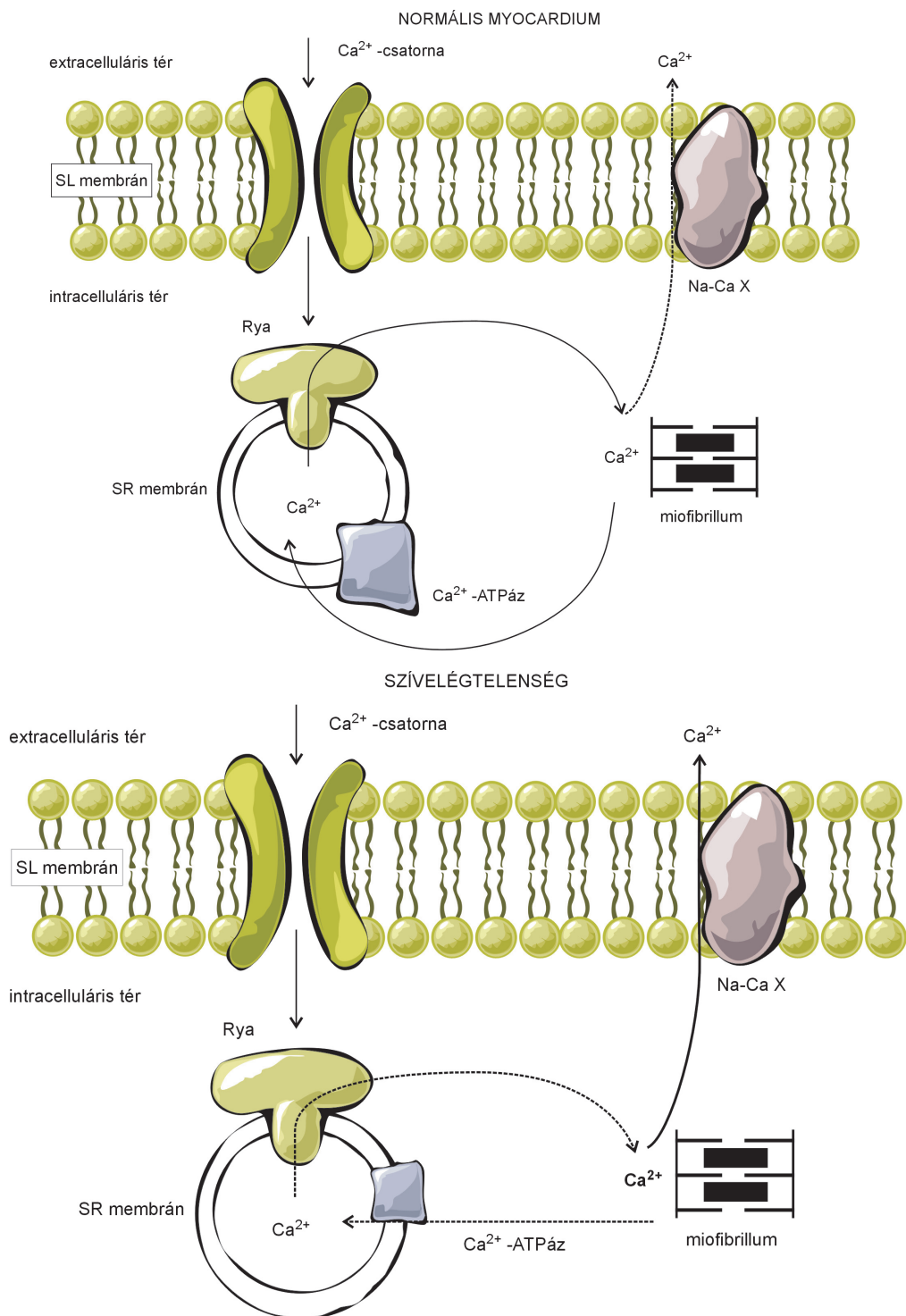
Akut szívégtelenség

Az akut szívégtelenség klinikailag ischaemiás szívbetegséghez, billentyűbetegséghez és ritkábban szívizombetegséghez (cardiomyopathia, myocarditis) társulhat. A leggyakoribb klinikai manifesztáció az akut ischaemia (infarctus), amikor a szívizom mennyiségének a csökkenése (necrosis) vezet a funkció akut csökkenéséhez (pumpaelégtelenség). Ezekben a formákban hirtelen csökken a pumpafunkció, és egy korábban normál systolés és diastolés funkciót mutató bal kamra válik hirtelen elégtelenné.

Ugyanakkor a krónikus szívbetegségek (már eleve csökkent balkamra-funkció) akut exacerbatiója is hirtelen súlyosbíthatja a beteg állapotát olyan mértékben, ami akut szívégtelenséghez vezet. Az alapbetegség leggyakrabban (az esetek több mint 50%-a) krónikus ischaemiás szívbetegség miatt csökkent balkamra-funkció. Az ún. nemischaemiás eseteket a billentyűbetegségek és a hosszú távon fennálló kezeletlen magas vérnyomás (következményes, elsősorban diastolés szívégtelenség) alkotja. Az alapbetegség sokszor nem vagy csak nehezen deríthető ki. Az akut szívégtelenség patofiziológiai szempontból különbözik attól függően, hogy krónikus szívégtelenség talaján vagy megelőzően normál balkamra-funkcióval rendelkező egyéneken alakul ki. Krónikus szívégtelenségben a betegek általában gyógyszeres kezelésben (ACE-gátlók, digitális, vízhajtók) részesülnek, hogy a betegség ne progrediáljon és a keringés stabil maradjon. Ugyanakkor a kezelés ellenére (kompenzált állapotban is) általában kimutathatóak a nagyvérkőri pangás, a sympathicotonia és RAS aktiváció jelei. Az akut szívégtelenség társulásakor lényegében súlyosbodnak az eleve meglévő kóros tünetek és jelek.

Következtetések

Ezen rövid összefoglalás is egyértelműen jelzi, hogy az utóbbi években lényeges előrehaladás történt mind a genetikai eredetű, mind a krónikus megterhelés okozta cardialis dekompenzáció etiopatogenezisének tisztázásában. A kontraktilitás szabályozásával és a szívizomban bekövetkező patológias történésekkel kapcsolatos adatok, ismeretek lehetőséget teremtenek alapvetően új terápiás beavatkozások (gyógyszerek) kialakítására. Valószínű, hogy a genetikai hátterű szívégtelenség is a myocardium Ca^{2+} -anyagcseréjének felborulása következtében alakul ki és a szívégtelenség sejtszintű végső közös folyamata megegyezik a két kórforma (genetikus és krónikus megterhelés) között.



1. ábra

A krónikus túlterhelés okozta szívelégtelenség kialakulásának mechanizmusa. A felső ábra a normál viszonyokat mutatja. Az alsó ábra a dekompenzáció hatására bekövetkező eltéréseket ábrázolja a Ca²⁺-anyagcserében. A szarkoplazmatikus retikulum (SR) Ca²⁺-ATPáz pumpának a csökkent mennyisége és/vagy lelassult működése miatt növekszik diasztolében az intracelluláris Ca²⁺-szint, ami inkomplett relaxációhoz, majd súlyos kontraktilitászavarhoz (károsodott Ca²⁺-szekréció, az SR Ca²⁺ tartalmának csökkenése miatt) vezet. A Na⁺, Ca²⁺ ioncserélő mennyiségének növekedése valószínűleg kompenzatorikus jelenség, ami a megnövekedett intracelluláris, citoplazmatikus Ca²⁺-koncentráció következménye. Rövidítések: SR=szarkoplazmatikus retikulum, Rya=ryanodin receptor (SR Ca²⁺ szekréciós csatorna), Na-Ca X=Na⁺, Ca²⁺ ioncserélő, SL=szarkolemma.

A szívelégtelenség kutatásával kapcsolatos adatok klinikai szempontból különösen fontosak, mivel ez az a cardialis kórforma, aminek az incidenciája a nemzetközi tanulmányok szerint egyértelműen nő. Mindez annak ellenére következik be, hogy világszerte nagy erőfeszítések történnek a szívelégtelenség két gyakori okának a magas vérnyomásnak és ischaemiás szívbetegségnek a megelő-

zésére és adekvát kezelésére. Ugyanakkor az experimentális kardiológia és a genetika fejlődése, a kiterjedten használt különböző állatmodellek (genetikailag módosított, ún. transzgenetikus állattörzsek), illetve a humán betegvizsgálatok reményt nyújtanak arra, hogy a nem túl távoli jövőben alapvető áttörést sikerül elérni a betegség kezelésével kapcsolatban.

Irodalom

1. Braunwald E. *Heart disease, a textbook of cardiovascular medicine*. Elsevier, Philadelphia, 2007.
2. Katz AM. *Physiology of the Heart*, Lippincott/Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006.
3. Opie LH. *Heart physiology, from cell to circulation*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
4. Edes I, Kranias EG. Ca^{2+} -ATPases. *Cell Physiology, Source Book*. Ed.: Sperelakis N, Academic Press, New York, USA, 271-282, 2001.

Szívizombetegségek

Cardiomyopathies

Habon Tamás

Pécsi Tudományegyetem, OEKK, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

Kulcsszavak: szívbetegségek; szívizombetegségek, myocarditis, szívelégtelenség, genetika

Keywords: heart diseases; cardiomyopathy, myocarditis; heart failure; genetics

A cardiomyopathia a szívizom heterogén betegsége, mely számos – gyakran genetikai – tényező következtében lép fel, mechanikai és/vagy elektromos funkciózavarral, általában kamra hypertrophiával vagy dilatációval jár. Lehet csak a szívizom betegsége, vagy szisztémás betegség része, gyakran cardiovascularis halálhoz vagy progresszív szívelégtelenséghez vezet (1). A cardiomyopathiákat tradicionálisan a strukturális és funkcionális fenotípus alapján **osztályozzuk**. Lehet dilatatív (a kamrák tágulatával és csökkent pumpafunkcióval), hypertrophiás (a kamraizomzat megvastagodásával, megfelelő systolés funkcióval), restriktív (vastag, merev kamraizomzattal, mely telődési nehezítettséget okoz), a jobb kamra falát involváló arrhythmogen jobb kamrai dysplasia, valamint nem osztályozható (pl. non-compact myocardium, mitochondrialis szívizombetegség, fibroelastosis) (2). A **definíció** szerint cardiomyopathiának primeren csak a szívizmot érintő elváltozásokat tekintjük, az egyéb okból kialakuló, de a gyakran egyező végső klinikai képet mutató elváltozásokat specifikus cardiomyopathiának nevezzük. Ez utóbbiak közé tartoznak az ischaemiás szívbetegség, billentyűbetegség, hypertonia, gyulladásos, metabolikus, toxikus vagy más szisztémás betegségek következtében kialakuló szívizombetegségek. A cardiomyopathiák pontos osztályozása nem egyszerű feladat, ezért is folyamatosan változik, az ismeretek bővülésével fejlődik a beosztás. Az amerikai (AHA) osztályozás, melyet az európai (ESC) kritikával illet (3), figyelembe veszi a molekuláris, illetve celluláris mechanizmusokat is. A beosztás szerint a szekunder kórformák mellett megkülönböztetünk primer genetikai (ebbe beletartozik a bal kamrai non-compact cardiomyopathia és az ionszoptorna-rendellenességek is, pl. a rövid és hosszú QT, a Brugada-szindróma, és a katekolaminerg polimorf kamrai tachycardia), kevert és szerzett cardiomyopathiákat (1).

Az osztályozás nehézségei ellenére a betegek kezelésében meglehetősen egységes szemlélet uralkodik. Döntő fontosságú a betegek részletes kivizsgálása, a reverzibilis, kezelésre jól reagáló kórok teljes körű feltárása.

A leggyakoribb cardiomyopathia a **dilatatív cardiomyopathia** (DCM), amely egyik vagy mindkét kamra dilatációjával, jellegzetesen systolés diszfunkcióval jár, gyakran a klinikai tüneteket megelőzően. DCM-nek megfelelő klinikai kép alakulhat ki számos a szívizmot is érintő kórképben (specifikus, illetve szekunder), de az esetek mintegy felében az etiológiai tényező nem tisztázott. Ezen idiopathiás esetek egyre jelentősebb hányadában sikerül

genetikai (dystrophin, desmin, lamin, phospholamban gén mutáció) vagy familiáris (autoszomális domináns, recesszív, mitochondrialis vagy X-hez kötött) eredetet feltárni. További fontos tényezők lehetnek korábbi gyulladással szívizombetegségek (pl. myocarditis), melyek genetikai prediszpozíció és/vagy autoimmun patomechanizmus alapján vezethetnek DCM-hez. Keringő szívizomellenes antitestek, citokin, valamint szabadgyök-károsító hatások is gyakran kimutathatók. A peripartum, a Tako-Tsubo és a tachycardia indukálta cardiomyopathia is dilatatív formában jelentkezik. Az egyéb etiológiai tényezők közül gyakorisága okán meg kell említeni a toxikus ártalmakat, ezen belül is az alkohol szerepét. A betegség prognózisa, tekintettel a heterogén etiológiára meglehetősen változó. Súlyos szívelégtelenség esetén korábban az egy éves halálozás akár 50% is lehetett (CONSENSUS), napjainkban a modern patofiziológiai szemléleten alapuló gyógyszeres és eszközös kezelés jóvoltából mintegy 20-30%. A prognózist rontó tényezők közül kiemelendők a magasabb kor és funkcionális stádium (NYHA III/IV), az alacsony csúcs oxigénfogyasztás, a fokozott szimpatikus aktivitáció, az emelkedett BNP-szint, kamrai vezetési és rytmuszavarok, alacsony seNa-szint, S3 galopp és magas bal kamrai töltőnyomás. A klinikai tünetek változatosak, a szívelégtelenség jelei fokozatosan, vagy progresszíven alakulhatnak ki. A neminvazív és invazív kivizsgálás legfontosabb célja a szekunder kórformák feltárása és az etiológia alapján a kórkép célzott kezelése. A diagnosztikában és az utánkövetésben az echocardiographiának kiemelkedő szerepe van, de a szív MRI (ARVD, myocarditis, restriktív CMP) és CT (koszorúérbetegség) is egyre nagyobb fontosságú. Az invazív kivizsgálás során a koszorúérbetegség kizárása mindenképpen indokolt, az endomyocardialis biopsia szükségessége azonban meglehetősen vitatott (óriássejtes myocarditis, amyloidosis, sarcoidosis, haemochromatosis esetén indokolt), rutinszerű alkalmazása nem javasolható. Amennyiben specifikus etiológiai kezelés nem biztosítható, vagy nem kellően hatékony, a betegség progressziójának késleltetése, illetve a komplikációk megelőzése az elsődleges, a szívelégtelenség gyógyszeres és eszközös terápiás útmutatójában leírtaknak megfelelően, végső esetben a keringéstámogató eszközöket és a szív-transzplantációt is ideértve (4).

A **restriktív cardiomyopathiák** (RCM) különösen a fejlett országokban ritkán fordulnak elő. A kórkép patofiziológiai szempontból merev, megvastagodott kamrafalakkal, a diastolés telődés nehezítettségével jellemez-

hető. A betegség progressziója során a systolés funkció is károsodik. Igen fontos a körkép elkülönítése a hasonló klinikai tüneteket mutató konstriktív pericarditistól. Az idiopathiás formák mellett az esetek mintegy felében specifikus klinikai betegségek társulnak RCM-mel. Megkülönböztetünk myocardialis és endomyocardialis kórformákat. A myocardialis típusú RCM lehet noninfiltratív, infiltratív vagy tárolási betegséghez kapcsolódó. Klinikai szempontból az idiopathiás formák mellett az amyloidosis, a sarcoidosis, a tárolási betegségek (pl. haemochromatosis, Fabry-kór), az endomyocardialis fibrosis, és a carcionoid emelhető ki. Fontos megemlíteni, hogy a diabetes, az irradiáció és egyes gyógyszerek is okozhatnak RCM-et. A prognózis és a klinikai tünetek az etiológiától függenek. Terhelési intolerancia, gyengeség, fulladás, szívelégtelenség jelei csaknem mindig jelen vannak, a hypotensiv hajlam és a pitvarfibrillatio gyakori. A diagnosztikában nagy szerepe van az echocardiographiának (jellegzetes 2D és Doppler minta), az EKG ritmuszavarok mellett low voltage-ot mutathat (jellegzetes amyloidosisban). A differenciáldiagnosztikában a fentiek mellett az endomyocardialis biopsiának, a szív CT-nek és MRI-nek is komoly szerepe lehet. Az RCM kezelése etiológiájától és lefolyásától függően változik. A szívelégtelenség gyógyszeres kezelése mellett a kemoterápiának, az autológ csontvelő-transzplantációnak és a sebészi megoldásoknak is szerepe lehet (4).

Az **arrhythmogen jobb kamrai cardiomyopathia** a jobbkamra kötő- és zsírszövetes átépülésével, következményes tágulatával járó genetikai háttérű (desmoplakin, plakoglobin, plakofillin-2 gén) szívizombetegség. Gyakran okoz malignus kamrai ritmuszavart, hirtelen szívhalált, és jobbszívfél elégtelenséghez is vezethet. Jellegzetes EKG, echokardiográfiás és szívizom-biopsiás eltérések mellett az MRI szerepe döntő a diagnosztikában. Béta-blokkoló és antiarrhythmias kezeléssel mellett pozitív elektrofiziológiai vizsgálat esetén az ICD implantáció kiemelkedő jelentőségű a hirtelen szívhalál kivédésében (4).

A **hypertrophiás cardiomyopathia** (HCM) a bal és/vagy jobb kamra, gyakran aszimmetrikus hypertrophiájával járó autoszomális domináns formában öröklődő szívbetegség. A HCM előfordulása 0,2–0,5% az átlagos felnőtt populációban. A betegséget a sarcomer kontraktilis fehérjéit kódoló gének mutációi okozzák. Számos genetikai eltérést ismerünk, melyek közül gyakoriságuk és prognosztikus jelentőségük miatt a béta-miozin nehézlánc, a miozin-kötő protein C és a troponin T gének mutációja emelhető ki. HCM-ben jellegzetes hisztopatológiai eltérések mutathatók ki, rövid, széles, bizarr elrendeződésű, abnormális intracelluláris kapcsolódású myocytákat észlelünk, kiterjedt fibrózis mellett. A betegség klinikai képe változatos, a tünetmentesen kiszűrt esetektől a progresszív szívelégtelenségen át a hirtelen szívhalálig. Gyakori a nem típusos mellkasi fájdalom, a nehézlégzés, a syncope ill.

praesyncope. Az éves mortalitás 1–2%, magas rizikójú, szelektált betegcsoportban azonban a 3–6%-ot is elérheti. Prognózis szempontjából kedvezőtlen tényező a súlyos kamrai rhythmuszavar (VT, VF), a pozitív családi anamnézis, malignus mutációk jelenléte (troponin T), súlyos hypertrophia (>3 cm), illetve a kóros terheléses vérnyomásválasz. A HCM klinikai diagnosztikájában az echokardiográfiának és egyre inkább a szív MRI-nek van kiemelkedő jelentősége (5). A legújabb vizsgálatok szerint az MRI-vel (late gadolinium enhancement) igazolt súlyos fibrosis a cardiovascularis halálozás önálló rizikófaktora (5-8-szoros rizikónövekedés) (6). A hypertrophia a bal kamra bármely szegmensét érintheti, lehet apicalis, a jobb kamrát involváló, de a legjellegzetesebb az aszimmetrikus septalis forma. Ez utóbbi a patofiziológiai alapja az esetek negyedében már nyugalomban is észlelhető kiáramlási obstrukciónak, az ezzel gyakran együtt járó kóros mitralis billentyű anterior mozgásnak (SAM) és a következményes mitralis regurgitációnak. Nyugalmi gradiens jelentősen fokozódik, illetve provokálható olyan élettani és gyógyszeres manőverekkel, melyek a bal kamrai végdiastolés térfogatot csökkentik vagy fokozzák a myocardium kontraktilitását. A kezelés célkitűzése a tünetek enyhítése, a szövödmények csökkentése és a hirtelen szívhalál kivédése. A gyógyszerek közül elsőként választandók a béta-blokkolók, de hatékony lehet a verapamil és a disopyramid is. A diuretikus kezelés kerüendő, a digoxin és a nitrát kontraindikált, különösen obstruktív formában. Számos hatékony nem gyógyszeres kezelési lehetőség is ismert, ezek közé tartozik az ICD beültetés, a kétüregű pacemaker terápia, a sebészi myectomy és az alkoholos septum ablatio (7).

A **myocarditis** a szív gyulladással megbetegedése, melyet lényegében bármely kórokozó (vírus, baktérium, rikettsia, parazita, protozoon) okozhat. A myocarditis jelentős hányadában önkorlátozó folyamatok eredményeképpen gyógyul, de az esetek mintegy harmadában súlyos, akár fatális kimenetelű is lehet (fulmináns forma). A vírus-myocarditisnek (Coxsackie, adeno, cytomegalo, parvo, EBV, HIV, herpes stb.) klinikai jelentőségét fokozza, hogy részben immunológiai mechanizmusok révén jelentős százalékban dilatatív cardiomyopathiába megy át. Az idiopathiás DCM-es esetek háttérében 10–40%-ban myocarditis áll. Klinikai megjelenés alapján lehet akut, fulmináns, óriássejtes, krónikus aktív. A diagnózis alapját a cardialis és az extracardialis tünetek, a laboratóriumi leletek és a szívizom-biopsia szövettani lelete képezi (PCR, Dallas-kritériumok), de legújabban a szív MRI (gadolinium-DTPA T1, illetve T2 súlyozott felvételek) szerepe is felértékelődött. Myocarditis esetén elsősorban a szupportív terápia, a szívelégtelenség adekvát kezelésének van szerepe, de egyes esetekben indokolt lehet az interferon, az immunglobulin, valamint az immunszuppresszív, immunmoduláns vagy immunadszorpciók kezelése (8).

Irodalom

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al: *Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation* 2006; 113:1807-1816.
2. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al: *Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. Circulation* 1996; 93:841-842.
3. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al: *Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J.* 2008; 29:270-276.
4. Hare JM: *The Dilated, Restrictive, and Infiltrative Cardiomyopathies. In: Braunwald E, eds. Heart Disease. 8th ed. Saunders-Elseviers, 2008; 1739-1762.*
5. Maron MS: *The current and emerging role of cardiovascular magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy. J Cardiovasc Trans Res,* 2009; 2:415-425.
6. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, Moon JC, Clark S, Wage R, et al: *Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol,* 2010; 56:867-874.
7. Maron BJ: *Hypertrophic Cardiomyopathy. In: Braunwald E, eds. Heart Disease. 8th ed. Saunders-Elseviers, 2008; 1763-1774.*
8. Liu PP, Schultheiss HP. *Myocarditis. In: Braunwald E, eds. Heart Disease. 8th ed. Saunders-Elseviers, 2008; 1775-1792.*

A krónikus szívelégtelenség gyógyszeres kezelése

Pharmacological therapy in chronic heart failure

Nyolczas Noémi

Honvédkórház – Állami Egészségügyi Központ, Kardiológiai Osztály

Kulcsszavak: systolés szívelégtelenség, diastolés szívelégtelenség, gyógyszeres kezelés

Keywords: systolic heart failure, diastolic heart failure, pharmacological therapy

A krónikus szívelégtelenség kezelési gyakorlatát jelenleg a 2008-ban publikált európai (ESC), a 2009-ben megjelent amerikai (AHA/ACC), valamint a minden évben megújításra kerülő haza irányelv határozza meg (1-3). Jelen áttekintés ezeknek az irányelveknek a legfontosabb megállapításait foglalja össze, kiegészítve a jelenleg még az irányelvekben nem szereplő legújabb vizsgálatok eredményeivel.

Gyógyszeres kezelési lehetőségek systolés szívelégtelenségben

▶ Neurohormonális antagonisták

ACE-gátlók és béta-receptor blokkolók. A krónikus szívelégtelenség kezelésének első vonalbeli szereit változatlanul az ACE-inhibitorok (ACEi) és a béta-receptor-blokkolók (BB). Az ACEi-k kedvező hatása szívelégtelenségben osztálytulajdonságnak tekinthető, ezért bármely ACEi alkalmazható. Ennek ellenére érdemes mégis a

nagy tanulmányokban alkalmazott szerekhez ragaszkodni, mert ezek esetében a kedvező mortalitási hatással rendelkező céldózisok megfelelően definiáltak. A BB-k közül, tekintettel arra, hogy szívelégtelenségben észlelt kedvező hatásuk biztosan nem érvényes valamennyi szerre, kizárólag a nagy tanulmányokban vizsgált bisoprolol, carvedilol, metoprolol succinat CR/XL és nebivolol alkalmazása javasolt (1., 2. táblázat).

Mind az ACEi-k, mind a BB-k vonatkozásában igyekezni kell a nagy mortalitási vizsgálatokban meghatározott céldózisokat, vagy a beteg által tolerált legmagasabb adagokat elérni. Törekedni kell minél hamarabb az optimális dózisú ACEi + BB kombináció alkalmazására. Amennyiben nem sikerül mindkét szer esetében a céldózsist elérni, a BB céldózsist kell preferálni.

Aldoszteonreceptor-antagonista kezelés. Az ACEi-k és BB-k mellett harmadik neurohormonális antagonistá szerként aldosteroneceptor-antagonistát (AldRA) kell alkalmazni. A spironolacton hatását vizsgáló RALES tanulmány (4) eredményei alapján NYHA III-IV stádiumú krónikus szívelégtelenségben, az eplerenont értékelő

1. táblázat

A krónikus systolés szívelégtelenségben javasolt ACE-inhibitorok kezdő és céldózisai

	KEZDŐ DÓZIS	FENNTARTÓ DÓZIS
Captopril	3x6,25 mg/nap	3x50-100 mg/nap
Enalapril	2x2,5 mg/nap	2x10-20 mg/nap
Lisinopril	2,5 mg/nap	20-35 mg/nap
Ramipril	2,5 mg/nap	10 mg/nap
Trandolapril	0,5 mg/nap	4 mg/nap

2. táblázat

A krónikus systolés szívelégtelenségben alkalmazható béta-blokkolók kezdő és céldózisai

	KEZDŐ DÓZIS	FENNTARTÓ DÓZIS
Bisoprolol	1,25 mg/nap	10 mg/nap
Metoprolol CR/XL	12,5–25 mg/nap	200 mg/nap
Carvedilol	3,125 mg/nap	50–100 mg/nap
Nebivolol	1,25 mg/nap	10 mg/nap

EPHESUS vizsgálat (5) eredményeinek megfelelően diabattessal, illetve szívelégtelenség tüneteivel járó systolés balkamra-diszfunkcióval szövődött akut myocardialis infarctust követően.

A 2011-ben publikált EMPHASIS tanulmány (6) NYHA II funkcionális stádiumú, 55 év feletti, hat hónapon belül hospitalizált, vagy emelkedett BNP, illetve NT-proBNP szintű, 30%, vagy 130 ms-nál szélesebb QRS-ű betegek esetében 35%-nál alacsonyabb bal kamrai ejekciós frakciójú betegek esetében igazolta az eplerenon szignifikáns összmortalitást csökkentő hatását.

Az EMPHASIS vizsgálat eredménye minden valószínűség szerint a következő irányelv módosításakor az aldosteronreceptor-antagonisták indikációjának bővítését fogja eredményezni. Azaz a jelenleg aktuális ajánlás nagy valószínűséggel kiterjesztést nyer majd NYHA II funkcionális stádiumú krónikus systolés szívelégtelenségben szenvedő betegekre is.

Angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB). ARB alkalmazható ACEi intolerancia esetén, ha az intolerancia oka túrhetetlen köhögés, vagy angiooedema. Amennyiben az intolerancia oka hypotonia, vagy vesefunkció romlás nem ésszerű az ACEi-t ARB-re váltani, hiszen az ARB-k hipotonizáló, illetve vesefunkció romlást okozó mellékhatása megegyezik az ACEi-k ilyen jellegű hatásával. Ezekben az esetekben ésszerű terápiás alternatíva a direkt vazodilatátor kombináció alkalmazása.

Az ARB-k másik indikációs területét az jelenti, amikor a beteg az optimális kezelés ellenére panaszos marad, de valami miatt AldRA kezelést nem kaphat. Az ACEi-k, az AldRA-k és az ARB-k együttes alkalmazása ugyanis olyan mértékben növeli a hyperkalemia és a vese funkció romlás veszélyét, hogy mai tudásunk szerint a három szer együttes alkalmazása nem javasolható.

A jelenleg érvényes irányelvek alapján a krónikus szívelégtelenségben alkalmazható ARB-k: a valsartan és a candesartan.

A 2009-ben megjelent HEAAL tanulmány (7) az alacsony (50 mg) és a magas (150 mg) dózisú losartan kezelés hatását hasonlította össze NYHA II-IV funkcionális osztályú, 40% alatti bal kamrai ejekciós frakciójú, ACE-inhibitor intoleráns betegekben. Az átlagosan 4,7 éves követési periódus végén a nagy dózisú losartan kezelés szignifikánsan ($p=0,027$) csökkentette az összhalálozás és szívelégtelenség miatti hospitalizáció előfordulását az alacsony dózisú képest.

A vizsgálatnak több fontos üzenete van:

1. Hasonlóan az ACE-inhibitorral végzett ATLAS vizsgálathoz, az ARB-k vonatkozásában a HEAAL tanulmány igazolta a nagyobb dózisok kedvezőbb morbiditási, illetve mortalitási hatását.
2. A HEAAL vizsgálatot megelőzően az alacsony dózisú (50 mg) losartannal végzett ELITE II (8), illetve OPTIMAAL vizsgálatokban (9) nem sikerült igazolni az ACEi-k, illetve a losartan egyenértékűségét, egyéb placebo-kontrollos vizsgálat pedig nem állt rendelkezésünkre, így mind a mai napig a losartan nem szerepel a szívelégtelenség kezelésében használható ARB-k között. A HEAAL vizsgálat eredménye azonban a candesartannal végzett CHARM-Added vizsgálathoz (10)

hasonló erősségű bizonyítékkal szolgál a losartan krónikus systolés szívelégtelenségben kifejtett kedvező mortalitási és morbiditási hatását illetően, melyet követően a losartan is „felsorakozhat” a szívelégtelenségben alkalmazható ARB-k közé.

► **Kombinált értágító kombináció (hydralazin + nitrát) kezelés**

Alkalmazásuk javasolt ACEi, illetve ARB intolerancia együttes fennállása esetén, elsősorban akkor, ha az intolerancia oka hypotonia, vagy vese funkció romlás, hiszen a direkt vazodilatátor kombináció az ACEi-nél és az ARB-nél kisebb fokú hypotoniát okoz, kevésbé rontja a vese funkciót és nem okoz hyperkalemiát.

Az optimális kezelés ellenére is tünetes betegeknél javasolt a kezelést hydralazin + nitrát kombinációval kiegészíteni. A direkt vazodilatátor kombináció, az ARB-vel ellentétben, AldRA-k mellett is alkalmazható. Az A-HeFT vizsgálatban (11) az előbbi értágító kombináció az optimális gyógyszeres kezeléshez hozzáadva robosztus (43%-os) mortalitáscsökkenést eredményezett. Kétségtelen, hogy a tanulmányt afroamerikai betegeken végezték, de feltételezhető (ha kisebb mértékben is) a hidralazin + nitrát kombináció pozitív hatása nem afroamerikai betegekben is.

► **Digitális kezelés**

A diuretikumok, ACEi-k vagy ARB-k, BB-k és AldRA-k mellett is tünetes betegek kezelését javasolt digitálissal kiegészíteni. Fontos azonban megjegyezni, hogy a digitálissal végzett vizsgálatok utólagos elemzései (12) azt igazolták, hogy 1,0 ng/ml fölötti digoxinszint mellett növekedett a mortalitás, mind a placebohoz, mind a 0,5-0,9 ng/ml digoxinszintű betegcsoport halálozásához képest. S a legutóbbi időkhig rutinszerűen alkalmazott digoxindózis mellett gyakran 1,0 ng/ml feletti a betegek szérumdigoxin-szintje. Mindez arra figyelmeztet bennünket, hogy a digoxin alkalmazása mellett a szérumdigoxin-szintet rendszeresen ellenőrizni kell, és alacsony digoxin kezdődózisokat (0,0625 mg, 0,125 mg) kell alkalmaznunk.

A BB kezelés ellenére is magas kamrafrekvenciával járó pitvarfibrilláció esetén a frekvenciacsökkentésben a digoxinnak fontos szerepe lehet, de a frekvencia csökkentéshez szükséges dózis növelheti a betegek halálozásának rizikóját. Ezért az alkalmazott dózist a szérumdigoxin szint és a szívfrekvencia együttes figyelembevételével kell meghatározni.

► **Diuretikum kezelés**

A szívelégtelenség legtöbbször folyadék retenciával jár együtt, melynek megszüntetésére diuretikumokat kell alkalmaznunk. Kerülni kell azonban a széleskörben megfigyelhető diuretikum- (elsősorban kacsdiuretikum) abúzust. Törekedni kell a folyadékretenció megszüntetéséhez szükséges legkisebb diuretikumdózis alkalmazására. Fontos, hogy szekvenciális nefronblokkát alkalmaz-

zunk, részben a diuretikum kezelés hatékonyságának növekedése, részben a distalis tubularis hypertrophia elkerülése céljából. A diuretikum kezelés során megfigyelhető mellékhatások kiküszöbölésében, illetve diuretikum rezisztencia esetén jelenthetnek a későbbiekben, illetve részben már napjainkban is terápiás alternatívát: a vazopresszin-antagonisták, a natriuretikus peptid analógok, illetve a venovenosus ultrafiltráció.

► Új terápiás alternatívák

A számos ígéretes terápiás lehetőség közül a direkt renininhibitor aliskirennel, valamint az I₁-csatorna-blokkoló ivabradinnal az elmúlt években befejezett vizsgálatok eredményeit foglaljuk össze.

A *direkt renininhibitor*, az aliskiren, a 2008-ban publikált, krónikus szívelégtelenségben végzett fázis II vizsgálatban (ALOFT tanulmány) (13) biztonságosan alkalmazhatónak bizonyult. Alkalmazása során nem károsodott a vesefunkció, nem alakult ki hyperkalemia, miközben jelentős mértékben csökkent a mitralis regurgitáció mértéke, a bal pitvari töltőnyomás valamint a BNP és az NT-proBNP szint.

2010-ben az ACC Kongresszuson bemutatott ASPIRE (Aliskiren Study in Post-myocardial Infarction patients to Reduce rEmodelling) vizsgálat (14) kissé lehűtötte az aliskirennel kapcsolatos reményeket, hiszen a systolés balkamra-diszfunkcióval szövődött akut myocardialis infarctuson átesett 820 beteg esetében a 36 hetes követési idő során a 300 mg aliskiren nem eredményezett szignifikáns bal kamrai végsystolés volumen csökkenést a placebohoz képest, ami a vizsgálat primer végpontja vonatkozásában csalódást okozó eredmény volt.

Az ASPIRE vizsgálat eredményével kapcsolatban fontos azonban megjegyezni, hogy a szignifikáns össz-mortalitás-csökkenést okozó, s a krónikus systolés szívelégtelenség kezelésének alappilléret jelentő ACE inhibitorok is a rendelkezésünkre álló adatok többsége alapján „csak” megállítják a bal kamrai remodelizáció progresszióját és nem okoznak reverz remodelizációt. Tehát az ASPIRE vizsgálat eredménye még koránt sem jelenti azt, hogy az aliskirent el kellene felejtünk a krónikus szívelégtelenség, illetve systolés bal kamra diszfunkcióval szövődött myocardialis infarctuson átesett betegek kezelésével kapcsolatban.

Azt, hogy végül is hol lesz, illetve lesz-e helye az aliskirennel, illetve a direkt renininhibitoroknak a szívelégtelenség kezelésében, azt a jelenleg krónikus szívelégtelenségben folyó ATMOSPHERE (15), és az akut szívelégtelen betegek vizsgáló ASTRONAUT vizsgálatok (16) fogják megválaszolni.

Az I₁-receptor antagonistá, ivabradin hatását korábban a 2008-ban publikált BEAUTIFUL vizsgálat (17) értékelte. 10917 bal kamra systolés diszfunkciós, 60/min, vagy afeletti szívfrekvenciájú, coronaria beteg esetében a vizsgálat nem bizonyult pozitívnak a primer végpont (cardiovascularis halálozás, myocardialis infarctus, valamint új, illetve romló szívelégtelenség miatti hospitalizáció) és egyetlen szekunder végpont vonatkozásában sem. Kedvező hatás csak a 70/min, vagy afeletti szívfrekvenciájú betegcsoportban volt észlehető a coronaria végpontokat (myocardialis infarctus, illetve instabil angina miatti hospitalizáció, coronaria revaszkularizáció) illetően.

A SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial) vizsgálat (18) ischaemiás, illetve nem ischaemiás etiológiájú, 70/min, vagy afeletti szívfrekvenciájú, 35%, vagy az alatti bal kamrai ejekciós frakciójú, szívelégtelen betegekben értékelte az ivabradin hatását. Az átlagosan 22,9 hónapos követési idő során a randomizált, kettős vak, placebo kontrollált vizsgálatban az ivabradin az elsődleges végpont (cardiovascularis halálozás + szívelégtelenség miatti hospitalizáció) szignifikáns csökkenését (HR: 0,82; p<0,0001) eredményezte. Ez a pozitív eredmény döntően a szívelégtelenség miatti hospitalizáció csökkenéséből (HR: 0,74; p=0,014) adódott, a cardiovascularis mortalitásban (HR: 0,91; p=0,128) nem volt különbség a két csoport között. A pozitív trend ellenére nem észleltek szignifikáns csökkenést az össz-mortalitásban (HR: 0,910; p=0,092) sem.

Az ivabradin bizonyítottan kedvező morbiditási hatása miatt feltételezhetően helyet kap majd a későbbiekben a krónikus systolés szívelégtelenség kezelésében. Nagyon fontos azonban, s ez a tanulmány besorolási kritériumaiban is megjelenik, hogy az ivabradin alkalmazása olyan betegek esetében indokolt, akiknél a szívfrekvencia az optimális béta-blokkoló kezelés ellenére magas marad.

Gyógyszeres kezelési lehetőségek diastolés szívelégtelenségben

A diastolés szívelégtelenség kezelése bizonyítékokkal lényegesen kevésbé alátámasztott, mint a systolés szívelégtelenség kezelése. Ennek részben az az oka, hogy a diastolés szívelégtelenség diagnosztikus kritériumai mind a mai napig nem definiáltak megfelelően. Mai ismereteink szerint az alapbetegség (pl. ischaemiás szívbetegség, hypertonia) evidenciákon alapuló optimális kezelése mellett, a frekvencia normalizálására, a kisvérköri nyomás csökkentésére, szükség esetén a folyadék retenció megszüntetésére kell törekedni.

Irodalom

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-2442.
2. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman M, Francis GS, et al. 2009 Focused Update Incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *JACC* published online Mar 26, 2009; doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.013

3. Czurián I, Dékány M, Édes I, Lengyel M, Mohácsi A, Nyolczas N, Préda I. A krónikus szívelégtelenség diagnózisa és kezelése. Irányelvek kézikönyv 2009, Medition Kiadó, 133-170.
4. Pitt et al: The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
5. Pitt et al: Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2003 (348):1309-1321.
6. Zannad F, McMurray JJV, Krum H et al., for the EMPHASIS HF Study Group. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Eng J Med* 2011; 364(1): 11-21.
7. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 374:1840-48.
8. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7.
9. Dickstein K, Kjekshus J, for the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 752-60.
10. McMurray JJ, Östergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-71.
11. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al: Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049-2057
12. Ali Ahmed, et al: Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J*, 2006;27:178-186.
13. McMurray JJV, Pitt B, Latini R et al., for the Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT) Investigators. Effects of the Oral Direct Renin Inhibitor Aliskiren in Patients With Symptomatic Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 17-24.
14. Solomon SD, Shin SH, Shah A, et al: Aliskiren Study in Post-MI Patients to Reduce Remodeling (ASPIRE) Investigators. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren on left ventricular remodelling following myocardial infarction with systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2011; 32: 1227-34.
15. Krum H, Massie B, Abraham WT, et al, on behalf of the ATMOSPHERE Investigators. Direct renin inhibition in addition to or as an alternative to angiotensin converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale and design of the Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart failuRE (ATMOSPHERE) study. *Eur J Heart F* 2011; 13: 107-114.
16. Gheorghide M, Albaghdadi M, Zannad F, et al, on behalf of the ASTRONAUT investigators and study coordinators. Rationale and design of the multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes (ASTRONAUT). *Eur J Heart F* 2011; 13: 100-106.
17. Fox K, Ford I, Steg PG, et al, on behalf of the BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807-816.
18. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al, on behalf of the SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376(9744): 875-85.

Akut jobb szívfél elégtelenség és pulmonalis embolia

Acute right heart failure and pulmonary embolism

Forster Tamás

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ

Kulcsszavak: tüdőembolia, komputer tomográfia, trombolízis, antikoagulálás

Keywords: pulmonary embolism, computer tomography, thrombolysis, anticoagulation

ÖSSZEFOGLALÁS Az akut tüdőembolia egy életet veszélyeztető cardiovascularis sürgősségi állapot. Leggyakrabban mélyvénás thrombosis talaján alakul ki, számos betegfüggő és állapotfüggő predisponáló tényezője ismert. Klinikai tünetei általában aszpecifikusak, dyspnoe, tachypnoe és mellkasi fájdalom jellemző. A diagnózis felállításához D-dimer, kompressziós ultrahang és CT venográfia vizsgálat szükséges, esetenként perfúziós-ventillációs tüdőszcintigráfiával, pulmonalis angiográfiával kiegészíthető. A rizikóbecslésben az echokardiográfia is fontos szerepet játszik. A diagnózis felállítása után haladéktalanul antikoagulálni kell a beteget, nagy kockázatú betegben (shock és hypotonia kíséretében) trombolízis választandó. A rekurrens tüdőembolia megelőzésére tartós antikoaguláns kezelés indokolt.

SUMMARY Acute pulmonary embolism is a life-threatening cardiovascular emergency. The typical underlying cause is deep vein thrombosis, numerous patient-related and setting-related predisposing factors are known. Clinical symptoms are usually aspecific, dyspnoea, tachypnoea and chest pain can occur. D-dimer, compression ultrasonography and CT venography are used to establish diagnosis, occasionally perfusion-ventilation scintigraphy or pulmonary angiography are performed. Echocardiography plays an important role in risk stratification. Immediate anticoagulation needed in pulmonary embolism, in high-risk cases (accompanied by shock and hypotension) thrombolysis is advised. To prevent recurrent embolization long-term anticoagulation is preferable.

Az akut tüdőembolia súlyos, sokszor életet veszélyeztető betegség, ezért időbeni diagnózisa és megfelelő terápiaja életmentő lehet. A tüdő artériás keringésének occlusiója akut, életveszélyes, de potenciálisan reverzibilis jobbszívfél-elégtelenséget okozhat. A tüdőemboliák jelentős százaléka nem kerül felismerésre időben, esetleg csak a sectio során már. Ez a tény még inkább felhívja a figyelmet a gyanújelek és a klinikai tünetek alapos megfigyelésére. A tüdőembolia hátterében az esetek jelentős részében mélyvénás trombózis húzódik meg. A hajlamosító tényezőket két csoportba sorolhatjuk, egyik a betegtől (pl. szívelégtelenség, malignitás, thrombophilia) a másik az állapottól (csonttörés, nagy ízületi műtét, trauma, immobilitás) függ. A betegfüggő tényezők folyamatosan fennállnak, míg az állapotfüggő hajlamosító tényezők általában átmenetiek. A tüdőembolia patomechanizmusában a jobb szívfél terhelése, elégtelensége, valamint légzési elégtelenség is szerepet játszik.

A tüdőembolia felosztása régebben a „masszív”, „szubmasszív” és „nem masszív” kategóriákat alkalmazta. Újabban a halálozás veszélye alapján a „nagy kockázatú”, illetve a „nem nagy kockázatú” (kis és közepes) beosztást használják. A klinikai tünetek általában aszpecifikusak, dyspnoe, tachypnoe, mellkasi fájdalom gyakori, ritkábban tachycardia, köhögés, esetleg vérköpés fordulhat elő. A tüdőembolia klinikai valószínűségét a predisponáló tényezők, a tünetek és a klinikai jelek alapján többféle score-rendszerrel is becsülhetjük. A klinikai gyanú felmerülése esetén a D-dimer meghatározás az első választandó módszer. Negatív D-dimer érték (magas negatív prediktív értéke miatt) nagy biztonsággal kizárja tüdőembolia lehetőségét. Ha a D-dimer nem negatív, akkor további diagnosztikai módszereket kell alkalmaznunk. A mélyvénás thrombosis igazolására a kompressziós ultrahangvizsgálat vagy a CT-venográfia a következő választási lehetőség. A régebbi időben gyakran használt diagnosztikai módszer, a ventilációs-perfúziós szcintigráfia, gyakorlati értéke jelentősen csökkent. A hazai viszonyokat tekintve a módszer drága, ezért nem elsősorban szakmai, inkább financiai okokból indokolt a mellőzése. A CT-vizsgálat, elsősorban nagy kockázatú tüdőembolia lehetősége esetén alkalmas a diagnózis megerősítésére. Új, korszerű CT-készülékekkel lehetőség van a sürgősségi osztályra érkező súlyos állapotú beteg esetében az ún. „triple rule-out” technikát alkalmazni, mellyel a három életveszélyes cardiovascularis sürgősségi kórkepet (tüdőembolia, aortadissectio, myocardialis infarctus) egyetlen vizsgálattal elkülöníthetjük. Tüdőembolia esetén a „biztos” diagnózis eszköze a pulmonalis angiográfia használata általában nem indokolt, csak olyan esetekben, ha a neminvaszív vizsgálatok eredménye nem egyértelmű. Az ágy mellett véggezhető echokardiográfia súlyos állapotú beteg esetében a jobb kamra diszfunkció és pulmonalis nyomásemelkedés meglétével vagy hiányával segít eldönteni, vajon az állapot összefüggésben áll-e tüdőemboliával vagy sem. Fenti eltérések a „nem nagy kockázatú” betegek rizikó besorolásában is szerepet játszanak. Rossz prognosztikus jel tüdőembolia mellett kialakuló hypotonia és shock. A prognózis megítélésében az echokardiográfia, a CT-vizsgálat és a laboreredmények (BNP, troponinok) is szerepet játszanak. Egy új lehetőség a szív-eredetű zsírsav-kötő proteinről (heart type fatty acid binding protein – H-FABP), mely a korai myocardiumkárosodás indikátora, még rutinszerűen nem elérhető.

Mélyvénás thrombosis vagy tüdőembolia esetén azonnali antikoaguláció indokolt. Az első 5 napban használhatunk nem frakcionált heparint, alacsony molekulatömegű heparint (LMWH) vagy fondaparinuxot. A két utóbbi előnye, hogy nem igényel laborkontrollt alkalmazásuk. A warfarin már hazánkban is használatos, ennek ellenére még mindig az acenocumarol (Syncumar) a gyakrabban alkalmazott orális alvadásgátló szer. A monitorozás mindkét szer esetében azonos, az INR értékét 2,0–3,0 között kell tartani. A tüdőembolia kezelésében a légzés és keringéstámogatás mellett, elsősorban nagy kockázatú beteg esetében a trombolízis választható. Rövid idő alatt adott nagy dózisú sztreptokináz vagy urokináz hasonlóan jó eredményt ad, mint a rekombináns szöveti plazminogén-aktivátorok. Alacsony kockázatnál azonban nem javasolt a trombolízis, mert a vérzéses kockázat átlépi a várható nyereség mértékét. A pulmonalis embolectomia műtét relatíve ritka eljárás, akkor jön szóba, ha nagy kockázatú betegben a trombolízis kontraindikált vagy sikertelen volt. A műtéti

beavatkozás alternatívája lehet a katéteres embolectomia vagy fragmentáció.

A tüdőembóliával kapcsolatos halálozás fontos tényezője a rekurrens embolizáció, ennek megelőzése érdekében tartós antikoaguláció és profilaxis szükséges. Tranzitens (reverzibilis) kockázati faktor esetén 3 hónapos antikoagulálás javasolt. Provokáló tényezők nélkül kialakuló tüdőembolia esetén legalább 3 hónapos véralvadásgátlást kell alkalmazni. Amennyiben ismétlődő embolizációról van szó, akkor az antikoaguláns kezelést élethosszig kell folytatni, de időnként azért szükséges a trombózis/vérzés kockázatának újraértékelése. Tüdőembolia és daganatos betegség együttes fennállása esetén 3-6 hónapig LMWH adása jön szóba, melyet per os K-vitamin-antagonistával indokolt folytatni tartósan vagy a tumor gyógyulásáig.

A tüdőembolia korai felismerése alapvető, mert a hatékonyabb diagnózis elemei rendelkezésre állnak és korszerű kezelése számos beteg életét mentheti meg.

Irodalom

1. *Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J, 2008; 29: 2276-2315.*
2. *Az akut tüdőembolia diagnosztizálásának és kezelésének irányelvei (ESC Guideline), Cardiologia Hungarica, 2010; május, Supplement H.*

Szívtranszplantáció indikációi az Eurotransplant rendszerben

Indications of heart transplantation

Karlócai Kristóf

Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika

Kulcsszavak: végstádiumú szívelégtelenség, szívtranszplantáció, keringés támogató eszköz
Keywords: end-stage heart failure, heart transplantation, ventricular assist device

ÖSSZEFOGLALÁS A szívtranszplantáció végstádiumú szívelégtelenségben igen hatékony gyógyító eljárás. Az eredményességhez megfelelő betegkiválasztás szükséges. Optimális kezelés mellett is rossz prognózis és kontraindikáció hiánya esetén a betegek várólistára kerülnek. A várólistán belül sürgősség szerint tartjuk nyilván a betegeket. A közelgő Eurotransplant együttműködés indokoltá teszi, hogy ennek a szervezetnek a sürgősségi gyakorlatát és eredményeit a szerző részletesen ismertesse. A betegeknek legalább a fele a legsúlyosabb állapotban, kiemelten sürgős jelzéssel kerül transzplantációra igen rövid, 2-3 hetes várakozási idő után. Ez a gyakorlat a legtöbb esetben elkerülhetővé teszi a sok szövődémmel járó mechanikus keringéstámogató eszközök alkalmazását.

SUMMARY Heart transplantation has become an extremely effective therapeutical modality in the last decades. Adequate patient selection is a prerequisite to the efficacy. Bad prognosis in spite of optimal treatment and no contra-indication points to putting the patients to the transplantation waiting list. Patients are registered according their urgencies. Considering the approaching cooperation between Hungary and the Eurotransplant it seems to be reasonable to deal with their urgency practice and results. More than half of the patients are transplanted with high urgency marking during a satisfactory short time. This practice makes possible to avoid the huge number of serious complications resulting from implantation of mechanical assist devices.

Bevezetés

A szívtranszplantáció indikációi jól kidolgozottak, sokéves gyakorlat alapján alakultak ki, az alapelveket széles körben alkalmazzák. Ugyanakkor az indikációk nagy átalakulásban is vannak. Az átalakulás oka a keringéstámogató vagy keringésfenntartó eszközök egyre szélesebb elterjedése. A hagyományos transzplantációs elveket a jelen munkában csak röviden érintjük, hivatkozunk a lap múltévi számára (1) és inkább az eszközökkel kapcsolatos indikáció változásokra térünk ki részletesebben. A kérdés annál is inkább aktuális, mert a közeljövőben várhatóan nagyobb transzplantációs közösséggel kerül Magyarország szervezett kapcsolatba. Az új viszonyok új ismereteket kívánnak.

Szívtranszplantáció indikációi

A szívtranszplantáció legfőbb indikációja az ischaemiás szívbetegség, a nem ischaemiás eredetű cardiomyopathia, a billentyűbetegségek és ritkán a congenitalis szívbetegség miatti szívelégtelenség rossz prognózissal. Ritkán a háttérben egyéb betegség, pl. intractabilis arrhythmia, incurabilis szívtumor is állhat. Ha a szívelégtelenség akut, pl. akut szívinfartusban, cardiogen shockban, befolyásolhatatlan anginák és életveszélyes ritmuszavarok mellett, ebben az akut szakban indokolt lehet a szívtranszplantáció. Ha transzplantációra nem került sor, de az akut szak elmúlt, megszűnik az indikáció. Ilyen esetben a krónikus kezelés beállítása utáni újabb kivizsgálással új indikáció állítható fel.

A prognózmeghatározás 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.

A funkcionális vizsgálatok közé tartozik a NYHA stádium meghatározás, a 6 perces járás teszt, az ergospirometria. Rossz prognózisa utal a NYHA IV-es funkcionális állapot, a 300 m alatti 6 perces járástávolság, a 12 ml/kg/min alatti maximális oxigénfogyasztás (VO_2max). Béta-blokkoló-intolerancia esetén a $VO_2max < 14$ ml/kg/min érték jelenti a várólistára helyezés indikációját (C). A HFSS (heart surgery survival score) pontrendszer szerint nagy kockázatú a 7,2-nél alacsonyabb értékű beteg. Béta-blokkoló-intolerancia nélkül a 12 és 14 ml/kg/min közötti VO_2max eredménynek a várólistára helyezésben fontos kiegészítő szerepe van (C), de önmagában nincs erős prognosztikus értéke. Jobbszívfél-katéterezés minden várólistára helyezés előtt szükséges (C). 50 Hgmm feletti pulmonalis artériás systolés nyomás és 15 Hgmm feletti transpulmonalis gradiens vagy 3 WU feletti pulmonalis vascularis rezisztencia esetén a vazodilatációs tesztet is kell végezni (C).

A szívtranszplantációs várólistára való felkerülés kritériuma:

- ▶ a szívtranszplantáció indikációja fennáll, és
- ▶ nincs a transzplantációt kontraindikáló állapot, és
- ▶ valamint a transzplantációt a beteg elfogadja.

A szívtranszplantációs várólistáról való levétel kritériuma:

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

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

A transzplantáció eredményessége és a hozzá vezető lépések

A végstádiumú szívelégtelenségben, amikor a gyógyszeres kezelési lehetőségek, a vazodilatátor szerek, ACE-gátlók, béta-blokkolók, ill. a reszinkronizációs kezelés alkalmazása már nem hatékony, a betegek életkilátása igen rossz. Ugyanakkor a Papworth kórház szívtranszplantációs eredményei 1 év után 90%-os, 3 év után 80%-os túlélést mutatnak, és az eredmények nagyon hasonlóak a világ többi transzplantációs központjában is. A transzplantáció ma már sikeres gyógyító beavatkozás, aminél a ráfordítás/eredmény arány nagyon kedvező.

Szívtranszplantáció után az első évben a halálozásért az akut graft rejekció és a súlyos fertőzések felelnek, míg az első év után a betegeket döntően az előtérbe kerülő okkluzív diffúz coronariabetegség miatti szívelégtelenségben és az immunszuppresszív kezelés következtében gyakoribb daganatos szövödményekben veszítjük el.

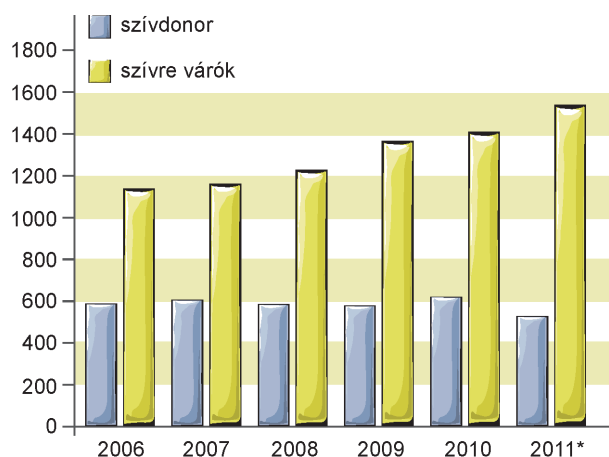
A szívtranszplantáció széles körű kiterjesztésének legfőbb akadálya a növekvő feszültség a hatalmas számú súlyos szívelégtelen beteg és a rendelkezésre álló donorok alacsony és nem növekvő száma között (1. ábra). Ha egy megfelelő graft rendelkezésre áll, el kell tudni dönteni, hogy ki kapja meg. Ehhez klinikai, neminavazív és invazív vizsgálati adatokra van szükség. A transzplantációtól azt várjuk, hogy a beteg normális vagy közel normális fizikai aktivitást legyen képes a műtét után kifejteni. Ha ez nem várható, pl. súlyos cerebrovaszkuláris, perifériás vascula-

ris betegség, súlyos légzőszervi károsodás vagy vesebetegség miatt, a transzplantációra a beteg nem alkalmas. Néhány ilyen betegnél mégis szóba jön a szervátültetés, ha kombinált szervcserét tudunk végezni, a szív mellett tüdő, vese, illetve máj bevonásával. Fontos, hogy a transzplantációra váró beteg kellően motivált legyen, és ismerje a rá váró immunszuppresszív kezelés és különösen az első évben gyakori biopsziák sajátosságait.

A betegek döntően két nagy csoportból kerülnek ki: kb. 53%-ban koszorúér-betegség, 44%-ban dilatatív cardiomyopathia terápiarezisztens szívelégtelensége áll a háttérben. A fennmaradó esetek restriktív cardiomyopathia, kezelhetetlen malignus arrhythmia, terápiarefrakter angina, esetleg szívtumor csoportba tartozhatnak. A recipiensek életkorát nem szabad túlságosan magasra szabni, mert a korrallal a szövödmény esélyei hatványozottan nőnek. Ugyanakkor a referált esetek egyre idősebbek. Az irányadó életkori határ 62 év. DCM-ben jó biológiai állapotban a listázással feljebb mehetünk, de ischaemiás szívbetegségben a szövödmény esélyei miatt ez nem célszerű. A listán a koszorúérbetegek stabilabbak, mint a DCM-ben szenvedők, ugyanakkor ez utóbbi csoportban gyakoribb a gyors és fatális rosszabbodás.

A kivizsgálás fontos eleme a kontraindikációk keresése. Ezek közül kiemelkedik a fixált pulmonális vasculáris rezisztencia emelkedés kizárása vagy igazolása. 5-6 Wood egység közötti értéke megfelel 15 Hgmm körüli transpulmonalis gradiensnek enyhén csökkent perctérfogat esetén. A perctérfogat mérés nehézségei miatt néhány központban önállóan a transpulmonalis gradienst használják. Az ennél magasabb fixált értékek kizárják a szívtranszplantációt, mert a reperfüzió idején gyors és fatális jobb kamra elégtelenséget eredményezhet. Ha az ilyen beteg kivételesen mégis transzplantációra kerülne, a szív mellett tüdőt is kell kapnia.

A szívelégtelenség gyors romlása, a vele járó stabilizálhatatlan keringés és az akut transzplantáció minimális esélye megteremtette az igényt, a technikai fejlődés pedig a lehetőséget a „műszív”, azaz a mechanikus keringés támogató eszközök (VAD, ventricular assiste device) kifejlesztéséhez, melyekkel áthidalható a súlyos keringési állapot és a megfelelő szerv felajánlása közötti időszak.



1. ábra

Eurotransplant donorok és szívre várók száma 2006 és 2011 között. A 2011-es adatok az év első hét hónapjának rész-eredményeiből extrapolált értékek.

Az Eurotranszplant sürgősségi rendszere

Az Eurotranszplant önálló, kormányoktól független szervezet, aminek 7 ország a teljes jogú tagja. Korántsem fedi le az egész kontinenst, sem a dél-európai, sem az észak-európai országok nem tagjai, és Franciaország, ill. Nagy Britannia is más formában szervezi a donorok elosztását. A szervezet magja Németország, amihez 2 volt „Jugoszláv” ország: Horvátország és Szlovénia, Ausztria, és a „benelux” országok: Belgium, Hollandia és Luxemburg tartoznak. Magyarország a 2012-es évtől várhatóan formálisan együttműködik a szervezettel, ami nem jelent teljes tagságot, de kiemelt sürgősségi esetekben kérhetünk szerveket és cserébe az itthon fel nem használt szerveket felajánlhatjuk. A hazai donorokkal – szemben a teljes jogú tagokkal – továbbra is mi magunk rendelkezünk, de a szervezet a szerződés életbe lépésével információt kap valamennyi magyarországi donorfelajánlásról és a szervek sorsáról. Ez a csatlakozás számunkra új távlatokat nyit, olyan betegeket lehet sikerrel transzplantálni, akiket másképp elveszítenénk. Az új lehetőségek megkívánják, hogy jobban belelássunk az Eurotranszplant munkájába, megismerjük a kritériumrendszerét. A sürgősségi kritériumok nagyon szigorúak és könnyen elveszítheti a beteg, ha az adatszolgáltatás hiányos, vagy késedelmes, ez pedig a transzplantációs esélyeit rosszul érinti. A sürgősségi besorolás szervesen kapcsolódik a műszív programhoz és az eredmények folyamatos értékelése ad választ arra a kérdésre, hogy kinek érdemes a művi keringésfenntartó eszközt beültetni.

A jelenlegi rendszer alapjait 2000-ben fektették le, majd 2005-ben jelentős módosítások történtek. A sürgősség két szintjét alkalmazzák: U és HU (urgent és high urgent).

Az U státus feltétele, hogy a beteg az alábbiak közül egyet teljesítsen:

1. folyamatos intravénás inotrop kezelés,
2. műszív kezelés szövődményei,
3. dokumentált és nem kezelhető visszatérő súlyos kamrai ritmuszavar,
4. végstádiumú transzplantációs vasculopathia,
- 5) tartós angina.

A végstádiumú szív allograft vasculopathia (CAV) indokolttá teszi a második transzplantációra való kivizsgálást. Ilyenkor a bal kamrai EF általában alacsony, gyakran inotrop kezelésre van szükség. Ugyanakkor a CAV-ot gyakran kiterjedt perifériás érbetegség kontraindikációt jelent.

HU státusba kerül az a beteg, aki az alábbi három közül bármelyiket teljesíti:

- ▶ a beteg az intenzív osztályon fekszik és teljesíti az 1. csoport valamennyi kritériumait,
- ▶ a beteg az intenzív osztályon fekszik és a 2. csoport kritériumai közül legalább egyet teljesít,
- ▶ a beteg az intenzív osztályon fekszik és a 3. csoport kritériumai közül legalább egyet teljesít.

1. csoport kritériumai:

- ▶ legalább 48 órája inotrop kezelést kap és a dobutamin adagja $>7,5 \mu\text{g/kg/min}$, vagy a Milrinon adagja $>0,5 \mu\text{g/kg/min}$ (vagy a megfelelő hasonló szereké),
- ▶ és a Swan-Ganz katéteres adatok (max. 5 nappal korábbiak) megfelelnek az alábbiaknak: $\text{SVO}_2 <55\%$ és $\text{CI} < 2,2 \text{ l/min/m}^2$ és $\text{PCW} >10 \text{ Hgmm}$,
- ▶ és kezdeti szervkárosodási jelek észlelhetők: $\text{Se-Na} <136$, vagy kezelés ellenére jelentős $\text{Se-kreatinin-szint}$ emelkedés, vagy transzamináz emelkedés, vagy tünetekkel járó, neurológus által véleményezett cerebrális perfúziós defektus.

2. csoport kritériumai:

VAD kezelés szövődményei:

- ▶ életveszélyes VAD szövődmény és keringési elégtelenség, amit csak az eszköz cseréjével lehet megszüntetni,
- ▶ vagy VAD infekció pozitív haemocultúrával (önmagában a tubus infekció nem elegendő),
- ▶ vagy ismételt, VAD kezelés miatti cerebrális események pozitív agyi CT-vel (agyai maradványtünetek ugyanakkor kontraindikációt képeznek).

3. csoport kritériumai:

- ▶ egy héten belüli akut graft-elégtelenség,
- ▶ vagy 45 kg alatti gyermek recipiens.

A HU státus kontraindikációját jelenti (az alábbiak közül bármelyik):

- ▶ MOF (multi-organ failure) – többszervi elégtelenség,
- ▶ sürgősségi állapot keringés összeomlás miatt megfelelő transzplantációs kivizsgálás nélkül (még ha friss szívműtét, nagy szívizominfarctus vagy fulmináns myocarditis okozza is),
- ▶ akut retranszplantációs igény (kivéve a primer graft elégtelenség miatti egy héten belüli retranszplantációt, ha VAD beültetésre nincs mód),
- ▶ VAD beültetés korai, 1-2 héten belüli szövődményei, ha a beteg nem stabilizálható,
- ▶ 65 év feletti recipiens.

A HU státus elérésének módja, hogy a kitöltött HU kérvényt, az orvosi összefoglalót és a releváns leleteket faxon az Eurotranszplant központba kell elküldeni. Három auditor anonimizált formában megkapja a beteg anyagát, és legalább 2-nek a HU státus megadásába bele kell egyeznie. Ha a beteg megkapta, az 7-28 napra jogosítja a HU listára, akkor az egészet előről kell kezdeni friss adatokkal és újabb kérvénnyel. Mindig a beteg pillanatnyi státusza dönt és nem az, hogy korábban mennyi ideig volt HU listán. A VAD kezelés önmagában nem jogosít HU státuszra, a súlyos beteg kezelőorvosa tehát döntési helyzetben van: VAD beültetés mellett dönt, és ezzel elvesz a sürgős transzplantációs esély, vagy további intenzív gyógyszeres kezelést alkalmaz a korai szervhez jutás reményében.

A donor szívek allokálásának sorrendje az alábbi: elsőnek a HU jelzésű szív-tüdő recipiens igényét kell kielé-

gíteni. Ezután következnek a normális lista szerinti szív-tüdő kérdés. Ezután lehet a felajánlott szívet HU listán lévő, csak szívre váró recipiensnek allokálni. Végül a normál lista alapján lehet beteget a szívtranszplantációra kiválasztani.

Tapasztalatok a HU lista használatával és a VAD beültetésével

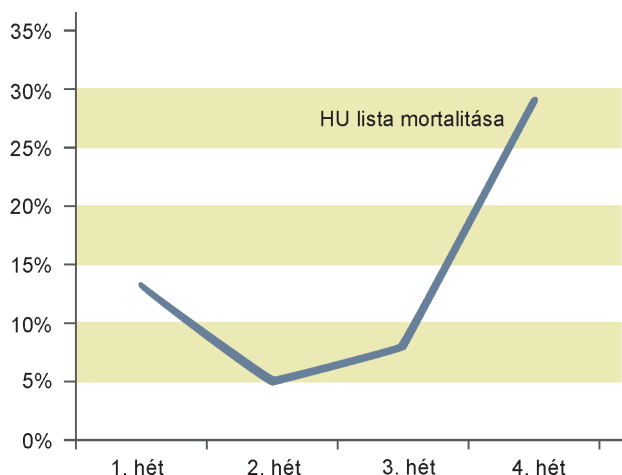
A jelenlegi Eurotransplant HU lista rendszer jelentőségét a súlyos betegek transzplantációs esélyeiben több munkacsoport is vizsgálta. Ezeket érdemes ahhoz áttekinteni, hogy sürgősségi hazai eseteinknél megalapozott döntéseket hozzunk, tisztában legyünk a várható eredményekkel és eséllyel léphessünk fel betegeink érdekében a magas prioritású szervkéréseknél.

Koch 2006-ban publikált vizsgálata alapján akut szívelégtelenségben a HU betegek a normál csoport 181 ± 369 nap várakozásával szemben 13 ± 18 nap alatt szervet kaptak (2)! 32 elektív és 32 HU listáról transzplantált beteg összehasonlításával a posztoperatív lefolyás csak kis mértékben különbözött. A respirátor kezelés hosszabb volt a HU betegeknél, de a posztoperatív intenzív osztályos tartózkodásban már nem volt különbség. A 30 napos túlélés a HU csoportban 88%, az elektív csoportban 94% volt, az 1 éves túlélés 85%-, illetve 93%-nak adódott, egyik különbség sem szignifikáns. Két beteget említenek a szerzők, akiknél az auditorok visszautasították a HU státus kérést, és mindkettő egy héten belül meghalt. A HU csoportba került betegek közül 7 halt meg transzplantáció előtt. A transzplantáltaknál VAD kezelés csak egy esetben történt. A vizsgált 4 év során összesen 3 betegen alkalmaztak VAD-ot, az egyik meghalt többszervi elégtelenségben, a másiknál ACBG műtét után kényszerültek VAD beültetésre, de 7 nap után a bal kamra helyrejött és a beteg gép és transzplantáció nélkül hazamehetett, míg a harmadik beteg fulmináns myocarditise miatt VAD beültetés történt, majd 13 nap után stroke és vérzéses szövődmények léptek fel és így került HU transzplantációra 3 napon belül. Később a neurológiai szövődmények komplett remissziót

mutattak és azóta jó graft-funkcióval él a beteg. Számunkra érdekes ez a heidelbergi tanulmány, mert a 4 év alatt (2000-2004) összesen elvégzett 64 szívtranszplantáció a hazai program nagyságrendjébe tartozik, de a betegek fele HU státusban volt, csak egy VAD kezelés történt és a transzplantáció gyors elvégzésével szinte nem volt a posztoperatív eredményben különbség az elektív betegekhez képest. A szerzők végkövetkeztetése az, hogy a jó HU rendszerrel sokkal jobb esélyeket kapnak a betegek, mind a VAD kezeléssel, ami túl sok szövődménnyel jár.

Ugyancsak a HU lista jellegzetességeit és mortalitását elemzi ugyanennek a heidelbergi munkacsoportnak másik szerzője egy 2008-ban közzétett cikkében (3). Két év alatt a HU lista várakozási ideje 5 nappal nőtt, 18 ± 17 napra, de ez még mindig igen rövid. 65 szívtranszplantációra 17 HU listás halálozás jutott. A HU várólista hetenkénti mortalitása J görbét mutat (2. ábra), az átlagos transzplantációs idő, a 18 nap elmúltával meredeken emelkedik. A szerzők vizsgálata szerint a mortalitásra prediktív a 132 µmol/l fölötti kreatinin- és a 10 fölötti CRP-szint. Hetente a HU lista 27,7%-a került transzplantációra, miközben a HU lista heti mortalitása 12,1%-nak adódott. A szerzők arra következtetnek, hogy mechanikus keringéstámogatás csak azoknak indokolt, akiknél a transzplantációig várható 1-2 hetes várakozás alatt is már valószínűleg visszafordíthatatlan kardiogén shock és többszervi károsodás lép fel. Itt is megfigyelhetjük a nagyszámú, igen súlyos beteg jelenlétét a transzplantációs programban.

A berlini munkacsoport tagjai 2001 és 2006 közötti betegeiket elemezték a VAD használat és a transzplantációs sürgősségi listázás szempontjából (4). A két fő csoportot a súlyos betegek korai VAD kezelése (N=159) illetve a VAD nélküli további intenzív gyógyszeres kezelés (N=168) jelentette. A VAD csoport hosszú utat tett meg, amíg transzplantációra került (264 nap), mert önmagában a beültetett VAD alapján nem jogosult HU sürgősséggel szervre, szemben a sürgősségi listán várókkal, akik átlagosan 27 nap alatt transzplantációhoz jutottak. A két csoport között a túlélésben szignifikáns különbség nem volt. Rosszabb túlélést csak azok mutattak (N=25), akik eredetileg sürgős transzplantációs listázásra kerültek további in-



2. ábra

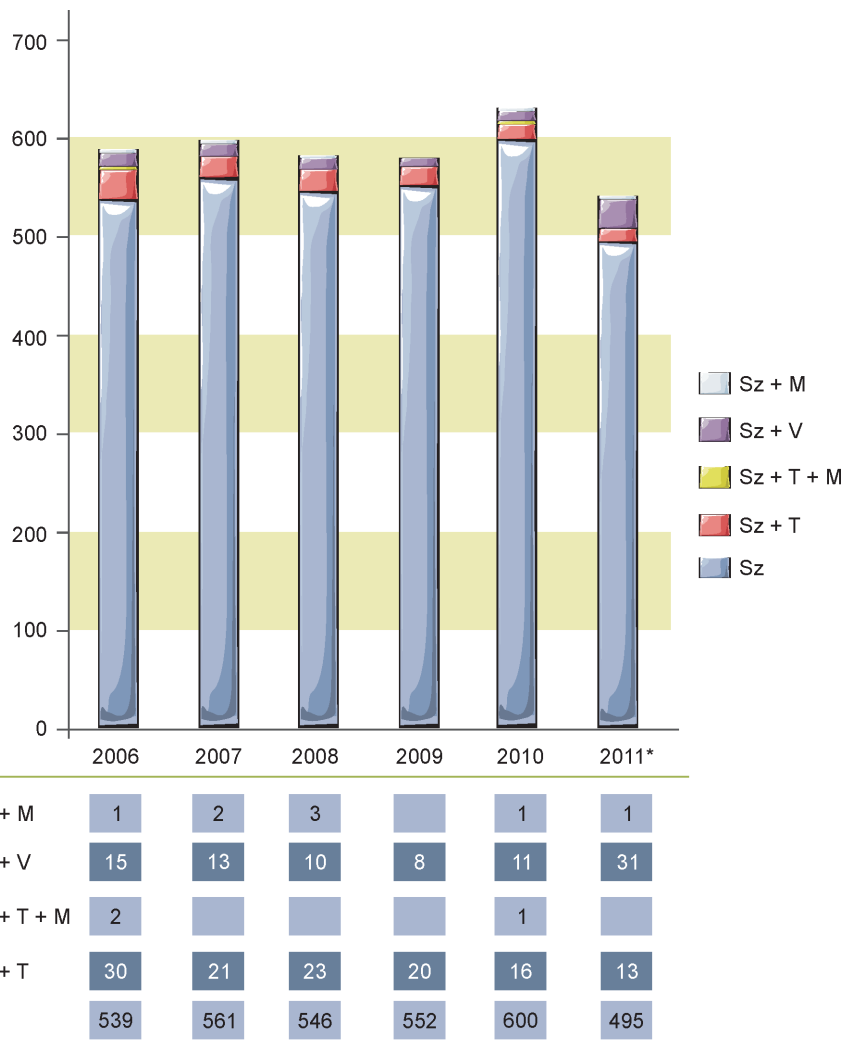
HU lista mortalitása a listára helyezést követő időszakban, hetenként

tenzív kezeléssel, de később mégis nem tudták a transzplantációt kivárni és VAD kezelést kaptak. A szerzők azt hangsúlyozzák, hogy ebben a rossz prognózisú betegcsoportban a sürgős szívtranszplantációhoz nem a VAD beültetésén, hanem a HU listázáson át vezet az út.

Valamennyi németországi beteg 19 év (1990-2009) során nyert adatainak vizsgálatáról az Eurotransplant munkatársai közölték cikket a múlt évben (5). A tanulmány azt mutatja, hogy a vizsgált időszak első 10 évében a várólista halálozása jóval magasabb volt (25,9%), mint a következő 9 évben (18,9%), ugyanakkor a listázás után az első éven belül szervhez jutni a mostani 9 éves időszakban csak ritkábban (40,2%) sikerül, mint a korábbi 10 éves periódusban (64,3%). Az egy éven belül szervet kapók aránya 84,6%-ról (1990) 37,8%-ra (2008) csökkent. A halálozás csökkenésében döntő a 2000-tól életbe lépett Eurotransplant sürgősségi rendszer, amihez a mechanikus keringéstámogatási eszközök terjedése és a javuló belgyo-

gyászati kezelések is hozzájárulnak. A transzplantációs esélyek csökkenését ugyanakkor a donorszerv iránti igények, a listázott betegek növekvő száma és a rendelkezésre álló graftok száma közötti táguló különbség okozza (1. ábra). A betegek egyre idősebbek, a 65 év felettiek száma 1990-ben 1,9% volt, ami 2008-ra 12,6%-ra nőtt, ugyanakkor a 3 évnél régebben várók száma ugyanezen időpontokban 0,4%-ról 25,9%-ra növekedett.

Az Eurotransplant HU rendszerének a németországi szívtranszplantációs eredményekre kifejtett hatását friss ez évi tanulmányban olvashatjuk (6). A 2000. évtől bevezetett változások jobb szervezethez, egységes országos betegregisztert igényeltek. A szervek az utóbbi 10 éves időszakban a donorkórházból a transzplantációs központig hosszabb utat tesznek meg, messzebből szállítják őket, mint korábban, ami a hideg ischaemiás idő növekedésével jár együtt. A távolabbi földrajzi területek bevonásával lehet némelyest kompenzálni a csökkenő donorkínálatot. Ez



3. ábra

Az Eurotransplant országokban elvégzett szívtranszplantációk és kombinált, szívet is érintő transzplantációk 2006 és 2011 között. A 2011-es adatok az év első hét hónapjának részeredményeiből extrapolált értékek. Sz = szív, M = máj, T = tüdő, V = vese

a rendszer azonban a transzplantációk számát nem tudta növelni. Nagy erőfeszítéssel lehetett elérni, hogy a transzplantációs eredmények ne romoljanak, ugyanakkor javítani a korábbi eredményeken nem sikerült. A HU státuszban listán lévők aránya egyre nőtt az elmúlt években, az elvégzett transzplantációk számában a HU betegek aránya 30%-ról (2001) 74%-ra (2008) emelkedett.

Az Eurotransplant transzplantációs adatainak elemzése

Az Eurotransplant országok együttes szívtranszplantációinak száma évente 540-600 közötti (3. ábra). Az elmúlt évben sikerült a 600-as számot elérni és ez örvendetes emelkedést mutat. Az idei év első hét hónapja alapján azonban az év végéig a teljes éves műtési szám várhatóan ismét csökkenést fog mutatni, talán még az 500-at sem éri el. Ez a csökkenés az ISHLT (international society of heart and lung transplantation) adataiban is az utóbbi években fellelhető. A háttérben a donorkínálat szűkössege, a donor szervek rosszabb minősége, a távolabbról történő szállítás szerepel. A szívtranszplantációkhoz hozzátartoznak a kombinált műtétekben felhasznált szívek is. A májjal való kombináció inkább kivételt, mint rendszeres gyakorlatot jelent, egy-két esetben fordul elő. A tüdővel kombinált transzplantáció csökkenő tendenciát mutat. Ennek oka, hogy a pulmonális hipertóniában a hatékony gyógyszeres kezelések miatt egyre kevesebb a transzplantáció és akkor is elegendő a tüdőt cserélni, a jobb szívfél anatómiai eltérései gyors reverzibilitást mutatnak, ezért a beteg saját szíve bennmaradhat. Másik ok a congenitalis szívbetegségben való transzplantáció ritkasága, mert ezek a betegek

olyan lassan progrediálnak, hogy nem rosszabb a konzervatív kezelés, a műtét nélküli túlélésük a transzplantáltakénál. Az ilyen betegeket ritkán fogadják el a várólistára. Épp fordítva, egyre növekvő számban történnek ugyanakkor szívvel kombinált veseátültetések. A keringési elégtelenség miatti átmeneti prerenalis károsodást igen nehéz a súlyos állapotban lévő beteg az irreverzibilis vesekárosodástól elkülöníteni. Az immunszuppresszív kezelés olyan jelentős posztoperatív veseterhelést jelent, ami gátolja a reverzibilitást. Sikeres szívtranszplantáció után a munkaképességet továbbra is súlyosan gátló rendszeres dialízisre juttatni a beteget, nem jelent nagy klinikai eredményt. Immunológiai szempontból is nagyon hátrányos, ha két szerv transzplantációja különböző időben és különböző donoroktól történik. Ezek a szempontok szerepet játszanak abban a döntésben, hogy a kombinált szív+vese transzplantációk valamennyi országban, köztünk hazánkban is előtérbe kerülnek.

Összefoglaló

A hazai szívtranszplantációban nagy jelentőségű lépés várható az Eurotransplant csatlakozással. A kiemelt sürgősségi betegek HU listázásához és listán tartásához nagyon komoly intenzív orvosi munka, tervezett időpontokban megismételt Swan Ganz katéterezés, ismételt állapotfelmérés szükséges. Reményünk az, hogy ez a fáradtságos és költséges munka 2-3 hetes várakozás után a mi betegek számára is sikeres transzplantációt fog minél nagyobb számban eredményezni. A szervek egyensúlyát a fel nem használt hazai szervek kiküldésével meg fogjuk tudni teremteni.

Irodalom

1. Karlócai K, Gálfy I, Szabolcs Z, Szívtranszplantáció, keringéstámogató eszközök: Betegkiválasztás, operatív tevékenység és utánkövetés. *Orvosképzés* 2010. 1
2. Koch A, Tochtermann U, Remppis A, et al. The Eurotransplant High-Urgency Heart Transplantation Program: an option for patients in acute heart failure? *Thorac Cardiovasc Surg.* 2006 Sep;54(6):414-7.
3. Kamiya H, Koch A, Sack FU, et al: Who needs 'bridge' to transplantation in the presence of the Eurotransplant high-urgency heart transplantation program? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008 Dec; 34(6):1129-33.
4. Komoda T, Hetzer R, Lehmkühl HB: Destiny of candidates for heart transplantation in the Eurotransplant heart allocation system. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008 Aug; 34(2):301-6
5. Smits JM, Rahmel A, Laufer G, Meiser B: Considerations for patients awaiting heart transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Feb;58 Suppl 2:S179-84
6. Haneya A, Haake N, Diez C, et al: Impact of the Eurotransplant high-urgency heart allocation system on the outcome of transplant candidates in Germany. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Mar; 59(2):93-7.

A szívtranszplantáció sebészi vonatkozásai

The surgical aspects of cardiac transplantation

Szabolcs Zoltán

Semmelweis Egyetem, Szívsebészeti Klinika

Kulcsszavak: szívsebészet, transzplantáció

Keywords: cardiac surgery, transplantation,

A szívátültetés (HTX) a cornea-, a vese- és a máj-transzplantációt követően a negyedik leggyakrabban végzett szervátültetés. Igen kedvező rövid és hosszú távú eredményei miatt a HTX az akut és krónikus szívelégtelenség végstádiumának elfogadottan leghatékonyabb terápiájává vált. A Nemzetközi Szív és Tüdő Transzplantációs Társaság (ISHLT) adatai szerint, 1982 és 2010 között megközelítően 100 000 szívátültetés történt a világban (1). A HTX aktivitás kívánt szintre emelésének egyetlen akadálya a krónikus donorhiány.

Történeti áttekintés

A szívátültetés első igazi mérföldköve volt, amikor 1967. december 3-án, Christian Barnard, a dél-afrikai Fokvárosban sikeresen ültette át, egy közlekedési balesetben elhalt 27 éves nő szívét, egy 53 éves férfi mellkasába. Betege ugyan csak 18 nappal élte túl a műtétet, mégis a rákövetkező egyetlen év alatt, világszerte több mint 100 HTX történt. Hatékony immunszuppresszió hiányában a szívátültetések eredményessége azonban messze elmaradt a várakozástól, így az eufória kiváltotta kezdeti transzplantációs aktivitás a hetvenes évek elejére megtört. Éppen ezért, a HTX második mérföldkövéként értékelhető, amikor 1976-ban felfedezték a cyclosporin immunszuppressziós hatását, és 1983-tól bevezették azt a klinikai gyakorlatba. A cyclosporin-A megjelenése új lendületet adott a szervtranszplantációnak és ezen belül a szívátültetésnek. Magyarországon Szabó Zoltán professzor végezte el az első sikeres szívátültetést a Semmelweis Egyetem, Ér- és Szívsebészeti Klinikáján 1992. január 3-án, és azóta 188 szívátültetést végeztek a klinika falai között.

Amikor szívátültetésről beszélünk, azon nem csak magát a beültetési aktust értjük. A HTX rövid és hosszú távú eredményessége szempontjából persze ennek is meghatározó szerepe van, de ugyan ilyen jelentőséggel bír a donációs és szerkivételi fázis, valamint a műtétet követő gyógyszeres kezelés, melynek legismertebb eleme az immunszuppressziós terápia.

Donáció

A HTX folyamata a donációval veszi kezdetét, melynek három fázisa van: 1: donorkiválasztás; 2: a donormedzsent; 3: a szerkivétel.

Donorkiválasztás – általános szempontok

Donáció céljára csak olyan agyhalott alkalmas, akinél a szív felhasználásnak nincsenek abszolút, esetleg relatív ellenjavallatai (1. táblázat).

1. táblázat

Abszolút donációs ellenjavallatok

1. Anamnézisében szív- és tüdőbetegség
2. Kamrai ritmus zavarok
3. Echokardiográfiás eltérések: balkamra-diszfunkció, jelentős hypertrophia, billentyűbetegségek, fejlődési rendellenességek
4. Súlyosabb mellkasi trauma, tartós újraélesztési kényszer
5. Tumoros elváltozás (kivéve agytumor)
6. Septicus állapot
7. Hepatitis- C, hepatitis-B, HIV-pozitivitás
8. Súlyos keringési elégtelenség (Dopamin-igény >10 µg/min, illetve Arterenol igény >0,1 µg/min)

A szerv felhasználásának relatív ellenjavallatát a halott életkora képezheti. 47 évnél idősebb halottból csak igen erős szervigény esetén (terminális keringési állapot felé sodródó, várólistás beteg) fogadunk el szívet.

Donorkiválasztás – a donor szív alkalmasságának megítélése

Alapvetés, hogy egyetlen alkalmatlan szerv se kerüljön felhasználásra, ugyanakkor egyetlen felhasználásra alkalmas szerv se menjen veszendőbe. Az anamnesztikus adatok, az EKG, a szívenzimek (troponin) és a hemodinamikai paraméterek értékelése mellett az echokardiográfia a donor szerv értékelésének, minősítésének leglényegesebb eleme. Minden potenciális donor szív esetében sort kell keríteni elvégzésére (2). A donor szív értékelésének lehetséges eszközeként először 1988-ban nevesítik a transthoracalis echokardiográfiát (3). Tapasztalati tény, hogy a donor szív korrekt megítélésének feltétele a speciális echokardiográfiás gyakorlat és a megfelelő transzplantációs szemlélet együttes jelenléte. A helyzet különlegességét az adja, hogy egy halott és respirátortott beteget kell olyan felelősséggel vizsgálni, hogy az értékelésünkkel egy másik ember, a recipiens életéről döntünk! A donor echo vizsgálat célja:

1. A donor szerv strukturális rendellenességeinek kizárása:

- a) bal kamra hypertrophia,
 - b) szerzett billentyű betegségek; congenitalis rendellenességek
2. A bal kamra működési zavarainak kizárása, jelenlétük esetén azok értékelése, lehetőséget teremtve azok esetleges kezelésére, megszüntetésére. Ez utóbbi felveti az echo vizsgálat, akár többszöri megismétlésének szükségességét is.

A respiráltatott beteg vizsgálata rendszerint nehezebb feladat, nagyobb gyakorlatot igényel. Amennyiben, a bal kamra funkciójának megítélése nem egyértelmű, úgy kötelező a transthoracalis echokardiográfia, de még a stresszecho elvégzése is szóba jöhet. Ezekben a delikát helyzetekben segítséget jelenthet az egyidejűleg elvégzett Shwan–Ganz-katéterezés (4).

▶ Donormenedzsmet

A sikeres HTX fontos feltétele a megfelelő állapotú szív. Amennyiben megállapították az agyhalált, biztosítani kell az optimális szöveti és szervperfúziót. Rendezni kell a donor folyadék- és elektrolit-háztartását. Fontos a normál testhőmérséklet fenntartása és a másodlagos infekció elleni védelem.

▶ Szervkivétel

A donor szív kivétele az esetek többségében multiorgan donatio keretében történik. A szervkivevő teameknek szoros együttműködésben kell ténykedniük. A szívsebész feladata akkor kezdődik, amikor az eltávolítandó hasi szervek (vesék, máj, hasnyálmirigy) kivételéhez szükséges sebészi preparációk és a szerv perfúziókat lehetővé tevő kanülálások már megtörténtek. A szívsebész, a tüdőt eltávolító mellkassebészrel együtt, egymásnak asszisztálva végzi a szív kivételre történő előkészületeket. A heparinizációt követően az aorta ascendens és mindkét véna cava lefogásával egy időben indítják el a hasi szervek, a tüdők protektív perfúzióját valamint a szívet megállító, és a myocardium védelmét szolgáló cardioplegiás oldatnak (2 liter Custodiol) a beadását. Az egyes szervek védelmére lokális jegelést is alkalmazunk. Míután a cardioplegiás oldat lefolyt, átvágjuk a két véna cavat, az aorta ascendens, az artéria pulmonalist. A bal pitvar dorsalis falának, a vena pulmonalisok beömlésével együtt történő visszahagyása mellett a szívet kiemeljük a mellkasból. Az eltávolított szívet egymásután három, hideg oldattal töltött, gondosan lezárt műanyag zacskóba helyezzzük, majd ezekkel együtt, jégkásába ágyazva hűtődobozba zárjuk. Ebben történik a szerv szállítása. A donor szív hideg ischaemiás ideje lehetőleg ne haladja meg a 4 órát! A szív eltávolítását végző sebésznek – inspekcióval és palpációval is – meg kell győződnie a szív donációra történő alkalmasságáról: ép szívbillentyűk, ép pitvari septum, meszes plaquoktól mentes, épnek tűnő koszorú erek.

A szív odaítélésének (allokációjának) szempontjai felnőtteknél

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

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

- ▶ **Vércsoport (AB0) azonosság**, figyelembe véve, hogy a 0 vércsoportú donor általános donorként, az AB vércsoportú recipiens általános fogadóként jön számításba. Az RH besorolásban a donor-recipiens között megnyilvánuló eltérésnek a donor szerv odaítélésében nincs jelentősége.
- ▶ **HLA-kompatibilitás**. A HLA-rendszer szerepének a szív transzplantáció sikerességére kifejtett befolyása még nem alátámasztott. Minden esetre egyre több adat szól amellett, hogy a HLA-matching csökkenti a rejekciós veszélyt és növelheti a graft túlélést. Saját gyakorlatunkban magasabb recipiens HLA-szint mellett ragaszkodunk a donor-recipiens HLA tipizáláshoz (matching).
- ▶ **A donor és a recipiens testsúly megfelelőség (size match)**. A donor-recipiens testsúly eltérése lehetőleg ne haladja meg a 10–15%-ot. Várhatóan hosszabb hideg ischaemiás idő, magasabb recipiens pulmonalis vascularis rezisztencia (PVR) (Wood $\geq 4-5 < 6$), több szervi – de még nem irreverzibilis – elégtelenségben lévő recipiens, női donor esetén a graft és a transzplantált beteg túlélését segíti, ha a donor testsúlya meghaladja a recipiensét.
- ▶ **A recipiens állapota**. A várólistán lévő betegeket, cardialis állapotuk alapján csoportosítjuk.
 - ▶ 1A csoport: azon betegeket soroljuk ebbe a csoportba, akik folyamatos hospitalizációt igényelnek és az alábbi feltételek közül eggyel vagy többel is rendelkeznek: Swan–Ganz-katéter, folyamatos inotrop igény, gépi lélegeztetés, mechanikus keringéstámogatás bal és/vagy jobb kamra támogatás (LVAD, BIVAD, RVAD), vagy IABP-támogatás és emellett objektív bizonyítékait mutatják az eszköz használatból eredeztethető szövődményeknek.
 - ▶ 1B csoport: azokat a betegeket soroljuk ebbe a csoportba, akik hospitalizációra szorulnak, de a folyamatos inotrop támogatás és/vagy az alkalmazott mechanikus keringéstámogatási igény ellenére is stabil cardialis állapotban vannak.
 - ▶ 2 csoport: mindazon betegek tartoznak ide, akik kívül esnek a fenti két csoport kritériumaiban. Ezek a betegek általában lakásukon tartózkodnak.

- ▶ **A várólistán eltöltött idő hossza.** A HTX várólistára történő felkerülés természetesen feltételként szerepel a potenciális szívatültetéshez. Tudni kell ugyanakkor, hogy a várólista nem jelent biztonságot az adott recipiens számára. Mindnyájan ismerjük azt a tényt, hogy a várólisták halálózása magas, messze meghaladja a szívatültetés kockázatát. Nincs garancia arra, hogy a várólistára X cardialis besorolással (pl. UNOS 2 csoport) felkerülő beteg nem kerül át, akár teljesen váratlanul, egy súlyosabb besorolási UNOS csoportba. Ezzel romlanak túlélési esélyei. Mindebből következik, hogy a várólistára kerülő beteg csak abban lehet érdekelt, hogy mielőbb megkapja új szívét.

A recipiens kiválasztást a fenti kritériumok figyelembe vételével az alábbiakban foglalhatjuk össze: a donor szervet az a beteg kapja meg, aki a vércsoport és testsúly azonosság mellett a legsúlyosabb cardialis állapotban van. Azonos cardialis besorolási betegek között pedig a várólistás idejük hossza dönt. Amennyiben a kiválasztott recipiens, bármilyen oknál fogva (pl. akut vírusos fertőzés miatt) nem alkalmas a szerv fogadására, úgy a fenti elvek figyelembe vételével második helyre sorolt beteg kerül helyzetbe.

A graft allokáció célja, hogy a szervet az a várólistás beteg kapja, aki a legsúlyosabb cardialis, ezáltal a legveszélyeztetettebb állapotban van. Tudni kell ugyanakkor azt, hogy ezen betegek (1A csoport) túlélési esélyei – még ideális donor szerv esetén is – lényegesen rosszabb, mint például a 2 csoport betegek esetében.

Az allokációs döntési folyamatot számos gyakorlati tényező befolyásolhatja, mint például a recipiens pulmonalis vascularis rezisztenciája (PVR), a donor neme, a beültetés becsült hideg ischaemiás idejének hossza.

Szervbeültetés sebésztechnikai vonatkozásai

A recipiens műtéti előkészítését, anesztéziáját, a műtét megkezdését, a mellkas megnyitását, a szükséges kanülalásokat, az extracorporalis perfúzió indítását és a szív eltávolítását lehetővé tevő összes preparációt úgy kell időzíteni, hogy a donor szerv megérkezésekor már csak a beteg szív eltávolítása maradjon hátra. A szív beültetésének két technikája ismert. A régebbi, ma már ritkábban alkalmazott Shumway–Lower-, más néven „biatrialis” módszer. Újabban az úgynevezett „bicavalis” technikát részesítjük előnyben. Ez utóbbinál öt varratsort kell elkészíteni: a bal pitvar, és a négy nagy ér vonatkozásában (cava inferior → cava superior → arteria pulmonalis → aorta ascendens). A módszer előnye, hogy gyorsabb és ritkábban okoz jobb pitvari funkciózavart. Technikai nehézséget okozhat, a recipiens és donor szív között nemritkán meglévő jelentős méretbeli diszkrepancia. Ilyenkor a pitvarok és az erek feszülés mentes egyesítésére magunk is számos plasztikai megoldást dolgoztunk ki. Alapvető sebészi követelmény, hogy a varratsoroknak jól és vérzésmentesen kell zárniuk.

Gondos légtelenítés, aorta felengedés, defibrilláció után, a reperfúzióra szánt idővel nem spórolva, szükség esetén chronotrop/inotrop támogatás, bradycardia esetén pitvar – kamrai pacemaker vezérlés mellett választjuk le a beteget az extracorporalis perfúzióról.

Immunszuppresszió (5)

A transzplantációt követően, az aortafelengedés pillanatától kezdődően, működésbe lép a recipiens szervezet természetes és szerzett immunreakciója, amelynek célja a szervezet számára idegen struktúra, jelen esetben a beültetett szív, megsemmisítése, eltávolítása. A természetes védekezésben elsősorban a fagocitáló sejtek és a komplementrendszer vesznek részt, amelyek azonnal rendelkezésre állnak és működésbe lépnek, amint a donor szív a recipiens vérkeringésébe bekapcsolódik. Keringő, nem specifikus ellenanyagok, citokinfelszabadulás és komplementaktiválás hatására gyulladásos reakció alakul ki, a fagocitáló sejtek helyszíni tömörülésével, és ezzel egyidejűleg a későbbi specifikus, szerzett immunválaszban résztvevő sejtek odavonzásával. A szerzett védekezési mechanizmusok kialakulása időigényes folyamat, amelynek során specifikus immunválasz alakul ki. Az antigént felismerő és az immunreakciót létrehozó sejtek a B- és T-lymphocyták. A B-lymphocyták felelősek a specifikus ellenanyag termelésén alapuló humorális reakcióért, a T-lymphocyták a sejtes immunválaszért. Az idegen fehérjék felismerésének és a védekezési reakció kialakulásának alapja a minden egyedre jellemző fő hisztokompatibilitási komplex (major histocompatibility complex – MHC), amely a 6-os kromoszómán található azon géneket tartalmazza, amelyek a fő hisztokompatibilitási antigéneket, az MHC molekulákat, vagy glikoproteineket kódolják. Emberben ezeket az antigéneket humán leukocita antigéneknek (HLA) nevezzük. A recipiens humán leukocita antigén (HLA) státusának ellenőrzése a kivizsgálás során történik. A rövid ischaemiás idő (kb. 4 óra) miatt szívatültetés esetén prospektív HLA meghatározást rutinszerűen nem végzünk.

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

A rejekció megelőzése (5)

Az alap immunosuppresszív terápia az esetek több, mint 50%-ában indukciós kezeléssel és fenntartó kezeléssel áll.

Az indukciós terápia a közvetlen perioperatív időszakban alkalmazott drasztikus immunosuppressziót jelenti, amely lehetővé teszi, hogy a fenntartó kezelést szolgáló gyógyszerek terápiás szintjének kialakulásáig a beteg védett legyen a rejekcióval szemben. Az indukciót nagy dózisú szteroid és poliklonális antilymphocita antitest (antilymphocita globulin-ATG) adásával valósítjuk meg. Az ATG komplement dependens cytolysis és apoptosissal vezet a T-sejtek eliminációjához. Egyes centrumok a policlonális nyúl vagy ló ATG helyett monoclonalis, anti-IL-2R (anti-CD25) antitestet, basiliximabot vagy daclizumabot adagolnak az indukciós terápia részeként.

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

A CNI képezi a tartós immunosuppresszió alapját. Ma már elsőként választandó szerként tacrolimust adunk, a cyclosporin a második helyre szorult. A calcineurin inhibitorok bevezetése mérföldkő az immunosuppresszív terápiában, nekik köszönhetően a graft rejekciók száma lényegesen csökkent, a graft túlélés jelentősen nőtt. Jelentőségük abban áll, hogy, bár erős immunosuppresszánsok, szelektíven hatnak a lymphocytákra úgy, hogy közben nincs mielotoxikus hatásuk. Első vonalbeli antimetabolit a mycophenolat mofetil (MMF), második vonalbeli az azathioprin (AZA). A MMF a de novo purin szintézist gátolja, és ezáltal megakadályozza a T- és B-lymphocyták proliferációját. Tekintettel arra, hogy hosszú távon a szteroidok rendelkeznek a legtöbb mellékhatással, a szteroid spóroló majd elhagyó protokollok fontos előrelépést jelentenek.

A rejekció kezelése (5)

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

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

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

A humorális kilökődésben keringő specifikus antitestek okozzák a myocardium károsodását, elsősorban az

endothel károsítása révén. A terápiát az immunadszorpció, illetve a plazmaferezis jelenti, amelyet rituximabbal egészítünk ki. A humorális rejekció ritkább, de nehezebben befolyásolható, mint a celluláris, és gyakran csak akkor kerül a látóterünkbe, amikor már hemodinamikai labilitást okoz.

A krónikus rejekció az epicardialis és intramyocardialis coronariák endotheliumának károsodását okozza, az intima megvastagodásával és coronariastenosiszal vagy occlusióval. Ezért a krónikus rejekciót az allograft coronaria vasculopathiával (cardiac allograft vasculopathy – CAV) azonosnak tekintjük. A CAV kialakulásában mind T-, mind B-lymphocytához kötött immunmechanizmusok szerepet játszanak. Jellemző a nehezen befolyásolható progresszió, a multiplex myocardialis infarktusz kialakulása és a súlyos myocardialis diszfunkció. Sok esetben végül az egyedüli hatékony kezelés csak a retranszplantáció lehet. Az akut kilökődés diagnosztizálására számtalan noninvazív eljárás kidolgozásával próbálkoztak már, de ezidáig az egyedüli megbízható diagnosztikai módszer a szívizom biopszia, amelynek rutinszerű periodikus elvégzése a szívtranszplantációban egyelőre kötelező. A CAV diagnózisa a koronarográfián vagy a még érzékenyebb intravasculáris ultrahang (intravascular ultrasonography – IVUS) vizsgálaton alapszik.

Szövődmények

A korai szövődmények közül leggyakoribb a donor szív működési zavara (akut graft elégtelenség – 40%), melynek számos oka lehet: túl hosszú hideg ischaemiás idő; méretbeli diszkrépancia; elégtelen myocardiumprotekciónak; a donor szív fel nem ismert betegsége, károsodása; a recipiens magas pulmonalis vasculáris rezisztenciája (>4 Wood) stb. A szövődmények között, csökkenő gyakoriságban az infekció és a korai (akut) rejekció következik (1). A 30 napon túli, de egy éven belüli szövődmények között a különböző eredetű infekciók a leggyakoribbak. Ezeket követik – csökkenő gyakoriságban – a graft elégtelenségből, az akut rejekcióból, a coronaria megbetegedésből, a CMV-fertőzésből és a különböző rosszindulatú elváltozásokból kialakuló szövődmények.

Eredmények

Az ISHLT 1993 óta gyűjtött adatai szerint a szívátültetések eredményességét, elsősorban a korai (első éven belüli) eredményességet alapvetően befolyásolja az adott sebészeti munkacsoport transzplantációban megszerzett jártassága. Az évi 5–10–50 átültetést végző munkacsoportok közül a legjobb eredményeket az évi 50 beültetést végző osztály tudhatja magáénak. Érdekes viszont, hogy az a centrum, amelyik ennél is jóval több beavatkozást, hajt végre, ott már valamelyest romlanak az eredmények. Ennek nyilvánvaló oka az indikációs kritériumok fellazulása. Az eredményességet jelentősen befolyásolja a hideg ischaemiás idő hossza (3,5 óra). A donor (45 év), illetve a recipiens (60 év) előrehaladt életkora. A nőből férfiba tör-

tendő donáció szintén befolyással lehet a posztoperatív morbiditásra és mortalitásra (1).

Napjainkra az egy éves túlélés eléri a 90%-ot, míg a 3-5 éves túlélés 70, a 10-12 éves pedig 40%-os (6). A Semmelweis Egyetem Ér- és Szívsebészeti Klinikáján 1992-ben elvégzett első két transzplantált betege, lassan 20 év elteltével is teljes egészségnak örvend.

Ventricular Assist Device (VAD)

Jelenleg bal kamrai vagy biventricularis VAD implantációjára rutinszerűen olyan, transzplantációs várólistán lévő betegeknél kerülhet sor, akiknél keringés-összeomlás fenyegető jelei mutatkoznak vagy súlyos több szervi működészavar lép fel a keringési elégtelenség szövődményeként (5, 7). A HTX várólistára kerülő betegek 10–20%-ánál számolhatunk ilyen terminális állapot kialakulásával. A krónikus donor hiány miatt a várólistás betegek számára ez a veszély egyre fenyegetőbb. Sokak számára az egyetlen esélyt jelentheti, ha terminális állapotukban keringéstámogató eszköz beültetésére van lehetőség. A mechanikus keringéstámogatást biztosító eszközök (VAD) alkalmazásának egyik célja éppen a szívtranszplantáció elvégzéséig tartó kritikus időszak áthidalása lehet (bridge to transplantation). A kamrák működését mechanikusan támogató eszközök lehetnek intra- vagy extracorporealis elhelyezkedésűek és támogathatják az egyik (LVAD, RVAD) vagy mindkét kamra (BiVAD) működését. Az eszköz pneumatikusan vagy elektromosan működtetett pumpája pulzatilis vagy folyamatos áramlást biztosítva támogatja a keringést.

A sikeres VAD program megvalósításának négy legfontosabb sarokköve:

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

Kontraindikációk: általánosságban elmondhatjuk, hogy VAD alkalmazásának ellenjavallatát képezik mindazon betegségek, melyek a szívtünetés elvégzésének is ellenjavallatát jelentik, de van néhány olyan ellenjavallat is amelyik csak a VAD beültetéseknel jelenik meg:

- ▶ se-kreatinin >440 $\mu\text{mol/l}$,
- ▶ se-urea >17 mmol/l,
- ▶ total bilirubin >85 $\mu\text{mol/l}$,
- ▶ infekció jelenléte,
- ▶ ismert coagulopathia,
- ▶ cerebrovascularis betegség jelenléte,
- ▶ aortabillentyű-betegség.

A VAD beültetésre került betegek 50–80%-a kerül a későbbiekben transzplantációra. A VAD kezelés legnagyobb kockázatát a vérzéses, a thromboemboliás, illetve szeptikus szövődmények jelenthetik (8). Európában legelterjedtebben alkalmazott VAD rendszerek: a Berlin Heart, a Thoratec és a Medos. Magyarországon elsőként a Semmelweis Egyetem Ér- és Szívsebészeti Klinikáján ültettek be kétkamrás VAD rendszert (MEDOS Exacor) 2008. február 15-én.

Irodalom

1. *Annul report of heart transplantation. J Heart Lung Transplant* 2010; 29(10): 1083-1141
2. *The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients Task Force 1: Peri-operative Care of the Heart Transplant Recipient Aug. 4, 2010*
3. *Gilbert EM, Krueger SK, Murray JL, et al: Echocardiographic evaluation of potential cardiac transplant donors. J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95(6):1003-1007
4. *de Jonge N, Kirkerls JH, Klöpping C, et al: Guidelines for heart transplantation. Neth Heart J* 2008; 16(3):79-87
5. *Karlóczyai K, Gálfy I, Szabolcs Z. Szívtranszplantáció, keringéstámogató eszközök.: Betegkiválasztás, operatív tevékenység, és Utánkövetés. Orvosképzés* 2010; 85(1):75-87
6. *Survival analysis in heart transplantation: results from an analysis of 1270 cases in a single center. Yanto S Tjang, Geert JMD, van der Heiden et al. Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 33:856-861
7. *Dale G, Rehlund MD: Building a bridge to heart transplantation. N Engl J Med* 2004; 351:9.
8. *Deng MC, Edwards LB, Hertz MI, et al: Mechanical Circulatory Support Device Database of the ISHLT: second annual report-2004. J Heart Lung Transplant.* 2004; 23:796-803

Gyermekkori szívritmuszavarok és kezelésük

Pediatric dysrhythmias and their treatment

Mogyorósy Gábor

Debreceni Egyetem, Gyermekklinika

Kulcsszavak: gyermek, arrhythmia, gyermekgyógyászat

Key-words: child, arrhythmia, pediatrics

Bár felnőttkorban lényegesen gyakrabban fordulnak elő ritmuszavarok, mint gyermekkorban, a korai diagnosztika és megfelelő terápia itt is ugyanolyan kulcsfontosságú. A ritmuszavarok a gyermek sürgősségi osztályok forgalmának a 0,55%-át adják (1). A gyermekkardiológiai esetek 10%-át teszik ki a ritmuszavar miatt vizsgált csecsemők és gyerekek (2).

Bár az arrhythmia terminológiája megegyezik a felnőtt- és a gyermekgyógyászatban, a háttérben levő patológia jelentősen különbözik. Míg felnőttkorban az ischaemiás szívbetegségek jelentősége a döntő, addig az ingerképző és vezetőrendszer fejlődéséből adódó zavarok az újszülött-, csecsemő-, illetve serdülőkorban juthatnak jelentős szerephez. A ritmuszavarok diagnosztikájában az EKG-nak van alapvető szerepe. A gyermekkori EKG értékeléséhez szükséges normális paramétereket *Garson* szerint (3) az 1. táblázat tartalmazza.

Tachy-dysrhythmia

▶ Sinus-tachycardia

Fontos szem előtt tartani, hogy gyermekek a megfelelő perctérfogat fenntartása érdekében kevésbé képesek a pulzustérfogat növelésével kompenzálni, sokkal inkább a szívfrekvencia emelésével tartják fenn a megfelelő keringési állapotot. A láz és a dehidráció a két leggyakoribb ok, amely sinus-tachycardiát okoz, főleg kisebb gyermekekben. A kezelésnek a háttérben meghúzódó okra kell irányulnia.

▶ Supraventricularis tachycardia

A supraventricularis tachycardiák (SVT) diagnosztikus algoritmus a 1. ábrán látható. A leggyakoribb supraventricularis tachycardia gyermekkorban az AV

reentry tachycardia (AVRT) és az AV nodalis reentry tachycardia (AVNRT). Elektrofiziológiai tanulmány szerint a csecsemő-, gyermekkori SVT-k 73%-a AVRT, míg nodalis tachycardia csak az esetek 13%-ában diagnosztizálható. 2 éves életkor alatt nodalis tachycardia csak kivételes esetben fordul elő, ugyanakkor az aránya serdülőkorban eléri a 20–30%-ot (5). Az SVT többnyire strukturálisan ép szíven fordul elő, de 21–28%-ban veleszületett szívhibához társul (6, 7). A congenitalis vitiumokkal együtt is rendszerint AVRT fordul elő. A WPW szindrómás gyerekek 10–15%-ánál lehet Ebstein-anomaliát diagnosztizálni (8).

Az újszülött-, csecsemőkorban jelentkező SVT-k döntő többsége megszűnik 1 éves korra, bár egy részüknél a ritmuszavar visszatérése előfordul. Akiknél 5 éves életkoránál később jelentkeznek az első roham, ott a rohamok rendszeres visszatérése sokkal valószínűbb (10).

Az SVT-re jellemző a hirtelen kezdet és a hirtelen befejeződés. A szívfrekvencia 180–220/perc fölötti, és a roham alatt feltűnő állandóságot mutat. A permanens junctionalis reciprok tachycardiára (PJRT) jellemző a krónikus, folyamatos jelleg, mely könnyen balkamradiszfunkcióhoz vezet. Az EKG a legfontosabb eszköz a diagnózis felállításában (1. ábra). Ha a P-hullámok nem láthatók, és a további differenciálás nehéz, akkor iv. adonozin adása segíthet. Az adonozin hatására a roham megszűnik, vagy láthatóvá válnak a P-hullámok (pitvari ectopiás tachycardia) vagy az F-hullámok pitvari flutter esetén az AV-átvezetés átmeneti blokkolása révén.

A *supraventricularis tachycardia terápiaja*. Vagotoniás eljárások gyermekkorban is alkalmazhatók. Újszülött- és csecsemőkorban jéggel teli zacskót nyomhatunk az arcra 15–30 másodperce. Az esetek 30–60%-ában lehet hatásos az eljárás. A rectalis hőmérőzés is hatásos lehet. Nagyobb gyerekeknél a Valsalva-manőver alkalmazható,

1. táblázat

Normális EKG-értékek gyermekkorban (3)

ÉLETKOR	SZÍVFREKVENCIA ALVÁS KÖZBEN (ÜTÉS/PERC)	SZÍVFREKVENCIA ÉBREN, NYUGALOMBAN (ÜTÉS/PERC)	PR INTERVALLUM (MÁSODPERC)	QRS INTERVALLUM (MÁSODPERC)
Újszülött – 2 év	60–120	90–160	0,08–0,15	0,03–0,08
3–10 év	50–110	65–135	0,9–0,16	0,04–0,09
11–15 év	40–100	60–120	0,09–0,18	0,04–0,10

ugyanakkor bulbusnyomást, carotis- masszázst ne alkalmazzunk.

Adenozin az első választandó gyógyszer, melyet 0,1 mg/kg kezdő dózisban alkalmazunk gyors, intravénás bolusban. A dózis hatástalanság esetén 0,25–0,35 mg/kg-ig emelhető (max. 12 mg!). A gyógyszer ismétlése – hatástalanság esetén – akár két perc múlva is történhet, mivel nagyon gyors a felezési ideje. A siker közel 90%-os adenozin alkalmazásakor, viszont az esetek harmadában a roham visszatérésére számítani lehet. Az adenozin mellékhatásai között a hányinger, mellkasi fájdalom, elpirulás a gyakori, de az irodalomban megemlítik a pitvari fibrillációt, a kamrai tachycardiát, apoéot és a két percig tartó asystoliát is (11).

Ha véna nem biztosított vagy az adenozin hatástalan, akkor szinkronizált cardioversiót kell alkalmazni 0,5–1 J/kg dózisban. Sikertelenség esetén 2 J/kg dózissal ismételtethető a cardioversio.

Az előbbi beavatkozások sikertelensége esetén amiodaron (5 mg/kg 20 perc alatt iv.) vagy procainamid (15 mg/kg 30 perc alatt iv.) adható.

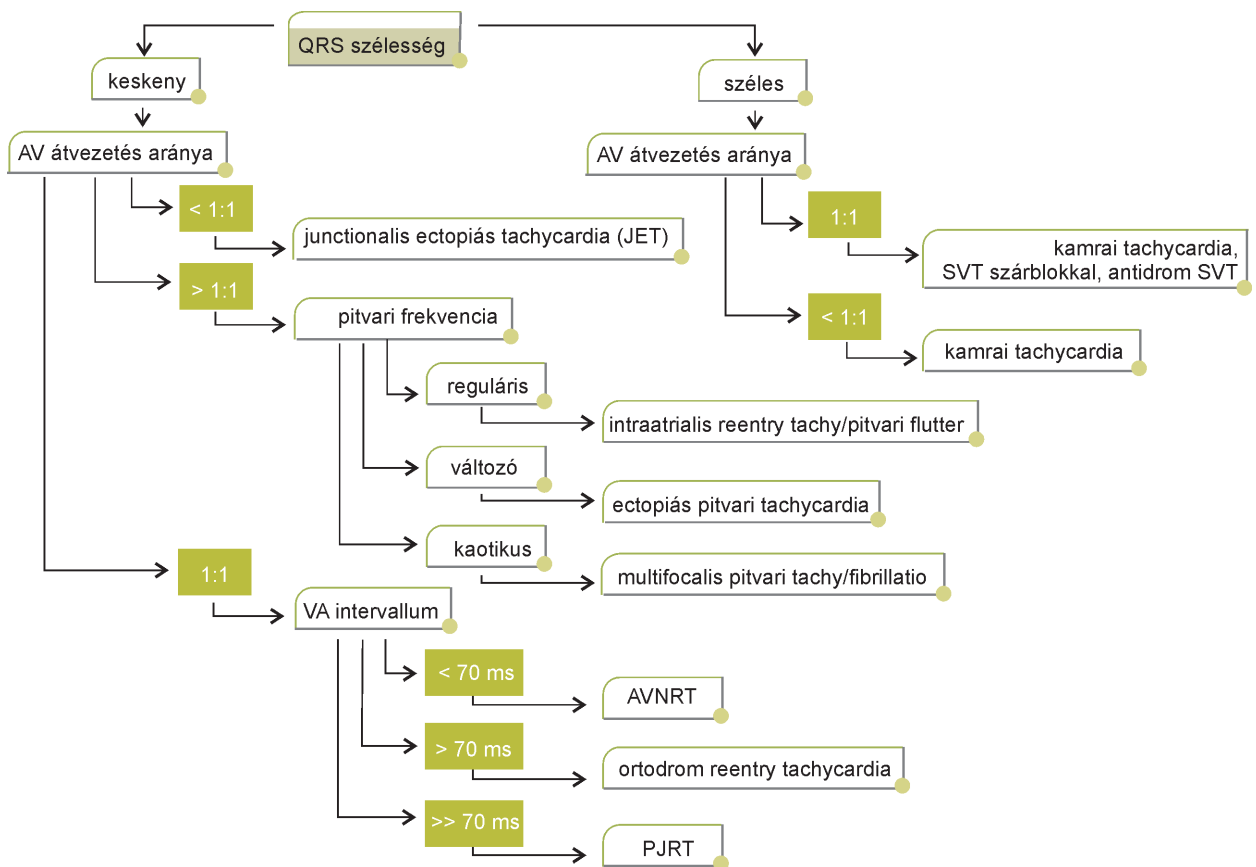
Supraventricularis tachycardia krónikus kezelése. Egyéves életkor alatt jelentkező supraventricularis tachycardiák spontán megszűnése és a katéterablatio nagyobb

kockázata ebben az életkorban a gyógyszeres kezelésnek kedvez. A legerjedtebb a digoxin és a béta-blokkoló alkalmazása az újabb rohamok megelőzésére. Prospektív, randomizált kontrollált tanulmány van folyamatban az előbb említett gyógyszerek hatásosságának bizonyítására csecsemő- és gyermekkorban (www.clinicaltrials.gov, azonosító: NCT00390546).

A supraventricularis tachycardia prognózisa. Újabb embriológiai tanulmányokból ismert, hogy a pitvari és a kamrai izomzat izolációja hosszabb fejlődési folyamat eredménye, mely nem ér véget a születés előtt. A magzatban számos járulékos ingervezető köteg mutatható ki, amelyek száma az egyedfejlődés során fokozatosan csökken, de a folyamat nem zárul le a születéssel (12). Valószínű ennek köszönhető a supraventricularis tachycardiák újszülöttkori relatív gyakorisága és jó prognózisa.

► Széles QRS tachycardia

Gyermekkorban széles QRS tachycardiáról beszélünk, ha gyorsult szívfrekvencia mellett a QRS szélessége meghaladja a 80 ms-ot. Széles QRS tachycardia esetén először kamrai tachycardiára (VT) kell gondolnunk, és a kezelés lépései is ennek megfelelően kell, hogy történjenek (szinkronizált cardioversio 0,5–1 J/kg).



1. ábra

Tachycardiák diagnosztikus algoritmus (4)

Kamrai tachycardia kialakulhat szívűtétet követően. Ilyenkor a residuális defectus korrekciója és az arhythmia kezelése fontos. Ha a ritmuszavar syncopét okoz, akkor ICD beültetése indokolt.

A kamrai tachycardia örökletes betegségek következménye is lehet (hosszú QT, Brugada, familiaris katecholaminerg kamrai tachycardia szindróma vagy örökletes cardiomyopathiák).

Az idiopathiás kamrai tachycardia fiatal csecsemők és gyermekek között fordul elő és rendszerint benignus, jellemző rá a viszonylag alacsony frekvencia. Széles QRS tachycardiát okozhat még az aberráns átvezetéssel járó supraventricularis tachycardia és az antidrom AV reentry tachycardia.

Bradycardia

Az akut bradycardia leggyakoribb oka gyermekkorban a hypoxaemia. A hypoxia korrekciója nagyon fontos a frekvencia emelése előtt. Benignus sinus-bradycardia gyakran észlelhető sportolók között és alvás közben.

A szimptomás bradycardia kezelése a pacemaker. Gyermekkorban a pacemaker beültetés indikációi az alábbiak (13):

1. Advanced (Mobitz 2) II. fokú vagy III. fokú AV blokk szimptomás bradycardiával vagy balkamra-diszfunkcióval, vagy alacsony perctérfogattal.
2. Tünettől járó sinuscsomó-diszfunkció esetén, ha tünetek esetén az életkornak megfelelő normálérték alatt van a szívfrekvencia.
3. Posztoperatív advanced II-III. fokú AV-blokk, ha az a műtétet követő hetedik napon is fennáll.
4. Congenitalis III. fokú AV-blokk, ha széles QRS pótrit-mussal, kamrai diszfunkcióval vagy komplex kamrai extrasystolékkal társul.
5. Congenitalis III. fokú AV-blokk, ha csecsemőkorban a szívfrekvencia 55/perc alatti, vagy ha congenitalis vitium is társul, 70/perc alatti.

Újszülötteknél, csecsemőknél a pacemakert a hasfalba ültetik, és epicardialis elektródát alkalmaznak. Gyermekkorban a pacemakerrel vagy ICD-vel élő beteg gondozása során fontos szempont, hogy a gyermek növekedésével a drót pozíciója változhat, és diszfunkció alakul ki.

Hosszú QT szindróma

A congenitalis hosszú QT szindróma gyakran gyermekkorban okoz tüneteket. Gyakori, hogy 9 és 15 éves kor között fellépő visszatérő syncope formájában jelentkezik (14). Mivel tónusos-klónusos görcs is társulhat hozzá, ezért gyakran epilepsiás rohammal téveszthető össze. A

betegségek döntő többségéért három gén mutációja felelős, ennek megfelelően három genetikai szubtypust különböztetünk meg, az LQT1, LQT2 és az LQT3-at. Az LQT1 és LQT2 esetében fizikai és emocionális stressz hatására jelentkeznek a tünetek, míg LQT3-nál nyugalomban vagy alvás közben jelentkezik a ritmuszavar. EKG-n az LQT1-re a széles T, az LQT2-re a lapos, kettős T hullám, míg az LQT3-ra a megnyúlt ST szakasz a jellemző.

Hirtelen halál szempontjából a legfontosabb kockázati tényező a korrigált QT időintervallum hossza (15). Akiknél a QTc intervallum 446 ms-nál kevesebb volt, a hirtelen halál veszélye 20% alatt volt 40 éves korig, míg akiknél meghaladta a 498 ms-ot, a hirtelen halál veszélye meghaladta a 70%-ot (15). Béta-blokkoló kezelés leginkább az LQT1 típusnál hatásos a hirtelen halál megelőzése szempontjából (16). ICD beültetése komolyan szóba jön, ha serdülőknél jelentkeznek a tünetek, vagy ha a QTc meghaladja az 500 ms-ot, ha hirtelen zajra (LQT2) vagy nyugalomban (LQT3) jelentkezik a syncope (17).

Congenitális vitium műtete után előforduló ritmuszavarok

Típusosan a műtétet követő első 48 órában jelentkeznek, a kiváltó tényezők között ott szerepelnek az elektrolitzavarok, a ventriculotomia, a szívizom-hypertrophia vagy ischaemia.

Komplett atrioventricularis (AV) blokk gyakran alakul ki az AV-csomó környékén végzett manipulációk után, például atrioventricularis septum defectus vagy kamrai septum defectus műtétjét követően. A műtét utáni blokk gyakran átmeneti, de ha egy hétnél tovább is fennáll, akkor végleges pacemaker beültetés szükséges (13).

Supraventricularis tachycardia a pitvari képletek jelentős átszabása után (pl. Ebstein-anomalia, pitvari switch, tüdővéna-transzpozíció műtétje) alakulhat ki. A gyógyszeres kezelésre (beleértve az amiodaron is) vagy az elektromos cardioversióra rendszerint jól reagálnak. Serdülők és felnőttek többsége, akik klasszikus Fontan-műtétet estek át, nagyon gyakran szenvednek pitvari ritmuszavarokban a súlyosan kitágult jobb pitvar miatt.

Posztoperatív kamrai tachycardia ritkán fordul elő. A kamrai izomzat ischaemiája, a hypertrophia és a ventriculotomia növeli meg a kamrai tachycardia kockázatát (18).

Junctionalis ectopiás tachycardia (JET) a kamrai septumot érintő műtétek után alakulhat ki, fontos kockázati tényező a hyperthermia (19). Rendszerint átmeneti, amiodaron az esetek 60–80%-ában hatásos (20).

Ha szívűtétet követően palpitatíót, syncopét, feltűnő bradycardiát, tachycardiát észlelünk, akkor gondolnunk kell posztoperatív ritmuszavarra. A 24 órás (Holter) EKG hasznos eszköz a ritmuszavar diagnosztikájában.

Irodalom

1. Sacchetti A, Moyer V, Baricella R, Cameron J, Moakes ME. Primary cardiac arrhythmias in children. *Pediatr Emerg Care* 1999;15:95-98.
2. Mogyorósy G, Sulýok K. Az újszülött-, csecsemő- és gyermekkori szívritmuszavarok osztályunk anyagában. *Gyermekgyógyászat* 1990; 41:409-416.

3. Garson A Jr. Arrhythmias in pediatric patients. *Med Clin North Am* 1984; 68:1171-1210.
4. Walsh EP, Saul JP, Triedman JK. *Cardiac arrhythmias in children and young adults with congenital heart disease*. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 103.
5. Ko JK, Deal BJ, Strasburger JF, Benson DW Jr. Supraventricular tachycardia mechanisms and their age distribution in pediatric patients. *Am J Cardiol* 1992; 69:1028-32.
6. Tanel RE, Walsh EP, Triedman JK, Epstein MR, Bergau DM, Saul JP. Five-year experience with radiofrequency catheter ablation: implications for management of arrhythmias in pediatric and young adult patients. *J Pediatr* 1997; 131:878-87.
7. Weindling SN, Saul JP, Walsh EP. Efficacy and risks of medical therapy for supraventricular tachycardia in neonates and infants. *Am Heart J* 1996; 131:66-72.
8. Giuliani ER, Fuster V, Brandenburg RO, Mair DD. Ebstein's anomaly: the clinical features and natural history of Ebstein's anomaly of the tricuspid valve. *Mayo Clin Proc* 1979; 54:163-73.
9. Perry JC, Garson A Jr. Supraventricular tachycardia due to Wolff-Parkinson-White syndrome in children: early disappearance and late recurrence. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:1215-20.
10. Ko JK, Deal BJ, Strasburger JF, Benson DW Jr. Supraventricular tachycardia mechanisms and their age distribution in pediatric patients. *Am J Cardiol* 1992; 69:1028-32.
11. Crosson JE, Etheridge SP, Milstein S, Hesslein PS, Dunnigan A. Therapeutic and diagnostic utility of adenosine during tachycardia evaluation in children. *Am J Cardiol* 1994; 74:155-60.
12. Hahurij ND, Güttenberger-De Groot AC, Kolditz DP, Bökenkamp R, Schalij MJ, Poelman RE, et al. Accessory atrioventricular myocardial connections in the developing human heart. Relevance for perinatal Supraventricular tachycardias. *Circulation* 2008; 117:2850-2858.
13. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008; 117:e350-408.
14. Garson A, Dick M, Fournier A, Gillette PC, Hamilton R, Kugler JD, et al. The long QT syndrome in children: an international study of 287 patients. *Circulation* 1993; 87:1866-72.
15. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:1866-74.
16. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Grillo M, Bloise R, Ronchetti E, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA* 2004; 292:1341-4.
17. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. 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 (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114(10):e385-484.
18. Snyder CS. Postoperative ventricular tachycardia in patients with congenital heart disease: diagnosis and management. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2008;5:469-76.
19. Pfammatter JP, Paul T, Ziemer G, et al. Successful management of junctional tachycardia by hypothermia after cardiac operations in infants. *Ann Thorac Surg* 1995;60:556-60.
20. Collins KK, Van Hare GF, Kertes NJ, et al. Pediatric nonpostoperative junctional ectopic tachycardia medical management and interventional therapies. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:690-97.

Syncope

Syncope

Lőrincz István

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet,
I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Sürgősségi Orvostan Tanszék

Kulcsszavak: neurocardiogen, reflex, orthostaticus, malignus ritmuszavarok, strukturális szívbetegségek
Keywords: neurocardiogenic, reflex, orthostatic, malignant dysrhythmias, structural heart diseases

A syncope (collapsus) gyakran előforduló klinikai tünet, s mivel a syncope hátterében számos kórkép állhat, ezért a pontos diagnózis, a syncope oka(i)nak tisztázása mind prognosztikai mind terápiás szempontból elengedhetetlen (1). Általánosan elfogadott definíció szerint a syncope hirtelen jelentkező, átmeneti jellegű, rövid ideig tartó eszméletvesztés, amely során a beteg elveszti a posturalis tónusát, majd spontán, általában orvosi beavatkozás nélkül magához tér. Ismert a „praesyncope” fogalom, ami nem pontosan definiált, többnyire a syncope beharangozó tüneteit értik alatta (1-3).

A syncopét el kell különítenünk azoktól a kórfarmaktól, melyeket vagy a tudatállapot változása, vagy a posturalis tónus átmeneti zavara alapján, gyakran, syncopéként diagnosztizálnak. Ilyenek lehetnek a trauma során kialakuló agyrázkódás és a trauma nélküli görcsös állapotok (epilepsia), mérgeзések (alkohol) és anyagcsere-betegségek. Sokszor a tudatzavarral nem járó rosszulleteket is (tévésen) idesorolják, amelyek lehetnek pszichés hátterű „álsyncopék”, különböző eredetű esések (drop attackok), s a catalepszia, mely során a beteg tetteteli az eszméletvesztést. Számos megbetegedés állhat a syncope hátterében, a syncopéhoz vezető állapotokat az 1. ábra mutatja be (4).

A syncopével jelentkező beteg ellátása

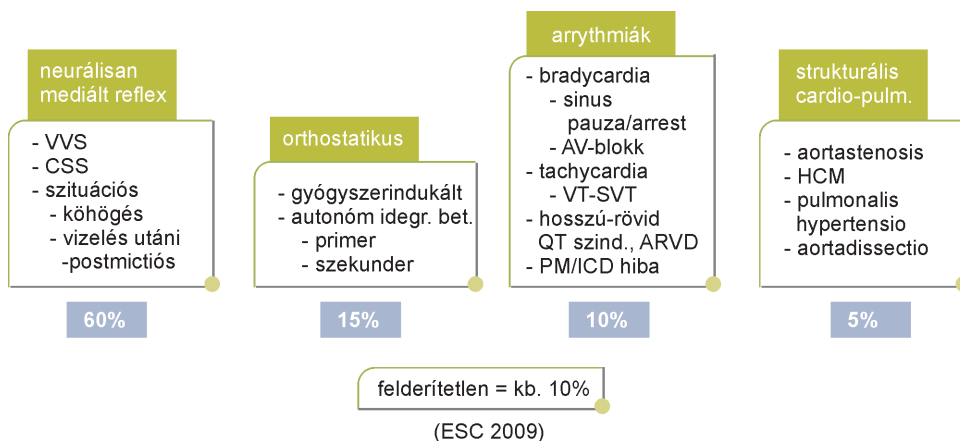
A syncope optimális kivizsgálásának és kezelésének rendjét az *Európai Kardiológus Társaság* 2009-ben megjelent ajánlásai szerint egy algoritmus (2. ábra) alapján ismertetjük (4).

Már a kezdeti vizsgálatok során fontos a beteg prognózisának meghatározása. Kedvezőtlen prognózist jelent a 45 év feletti életkor, a kórtörténetben szereplő kongesztív szívbetegség, a kamrai arrhythmia jelenléte és a kóros nyugalmi EKG. A fentiek jelenléte esetén az azonnali szakellátás elengedhetetlen. Az 1. táblázatban foglalt össze a rövid távon is nagy rizikójúaknak minősülőket, akik rögtön kórházi felvételt, illetve azonnali kezelést igényelnek (4, 6).

► A kórelőzmény, a fizikális vizsgálat (mindkét karon fekvő és álló helyzetben történő vérnyomásmérés) és a nyugalmi 12 elvezetéses EKG

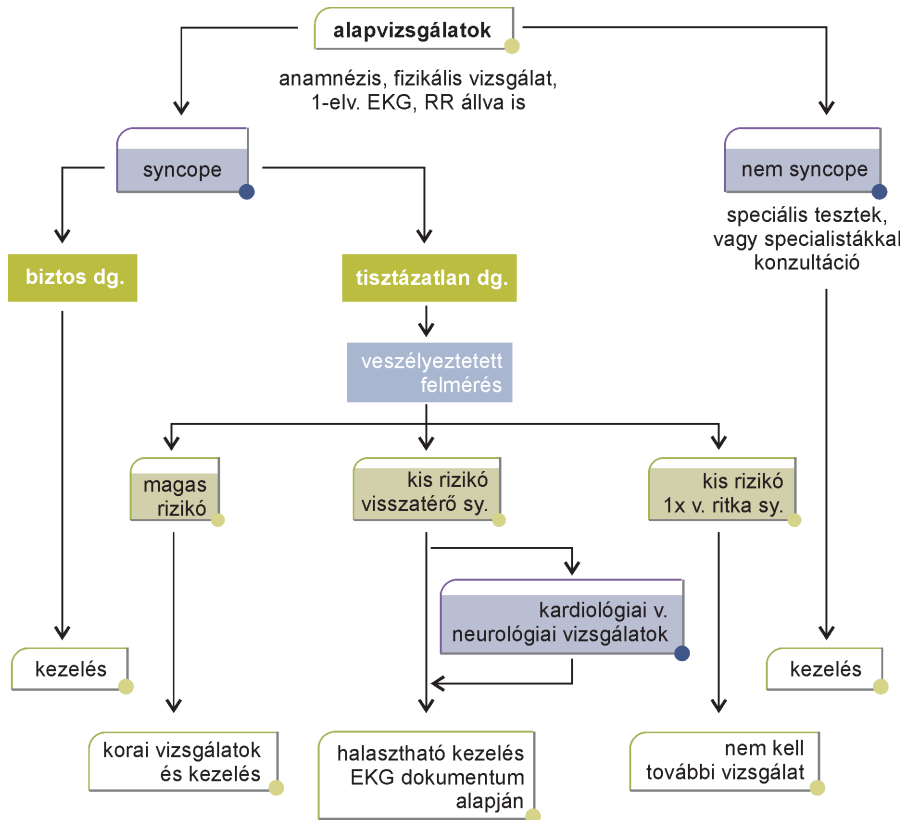
Az alapvizsgálatok alapján a syncope jellegzetes klinikai megjelenési formái már körvonalazódnak(4-6):

a) **Neurálisan mediált**, ha félelem, erős fájdalom, emocionális megterhelés, műszeres beavatkozás vagy tar-



1. ábra

A syncope okai



2. ábra

Átmeneti eszméletvesztés kivizsgálásának algoritmus

1. táblázat

Rövid távú nagy rizikójúak csoportja

I. Súlyos strukturális vagy ischaemiás szívbetegség

(szívelégtelenség, alacsony bal kamrai ejekciós frakció, vagy korábbi szívizominfartus)

II. Arrhythmia eredetű syncopéra utaló klinikai vagy EKG jelek

- a) Ha terhelésre vagy fekvő helyzetben jelentkezik a syncope
- b) Ha a syncope alatt palpitatio
- c) Családban hirtelen szívhalál előfordult
- d) Nem tartós kamrai tachycardia
- e) Bifascicularis blokk (BTSZB vagy JTSZ + BAHB vagy BPHB) vagy egyéb intraventriculáris vezetési zavar amikor a QRS ≥ 120 ms.
- f) Inadekvát sinus bradycardia < 50 /min vagy negatív chronotropiás hatású szer vagy fizikai tréning nélkül kialakuló sinoatrialis blokk.
- g) Preexcitált QRS-komplex
- h) Hosszú vagy rövid QT-távolság
- i) Negatív T-hullám a jobb precordiális vezetéseken, epsilon hullám és olyan utópotenciál. ami arrhythmogen jobb kamrai cardiomyopathiára utalhat.

III. Jelentős kísérőbetegség állapotok

- a) Súlyos anaemia
- b) Elektroliteltérések

tós állás vált ki típusos prodromával járó syncopét (I/C).

- b) A speciális anamnesztikus provokáló tényező igazolja a **situációs** syncopét (I/C).
- c) Ha dokumentálható az **orthostaticus hypotensio** kapcsolata a syncopével vagy praesyncopével, orthostaticus syncope / dysautonomia a diagnózis (I/C).
- d) Az EKG alapján **arrhythmia**hoz társuló syncope valószínűsíthető 40/min alatti sinus bradycardia vagy ismétlődő sinoatrialis blokk, vagy 3 s-os sinus pauzák, Mobitz II. másod- vagy harmadfokú AV-blokk, alternáló bal- és jobbszár-blokk, rapid PSVT vagy VT, hosszú vagy rövid QT nem tartós polymorph VT-vel, PM/ICD hiba- funkciózavar cardialis pauzákkal (I/C).
- e. Ha a tünetek alatt az EKG akut **ischaemiára** utaló jeleket mutat – infarctussal vagy anélkül –, ischaemiához társuló syncope a valószínű. Cardiovascularis eredetű a syncope, ha prolábált pitvari myxoma, súlyos AO stenosis, pulmonalis hypertensio, embolia, aortadissectio (I/C).

A fizikális vizsgálat során a fekvő, ülő és álló testhelyzetben mindkét karon végzett vérnyomásmérés, a tüdő és szív vizsgálata kulcsfontosságú (2-6). Néhány alapvizsgálathoz is tartozó fontos módszer evidencia alapú megközelítését ismertetjük.

▶ Schellong-teszt

A betegek vizsgálata során az **aktív felállás (Schellong-teszt)** elsősorban orthostaticus hypotensio gyanúja esetén indikált: manuális vérnyomásmérést fekvő helyzetben, majd 3 perces állás után kell végezni (I/B), folyamatos „beat-to-beat” neminvaszív nyomásmérés indikációja segíthet kétséges esetekben (IIb/C). Diagnosztikus a teszt, ha syncopés betegben a systolés vérnyomás ≥ 20 , a diastolés ≥ 10 Hgmm-rel, vagy a systolés vérnyomás < 90 Hgmm csökken (I/C), továbbá megfontolandó az alkalmazása, ha syncope nélkül előforduló esés miatt vizsgáltakban a systolés vérnyomás ≥ 20 , a diastolés ≥ 10 Hgmm-rel, vagy a systolés vérnyomás < 90 Hgmm csökken (IIa/C).

▶ 12 elvezetéses EKG

Az *arrhythmias eredetű syncope gyanúját vet fel, ha* bifascicularis blokk vagy egyéb intraventricularis vezetési zavar $> 0,12$ s QRS) látható, ha Mobitz I. másodfokú AV-blokk, ha 50/perc alatti frekvenciájú tünetmentes sinus bradycardia, vagy sinoatrialis blokk, esetleg > 3 s bradycardia igazolódik. A preexcitatio, a hosszú vagy rövid QT intervallum, és a Brugada-szindrómára jellemző repolarizáció zavar, korai repolarizáció, a jobb praecordialis elvezetésekben fellelhető negatív T-hullámok, az epszilon-hullám (arrhythmogen jobb kamrai dysplasia gyanúja), kamrai utópoteenciálok és infarktusra utaló Q-hullámok is kórijelzők lehetnek.

▶ Különböző EKG-monitorozási technikák alkalmazása syncope esetén

Folyamatos EKG-monitorozás indikált olyan EKG-elváltozás esetén, ami felelveti az arrhythmias események kóroki szerepét. A módszer kiválasztása a syncopés beteg rizikóstatusától függ (I/B).

Azonnali kórházi monitorozás szükséges (ágymelletti vagy telemetriás) magas rizikójúak esetén (I/C).

Holter-EKG indikált, ha nagyon gyakori a syncope vagy praesyncope: ≥ 1 /hét (I/B).

Beültethető eseményrögzítő indikált a kivizsgálás korai fázisában, ha a beteg a nagyrizikójú csoportjába nem tartozik, s valószínűsíthető, hogy a készülék élettartama alatt ismétlődik a syncope (I/B).

Nagy rizikójúakban, akikben a vizsgálatok során nem sikerült megtalálni a kezelendő syncope okát (I/B).

Beültethető eseményrögzítő indikált továbbá, ha azt vizsgálják, hogy a bradycardiának van-e szerepe a gyakori és traumát okozó syncopében, indikált-e pacemakerkezelés? (IIa/B).

Külső eseménymonitor alkalmazandó a gyakori 4 héten belüli ismétlődő syncope esetén (IIa/B).

▶ Speciális laboratóriumi és kardiológiai vizsgálatok

A kémiai, hormon stb. vizsgálatok egyéb pl. belgyógyászati jellegű okok tisztázása szempontjából fontosak. Az echocardiográfia, a hagyományos 24-48 órás Holter-EKG-monitorozás, beültethető ún. n. loop rekorder, jelátla-

golt és terheléses EKG, sze. a koronarográfia eredményei alátámaszthatják a kardiális eredetű syncope diagnózisát. Ezek részletes ismertetésére a tanfolyam egyéb szekcióiban kerül sor.

▶ Neurokardiológiai vizsgálatok

A **carotis sinus masszázs (CSM) elvégzése** minden 40 év feletti syncopében szenvedő betegben indokolt, ha a kezdeti, alapvizsgálatok nem vezettek eredményre (I/B), azonban a CSM-t el kell kerülni, ha 3 hónapon belül a betegnek átmeneti agyi keringészavara volt vagy stroke-on esett át és ha carotisok felett zörejt lehet hallani. Kivételt képeznek azok az esetek, amikor a carotis Doppler-vizsgálat eredménye kizárja a szignifikáns carotisstenosist (III/C). Diagnosztikus a CSM eredménye, ha a reprodukálható syncope lép fel 3 szekundumtól hosszabb asystolia és vagy 50 Hgmm-es vérnyomásesés során (I/B). A CSM-t végző orvosnak ismernie kell a várható komplikációk elhárításának és kezelésének módjait. A CSM-t nemcsak fekvő, hanem szükség esetén álló helyzetben is el kell végezni (2-4).

A **head-up tilt table (HUTT) teszt** a neurocardiogen syncope diagnosztizálására alkalmas, mely során klinikailag kontrollált rosszulállatot provokálunk. A teszt során monitorozzák a szív működését és a vérnyomást. A vizsgálat első lépése az 5-10 perces nyugalmi, vízszintes fekvő helyzet, majd az ágy egyik végét a vízszintes helyzetből fokozatosan 60-90 fokos emelt fekvő dőlésszög eléréséig emelik. A vizsgálatot tünetmentes esetben 20-45 perc között végzik. A rövidebbeket inkább gyermekek esetén javasolják, s azt sze. gyógyszeres érzékenyítéssel, provokációval, nitroglycerin vagy isoproterenol adásával egészítik ki (2-6). A teszt szenzitivitásának, specificitásának és reprodukálhatóságának problémái azonban némely esetekben korlátozzák a HUTT értékét. A legújabb irányelv (4) szerint a HUTT teszt előtt legalább 5 perces fekvő helyzet szükséges, ha nincs vénás kanülálás, ellenkező esetben ez a periódus 20 perc (I/C).

A döntés szöge 60 és 70° között (I/B), a passzív fázis 20 és 45 perc között legyen (I/B).

Provokáció céljára 300–400 µg sublingvális nitroglycerin vagy isoproterenol (infúzióban 1–3 µg/min fokozatosan emelve addig, amíg el nem éri a 20–25%-os szívfrekvencia emelkedést) alkalmazható a ferde helyzetben (I/B).

A HUTT elvégzése akkor indikált, ha ismeretlen eredetű, egyszeri syncope esetén, fokozott kockázatú munkakörben, helyzetben (ha fennáll a sérülés veszélye, illetve speciális körülmények eseteiben, pl. pilóta), továbbá visszatérő epizódok esetén, organikus szívbetegség hiánya eseteiben, vagy igazolható ugyan az organikus szívbetegség, de a syncope cardialis oka kizárható (I/B).

Indikált továbbá a HUTT teszt neurálsan mediált syncope gyanújakor, ha a bizonyításnak klinikai konzekvenciái vannak (I/C).

Alkalmazható a reflex syncope és orthostaticus hypotensio elkülönítése céljából (IIa/C), kevésbé alkalmas a syncope és epilepszia elkülönítésére (IIb/C), az előre

nem várt események eseteiben (IIb/C) valamint a pszichiátriai betegben jelentkező gyakori syncope esetén (IIb/C). Nem alkalmas a terápia hatékonyságának elbírálására (III/B), továbbá fontos megjegyezni, hogy az isoproterenol kontraindikált ISZB-ben (III/C).

A Schellong-teszt és a HUTT tesztekre kialakuló válaszok alapján elkülöníthető alcsoportok létrehozása. Ezek alapján elkülöníthető a kezdeti OH, a klasszikus OH, a késői progresszív OH, és a késői progresszív OH + reflex syncope kombináció, valamint a tiszta reflex vasovagalis syncope és paroxysmalis orthosaticus hypotensio szindróma alcsoportjai. A fenti elkülönítés hasznos lehet a patomechanizmus megértése és esetenként a kezelés megválasztása miatt is.

▶ Egyéb vizsgálatok

Invazív klinikai elektrofiziológiai vizsgálat indokolt arrhythmia kóros gyanúja esetén, azonban a kóros elektrofiziológiai eredmény azonban nem mindig diagnosztikus a syncope vonatkozásában.

Neurológiai kivizsgálásra akkor kerül sor, ha az eszméletvesztés nem syncopénak tulajdonítható vagy egyértelmű syncope esetén abban az esetben felmerül az autonóm zavar vagy cerebrovascularis steal-szindróma lehetősége.

Pszichiátriai vizsgálatra is sor kerülhet, szorongás, depresszió valamint gyógyszer és alkoholfüggőség eseteiben, továbbá akkor, ha a tünetek psychogen syncopére (szomatizációs rendellenességre) utalnak és/vagy ha a ismert a pszichiátriai megbetegedés.

A syncope kezelése

▶ A vasovagalis syncope kezelése

A vasovagalis syncope kezelésében fontos a felvilágosítás, a tanácsadás és az oktatás, a tünetek elemzése, a hajlamosító szituáció kerülése (életmód, félelem, stressz,

dehidráció, vérvétel stb.) a folyadék- konyhasóbevitel fokozása, mérsékelt rendszeres edzés, a hypotenziót okozó gyógyszerek módosítása/elhagyása és a pszichológiai dekonkondicionálás (I/C).

A premonitorikus tünetek észlelése estén feküdjön a beteg vízszintes helyzetbe (I/C).

Hasznos lehet az izometriás karfeszítés, a láb keresztbe rakása (I/B), valamint a tilt (orthosztatikus) tréning, (IIb/B).

Pacemaker beültetés indokolt lehet, ha 40 évesekben monitorozás során CI válasz igazolódik, s egyéb terápia nem segített (IIa/B), valamint HUTT indukált CI válasz eseteiben (IIb/C).

Gyógyszerek közül végső esetekben egyedül a midodrin alkalmazható (IIb/B).

▶ Orthostaticus hypotensio kezelése

Az **orthostaticus syncope** kezelése során törekedni kell a megfelelő hidráltág biztosításáról (I/C), alkalmazható a midodrin (IIa/B), a fludrocortison (IIa/C).

A tilt (orthostaticus) tréning, az egyéb a vérnyomás-emelő manőverek: a láb keresztvezés, kar feszítés (IIb/C) hasznos lehet, továbbá az elasztikus harisnya-nadrág viselése (IIb/C), és emelt fejevű (>10°) alvás biztosítása segíthet a betegekben (IIb/C).

▶ Carotis sinus syncope kezelése

A típusos cardioinhibitoros, illetve kevert mechanizmusú carotis sinus szindróma (lehetőség szerint mindig pitvar-kamrai szekvenciájú) pacemakeres kezelésének haszna bizonyított (IIa/B). Pacemakerterápia tehát dokumentált cardioinhibitor formákban indokolt, a gyógyszeres kezelést pedig általában mellőzik. Hiányoznak a vazodepresszor típusú carotis sinus szindróma kezelésével foglalkozó randomizált tanulmányok.

A cardialis eredetű syncopék speciális diagnosztikája és kezelése elsősorban az alapbetegségtől függ. Részleteiben lásd a tanfolyam idevonatkozó előadásait.

Irodalom

1. Benditt DG, Blanc J-J, Brignole M, Sutton R (eds.): *The Evaluation and Treatment of Syncope: A Handbook for Clinical Practice*. Blackwell Publishing: Oxford UK; 2006.
2. Benditt DG, Nguyen JT. *Syncope: therapeutic approaches*. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1741-51.
3. Lőrincz I, Rudas L. *A syncope diagnosztikája és terápiája Kardiológiai Útmutató Diagnosztikus és terápiás irányelvek. A Kardiológiai Szakmai Kollégium irányelvei, Meditio Kiadó, 2007. március.*
4. Moya A. et al. *Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009) The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC)*. *Eur heart J*. 2009; 30:2631-2671.
5. Rudas L, Lőrincz I. *Syncope*. eds Préda I., Édes I., Czuriga I. Merkely B.: *In. Kardiológia Alapok és irányelvek. Medicina Kiadó, 603-620, 2010*
6. Sheldon RS et al. *Standardized approaches to the investigation of syncope: Canadian Cardiovascular Society position paper*. *Can J Cardiol*. 2011;27:246-53.



SureScan™ Pacing Systems

ENGINEERED SPECIFICALLY FOR MRI

Approved for full body scans*



For the future it's what's
inside that counts.
The first pacing systems
designed, tested and
approved for MRI.

* MR-Conditional when
used according to
labeling

www.mrisurescan.com

A pacemakerimplantáció hagyományos indikációi

Traditional Indications for Cardiac Pacing

Melczér László

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Szívgyógyászati Klinika, Pécs

Kulcsszavak: pacemakerkezelés, indikáció

Key-words: cardiac pacing, indication

A pacemaker- (PM) terápia 53 év alatt életmentő beavatkozásból az ingerképzési-vezetési zavarok hemodinamikai szempontjait is figyelembe vevő, általános non-farmakológias eljárássá vált. A PM terápia fejlődése miatt többször módosított ajánlások az indikációs osztály besorolás és az evidencia szintek meghatározásával váltak egyéssé (1-4, 6).

PM implantáció sinuscsomó betegségben (SSS)

Az SSS összetett kategória, melyben a benignus sinusbradycardia, átmeneti sinusalállás, interatrialis vezetékésés alapján kialakuló tachycardia/bradycardia, a betegek számára panaszt okozó, embolia veszélyt jelentő paroxysmalis pitvarfibrillációval (PAF) szerepelnek. Szövődheth reflex syncopével is. Az SSS-hez társuló panaszok: szédülés, gyengeség, fáradékonyság, fulladás, terhelhetőség csökkenés, kognitív zavarok, chronotrop inkompetencia. Diagnosztikájában az EKG-eltérések, Holter-EKG (24-72 óra), loop rekorder, tilt teszt az alkalmazott módszer. Az interatrialis vezetékésés vizsgálata hasznos lehet.

- ▶ **I. osztály (PMI ajánlott)**
 - ▶ Dokumentált, tüneteket okozó bradycardia, sinusleállásokkal (C).
 - ▶ Panaszt okozó chronotrop inkompetencia (C).
 - ▶ Kezeléshez szükséges gyógyszer okozta bradycardia (C).
- ▶ **IIa osztály (PMI célszerű)**
 - ▶ 40/min alatti, panaszt okozó bradycardia egyértelmű összefüggéssel, egyidejű dokumentáció nélkül (C).
 - ▶ Ismeretlen eredetű syncope, EFV-al igazolt SSS (C).
- ▶ **IIb osztály (PMI megfontolandó)**
 - ▶ Szívfrekvencia éber állapotban tartósan 40/min alatti, minimális panasszal (C).
- ▶ **III. osztály (PMI nem szükséges)**
 - ▶ Tünetmentes SSS-ben (C).
 - ▶ Ha panasz alatti bradycardia egyértelműen nem bizonyítható (C).
 - ▶ A tüneteket bradycardiát nem létfontosságú gyógyszer okozza (C).

Szerzett AV-blokk pacemakerkezelése

A diagnózishoz általában elég a 12 elvezetéses EKG és a Holter-vizsgálat.

- ▶ **I. osztály (PMI ajánlott)**
 1. Lassú szív működést, panaszt (szívelégtelenség, kamrai arrhythmia is) okozó III., illetve II. fokú AVB, bármely anatómiai szinten (C).
 2. Bradycardiát okozó gyógyszeres kezelést igénylő arrhythmia és III., illetve II. fokú AVB (C).
 3. III., illetve II. AVB panaszmentes beteg sinusritmussal dokumentált asystoliával $\geq 3,0$ s, vagy 40/min alatti pótritmussal, illetve ha a pótritmus AV csomó alatti (C).
 4. Panaszmentes beteg III., illetve II. fokú AVB-vel, pitvarfibrillációval és bradycardiával, ahol egy vagy több pauza ≥ 5 s (C).
 5. III. fokú, előrehaladott II. AVB AV csomó ablatio után (C).
 6. Posztoperatív III. fokú, előrehaladott II. AVB, melynek javulása nem várható (C).
 7. AVB és neuromuscularis betegségek (B).
 8. II. fokú AVB panaszt okozó bradycardiával a blokk helyétől, típusától függetlenül (C).
 9. Perzisztáló III. fokú AVB, ahol panaszmentes, éber betegnél az átlagos kamra frekvencia 40/min, illetve gyorsabb, de hozzá szív megnagyobbodás, vagy balkamra-elégtelenség, vagy AV csomó alatti blokk társul (B).
 10. Panaszos beteg II-III. fokú AVB-vel, ahol terhelés során nincs szívizom-ischaemia (C).
- ▶ **III. osztály (PMI nem szükséges):**
 - ▶ Tünetmentes I. fokú AVB-ban (B).
 - ▶ Aszimptomatikus supra- vagy nem ismert intra/infra His szintű Mobitz I, másodfokú AVB-ban (C).
 - ▶ Reverzibilis AVB-ban (gyógyszerhatás, Lyme-kór, átmeneti vagustónus-emelkedés, vagy alvási apnoe okozta hypoxia eseteiben) (B).

Pacemakerimplantáció bi-trifascicularis blokkban

- ▶ **I. osztály (PMI ajánlott)**
 - ▶ Előrehaladott II. fokú és intermittáló-III. fokú AVB (B).
 - ▶ II. fokú Mobitz II. AVB (B).
 - ▶ Alternáló szárblokk (C).
- ▶ **III. osztály (PMI nem szükséges)**
 - ▶ AVB nélküli fascicularis blokkban (B).
 - ▶ Tünetmentes fascicularis blokk és I. fokú AVB esetén (B).

Pacemakerimplantáció myocardialis infarctusban (MI) az akut fázis után

MI során kialakuló AVB magasabb kórházi és késői mortalitással jár. Inferior MI során az AVB supra-His szintű, gyakran megszűnik 1 héten belül, míg anterior és egyéb MI esetén gyakran intra/infra His szintű.

- ▶ **I. osztály (PMI ajánlott):**
 - ▶ Tartós II. fokú AVB, blokkal a HP rendszerben, alternáló szárblokkal, vagy intermittáló III. fokú AVB intra/infranodalis blokkal STEMI után (B).
 - ▶ Átmeneti előrehaladott II. vagy III. fokú AV infranodalis AVB-hoz társuló szárblokk esetén (B).
 - ▶ Tartós és szimptomatikus II. vagy III. AVB-ben (C).
- ▶ **III. osztály (PMI nem szükséges):**
 - ▶ Átmeneti II-III. fokú, intraventricularis vezetészavar nélküli AVB-ban (B).
 - ▶ Átmeneti AVB melletti izolált BAHB esetén (B).
 - ▶ Újonnan kialakult szárblokk, vagy fascicularis blokk, AVB nélkül (B); tartós, tünetmentes I. fokú AV és szárblokk esetén (B).

Pacemaker implantáció carotis sinus túlérzékenység okozta reflex-syncope és neurokardiogén syncope esetén

Az eszméletvesztés okait kell tisztázni és meghatározni a carotis sinus szindróma típusát. Módszerek: Holter-vizsgálat, carotismassage (CM), billenő asztal teszt (HUT).

I. osztály (PMI ajánlott)

- ▶ Spontán carotisstimulációra, carotis nyomásra kialakuló visszatérő syncope >3 s kamrai asystoliával (C).

III. osztály (PMI nem szükséges)

- ▶ Carotisstimulációra kialakuló, panaszt nem okozó, vagy vagális tünet nélküli kardioinhibitoros válasz esetén (C).
- ▶ Helyzetfüggő vazovagális syncope esetén, ahol az elhárító magatartás sikeres és javasolt (C).

Kardioinhibitoros válasz esetén – kamrai pacemaker effektus (pacemaker szindróma) hiányában – együregű kamrai készülék frekvencia hiszterezissel, egyéb esetekben AV szekvenciális rendszer, illetve vazovagális syncopeban speciális algoritmusú DDDR rendszer a választható.

Pacemaker implantáció szívtranszplantáció után

Szívátültetést követően rejekció nélkül, 64%-ban első-sorban sinuscsomó-működési zavar következtében alakul ki lassú szív működés. Az esetek mintegy 50%-ánál a bradycardia fél-egy éven belül megszűnik.

I. osztály (PMI ajánlott)

- ▶ „Inappropriate” vagy panaszt okozó bradycardia, melynek megszűnése nem várható, vagy PM-implantáció egyéb első I. osztályú indikációjának fennállása (C).

Pacemaker implantáció tachycardia megelőzésére**I. osztály (PMI ajánlott)**

- ▶ Pauzafüggő VT, QT-megnyúlással vagy anélkül (C).

III. osztály (PMI nem szükséges)

- ▶ VT, LQT szindróma nélküli, gyakori komplex kamrai ectopiás aktivitás esetén (C).
- ▶ Reverzibilis ok miatt TdP-ben (A).

Pacemakerimplantáció hypertrophiás cardiomyopathiában (HCM)

HCM esetén az AV szekvenciális PM beültetés, folyamatos kamracsúcs ingerléssel (rövid AV késleltetési idővel) csökkentheti a kiáramlási pálya obstrukciót. Elsődleges megoldás azonban az obstrukció katéteres, illetve sebészi megoldása.

I. osztály (PMI ajánlott)

- ▶ Ha HCM és SSS vagy AVB együttesen áll fenn (C).

III. osztály (PMI nem szükséges)

- ▶ Panaszmentes beteg vagy a panaszt szüntető gyógyszeres kezelés esetén (C).
- ▶ Ha panaszos betegnél az obstrukció bizonyítékai hiányoznak.

A fenti indikációk ismerete mellett szükséges megemlíteni azt a technikai fejlődést, mely lehetővé tette a minimalizált jobbkamra-ingerlést (MVP), a jobb kamra alternatív helyeinek ingerlését, a PAF prevenció algoritmusok alkalmazását, a hirtelen frekvenciacsökkenésre reagáló (rate drop) stimulációt, az MRI kompatibilis PM megjelenését, illetve a fiziológias frekvencia válasszal rendelkező készülékek szélesebb körű alkalmazását (5, 7).

Irodalom

1. Böhm Á, Melczer L, Merkely B: Klinikai arrhythmiaák pacemaker kezelése. Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia (szerk.: Fazekas T, Merkely B, Papp Gy, Tenczer J) Akadémiai Kiadó, Budapest 2009; 30.: 951-996.
2. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NAM3, Freedman RA, Gettes LS, Gillin AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, Smith SCJ, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. : ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*, 2008; 117: e350-408.
3. Hayes DL, Zipes D: Cardiac Pacemakers and Cardioverter-Defibrillators. In Braunwald's Heart disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine : Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP (eds.). Saunders Elsevier, Philadelphia, 2008, Chap. 34, 831-861.
4. Merkely B, Róka A: Pacemaker, implantálható cardioverter defibrillátor és reszinkronizációs kezelés. Klinikai Irányelvek kézikönyve. Kardiológiai Útmutató 2011; 2: 159-176.
5. Sweeney MO, Ellenbogen KA, Tang ASL, Whellan D, Mortensen P T., Giraldo F, Sandler DA, Sherfese L, Sheldon T, and Managed Ventricular Pacing Versus VVI 40 Pacing Trial Investigators: . *Heart Rhythm* 2010; 7: 1552-1560.
6. 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; 8: 2256-2295.
7. Veasey RA, Arya A, Freemantle Silberbauer N J, Patel NR, Lloyd GW, Sulke AN: The usefulness of minimal ventricular pacing and preventive AF algorithms in the treatment of PAF: the MinVPace' study *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 2010; 28: 51-57.

A pacemakeres beteg utánkövetése

Follow-up assessments of the pacemaker patient

Bóhm Ádám

Állami Egészségügyi Központ, Kardiológiai osztály

Kulcsszavak: pacemaker ellenőrzés, pacemaker szövődmények, pacemaker EKG, dependencia

Keywords: pacemaker follow-up, complications, pacemaker ECG, dependency

A beültetett elektronikus eszközök (pacemaker, defibrillátor, biventricularis pacemaker – ICD) ellenőrzése a sikeres kezelés fontos része. **Az ellenőrzés főbb céljai:** a beteg életminőségnek optimalizálása, a szövődmények korai észlelése; a telep élettartamának maximalizálása, telep kimerülés korai észlelése, a betegek oktatása, felvilágosítása. A beültetés után 72 órával majd 2-12 héttel, ezt követően 3-12 havonta, defibrillátorok esetében 3-6 havonta javasolt az ellenőrző vizsgálat. Az elmúlt években lehetőség nyílt a távellenőrzésre is: a készülék tárolt adatai egy transzmitter révén hagyományos vagy mobil telefonon keresztül elérhetők az ellenőrzést végző orvos számára.

Korai szövődmények: pneumothorax kialakulása ritka, a diagnózishoz radiológiai vizsgálat szükséges. A korszerű elektródák használata mellett igen ritka a jobb kamra perforációja. Ha az EKG-n a korábbi bal szárblokk megváltozik és jobb szárblokk látható, felmerül a perforáció gyanúja. Az elektróda helyzetének tisztázásában a radiológiai vizsgálat és echocardiographia segít. A postoperatív szakban telep környéki haematóma kialakulhat, ez ismételt feltárást igényel, percután punkciója nem javasolt az infekció veszélye miatt. Anticoagulált betegeknél LMWH-ra való átállás javasolt, bár egyre többen 2 körüli INR esetén elvégzik a beültetést vagy telepcsere-t.

Az elektróda kimozdulása a leggyakoribb korai, perioperatív szövődmény (2% alatt a kamrai, 5% alatt pitvari elektródák esetén). Az elektróda törése és a szigetelés sérülése késői szövődménynek 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: bőrorosio, decubitus elsősorban idősebb, sovány, rossz turgorú betegeken fordul elő. Fenyegető decubitus esetén, mikor a bőr integritása még nem sérült, a telep áthelyezése szükséges. Decubitus esetén a rendszer fertőzöttnek tekinthető, ezért a telep és az elektróda eltávolítása, és az ellenoldalról új pacemakert beültetése javasolt. Az elektródák eltávolításához korábban nyitott szívmitét volt szükséges, ma már legtöbb esetben invazív kardiológiai eljárások is rendelkezésre állnak.

A pacemaker rendszer fertőződése érintheti a telepet és az elektródát vagy mindkettőt. Gyakorisága 1–2% körül van. A legsúlyosabb, életet veszélyeztető szövődmény, ha *pacemaker-endocarditis* alakul ki. Hajlamosító tényezők:

telep környéki korábbi beavatkozások (telepcsere, telep mélyre helyezés decubitus miatt stb.), immunszuppresszió, krónikus dialysis, diabetes mellitus. Diagnózisában döntő a hemokultúra és a transoesophagealis echokardiográfia során kimutatható elektróda vegetáció. Végleges gyógyulást csak a telep és az elektróda teljes eltávolítása eredményez.

Izomrángás jelentkezhet a telep környékén (pectoralis izomzatban), melyet a elektróda sérülése, nem megfelelő elektróda-telep csatlakoztatás, unipoláris készülékeknél a telep és az izomzat közvetlen érintkezése okozhat. Ez utóbbi az ingerlési áramerősség csökkentésével legtöbbször megszüntethető. Előfordulhat a rekeszizom rágása is (biventricularis készülékeknél gyakrabban). Ha az ingerlési paraméterek csökkentésével nem szüntethető meg, az elektróda ismételt pozicionálása vagy új elektróda bevezetése szükséges.

A pacemakerműködés értékelésében ma is döntő szerepe van az EKG-nak. A hagyományos jobb kamrai ingerléskor az EKG balszár-blokk, superior tengelyállás látható (I. pozitív, II-III negatív) Az egyre gyakrabban alkalmazott septális ingerlésnél az aktiváció iránya a csúcsi ingerlés fordítottja, az EKG-n II-III-aVF elvezetésekben pozitív kilengés látható. Fontos ismerni az ingerlési módot is. Unipoláris ingerlésnél az egyik pólus a pacemakertelep fémháza (anód), a másik pólus (katód) az elektróda vég, míg bipoláris ingerlésnél 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.

A rutin EKG-vizsgálat során is lehetőség van különféle pacemaker hibák, 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 pacemakerműködést látunk, ha az ingerlés a refrakter szakra esik, hatástalan spike-ot látható, a refrakter szakon kívül kiváltott potenciál figyelhető meg. Pitvari érzékelési hiba gyakrabban fordul elő. Gyakoribb kiváltó okok: alacsony amplitúdójú intracardialis jel (elektróda környéki késői hegesedés vagy ischaemia), nem megfelelő elektróda pozíció, elektródamozdulás,

szigetelési hiba. Az érzékenység 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/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 készülékeknel oversensing előfordulása sokkal ritkább. Kamrai oversensing gyakoribb okai: T hullám érzékelés, pitvari stimulus érzékelése (cross-talk), fals jeleket 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: elektrokauter, diathermia, lipothrypsia, elektrosokk kezelés, elektromos cardioversio, ill. defibrilláció, MRI. Kórházon kívüli EMI források: ivhegesztés, fém detektor, mobil telefonon, transcutan idegstimulátor.

A pacemakeres betegek a beültetés után a kornak 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 (fém-detektorok) 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 pacemaker dependencia áll fenn, mivel a különböző interakciók fő veszélye, hogy a pacemaker működését leállítják, ami dependens betegnél asystoliát okozhat. Ez évben kerültek forgalomba MR kompatibilis pacemaker rendszerek. E készülékeket az MR vizsgálat előtt át kell programozni, majd a vizsgálat után visszaállítani a korábbi programot. Defibrillátornál nem MR kompatibilis pacemakerreknél MR továbbra sem végezhető. Extracorporealis lithotripsianál 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 sec) használata. Pacemaker dependens 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 pacemaker teleptől. Cardioversio során nem szabad a pacemakert fix módba állítani, mivel hibás szinkronizáció következtében kamrafiibrilláció léphet fel. Az egyre terjedő rádiófrekvenciás katéter ablatio okozhat működési zavart, a beavatkozásnál programozó mindig legyen kéznél. Fontos alapszabály, hogy e beavatkozásokat követően a pacemaker működését ellenőrizni kell.

Ajánlott irodalom

1. Wilkoff B, Aurichio A, Brugada J, Cowie M, Ellenbogen KA, Gillis AM, Hayes DL, Howlett JG, Kautzner J, Love CJ, Morgan JM, Priori SG, Reynolds DW, Schoenfeld MH, Vardas PE. HRS/EHRA Expert Consensus on the Monitoring of Cardiovascular Implantable Electronic Devices (CIEDs): Description of Techniques, Indications, Personnel, Frequency and Ethical Consideration. *Europace* 2008; 10: 707 – 725.
2. Merkely B, Róka A. Pacemaker és implantálható-cardioverter defibrillátor kezelés. *Kardiológiai útműtató 211/II. Medition Kiadó, Budapest, pp. 189-176.*
3. Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA, Estes M, Freedman RA, Gettes LS et al. *AHA/ACC/HRS 2008 Guidelines for Device-based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities. Circulation* 2008; 117: e-350-e408.
4. Merkely B. Pacemaker és implantálható cardiverted defibrillátor terápia. *Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2007. pp. 145-149.*
5. Szilágyi Sz, Merkely B: *Vezethet-e autót a pacemaker vagy implantálható cardioverter defibrillátor beültetésen átesett beteg? Kardiológus* 2008; 3: 37-40.
6. Bóhm Á: *Pacemaker kezelés: indikációk, eredmények, a betegellenőrzés módszerei. Orvosképzés* 2008; 83:29-37.

Az implantábilis cardioverter-defibrillátor (ICD) kezelés indikációi

Indications for implantable cardioverter defibrillator therapy

Borbola József

Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet

Kulcsszavak: hirtelen szív(arrhythmia)halál, implantábilis cardioverter-defibrillátor (ICD), primer prevenció, secunder prevenció
Keywords: sudden cardiac (arrhythmic) death, implantable cardioverter defibrillator (ICD), primary prevention, secondary prevention

Az ezredforduló után a cardiovascularis mortalitás a halálozás vezető oka a nyugati világban. A szívhalál gyakran hirtelen, váratlanul következik be, epidemiológiai számítások szerint évente mintegy 450 ezer áldozattal az USA-ban és Európában egyaránt. A hirtelen szív(arrhythmia)halál (HSZH) 80%-a a középkorú férfiakon következik be, 70–80%-a otthon, az esetek túlnyomó többségében coronariabetegség következtében. A HSZH hátterében elektromos katasztrófa, döntően (80%) kamrai tachy-arrhythmia (kamrai tachycardia/ kamrafibrilláció), kisebb részben brady-arrhythmia (asystolia, elektromechanikus disszociáció) áll. A HSZH bekövetkezhet strukturális szívbetegség (coronaria-atherosclerosis, cardiomyopathiák, congenitalis szívbetegség, billentyű-betegségek stb.) következtében, vagy különösen fiatalabb életkorban ún. primer elektromos szívbetegség, szívizommembrán ion-csatorna zavar (ún. channelopathiák, pl. Brugada-szindróma, LQTS, SQTS, CPVT stb.) vagy az arrhythmogen jobb kamrai dysplasia/cardiomyopathia által kiváltott kamrai tachyarrhythmia miatt.

A HSZH katasztrófális esemény, tragédiát, veszteséget jelent nemcsak a családnak, hanem a társadalomnak egyaránt. Közegészségügyi jelentősége is igen nagy, mivel a HSZH látszólag egészséges személyeknél, váratlanul, idő előtt következik be.

A HSZH túlélésének az esélye igen alacsony amennyiben kórházon kívül (otthon vagy közterületen) következik be, a túlélés a kórházi hazabocsátásig mindössze 5% körül van. A túlélés kulcsa a korai elektromos defibrillálás, a CPR azonnali megkezdése; minden perc késedelem 10%-kal csökkenti az életben maradás esélyét. Sajnos azonban a túlélést követően is igen rossz a prognózis: a betegcsoport mintegy fele meghal két éven belül. Kivételt jelent ez alól az, ha a HSZH az akut szívizom-infarctus heveny, korai szakában következik be (ún. primer kamrafibrilláció), ekkor a kialakuló szívizom-infarctus nagysága és a sürgősségi kardiológiai ellátás (primer PCI) elérhetősége és minősége a prognózist befolyásoló fő tényező.

A gyógyszeres kezelés (adrenerg béta-blokkolók, ACE-gátlók, ARB-szerek, statinok, aspirin, omega-3-PFUA stb.) nem vagy csak csekély mértékben csökkentik a HSZH rizikóját, sőt bizonyos gyógyszerek (pl. nátriumcsatorna-gátló antiarrhythmias gyógyszerek) ún. proarrhythmias hatása [CAST (1989) vizsgálat] fokozhatják a HSZH esélyét (1).

Az ICD-implantáció rövid története

Az ICD kifejlesztésének (*Michael Mirowski*) célja a kialakult, HSZH-hoz vezető tartós kamrai tachycardia/kamrafibrilláció gyors, pontos felismerése, majd elektromos impulzusokkal való hatékony megszüntetése. Az első humán ICD-implantáció thoracotomiás módszerrel 1980-ban történt az USA-ban. Az első hazai ICD-beültetésre 1994-ben került sor (*Richter és Borbola*). A technológiai fejlődéshez tartozik az ICD méretének fokozatos csökkentése, az endocardialis, transzvenás implantáció megoldása (1988), a bifázikus defibrilláló elektromos hullámforma, az antitachycardia ingerlési formák (ATP) bevezetése (1991), a pacemakerhez hasonló, pectoralis implantáció (1995), a DDD pacemaker és az ICD kombinációja (DDICD) (1996), a DDDR + ICD lehetősége és a szimultán pitvari defibrillálás kidolgozása (1998). Újabb fejlődés volt a biventricularis ingerlés, a reszinkronizációs kezelés (CRT) és az ICD terápia (CRT-D) együttes alkalmazása. Nemrégiben újabb előrelépés történt: a mellkason teljesen subcutan implantálható ICD (S-ICD) kifejlesztése és klinikai alkalmazhatósága (2010), amely nemcsak az implantációt könnyíti, hanem a lehetséges korai és késői szövődmények lehetőségét is jelentősen csökkenti (2). Az elmúlt években megjelentek az ún. „home monitoring” az ICD-s betegek gondozását elősegítő rendszerek (mobiltelefon, Internet, stb.), amelyek révén az ICD készülékek távolról lekérdezhetők, az ICD működésével kapcsolatos problémák proaktív módon megelőzhetők, a költséges utánkövetéses klinikai ellenőrzések száma csökkenthető (1). Az ICD technológiai kifejlesztése nemrégiben megoldotta a régi orvosi kívánalmat, az MRI vizsgálatokkal kompatibilis ICD-k alkalmazhatóságát.

Az ICD felépítése és működése

A manapság használatos ICD-k szövetbarát titániumházba (ún. can) zárva hat fő alkotórészt tartalmaznak: lítium-jodid telep energiaforrást, erősítőt, mikroelektronikát (mikroprocesszor, logikai áramkör, eseménytároló, pacemaker stb.), valamint egyenáramú transzformátort és szabályozó áramkört, két kondenzátort, telemetria tekercset. Az ICD generátorhoz csatlakozik a flexibilis jobb pitvari és/vagy jobb kamrai elektróda. Az elektródák által érzékelt elektromos jelek az erősítőbe, majd a logikai egység-

be kerülnek. A kapott jelek temporalis, morfológiai kiértékelése után az ICD különböző detekciós algoritmusok alapján eldönti, hogy fennáll-e kamrai tachyarrhythmia. Ha igen, akkor az ICD egyéni, optimális előzetes beprogramozása alapján megtörténik a kamrai ritmuszavar progresszív kezelése [ATP (burst vagy ramp ingerlés), elektromos cardioversio, defibrillálás, szükség esetén ún. back-up pacemaker ingerlés].

Ha a szívfrekvencia a beállított alapfrekvencia alá kerül, az ICD egy- vagy kétüregű pacemakerként működik. A sinusfrekvencia és a kamrai tachycardia frekvenciáinak között az ICD nem alkalmaz kezelést, a szív működést normálisnak érzékeli. Az egyénileg beállított kamrai tachycardia frekvenciasáv felett az ICD a kamrai tachycardiának megfelelő terápiát, a kamrafiibrilláció frekvenciasáv esetén pedig elektromos defibrillálást kezdeményez (1).

Az ICD kezelés hatékonyságát, szupeorítását a gyógyszeres, antiarrhythmias (amiodaron) kezeléssel szemben, az ösztörtalítást, az arrhythmiahalálózást csökkentő magabiztos effektívtíását számos klinikai vizsgálat igazolta különböző betegpopulációban primer és szekunder prevencióban egyaránt.

ICD klinikai vizsgálatok

▶ Primer prevenció, profilaktikus vizsgálatok

1. *MADIT* (1996): postinfarctusos (>3 hét), csökkent bal kamrai ejekciós frakció (<35%), nem tartós kamrai tachycardiás (Holter) betegekben EPS-t végeztek. Azokat a betegeket, akiknél az EPS során iv. procainamiddal nem gátolható tartós tachy-arrhythmia lehetett kiváltani, ICD-s vagy gyógyszeres (döntően amiodaron) csoportokba randomizálták. A két éves utánkövetés alatt jelentős, 54%-os ösztörtalítás-csökkenés igazolódott az ICD-s csoport javára.
2. *MUSTT* (1999): postinfarctusos betegek, csökkent bal kamrai systolés funkció (EF<40%), nem tartós kamrai tachycardia (Holter) beválasztási kritériumok alapján. 2202 betegnél EPS-t végeztek. 765 betegnél (35%) volt tartós kamrai tachycardia indukálható. Ezeket két csoportba randomizálták. Az egyik betegcsoport nem kapott antiarrhythmias gyógyszeres kezelést, a másik csoportot EPS alapján kezelték, és további két alcsoportba sorolták: az egyik alcsoport ICD-kezelést kapott, a másik pedig az EPS során kiváltott kamrai ritmuszavart megszüntető antiarrhythmias gyógyszeres kezelést. Az ötéves utánkövetés után az ICD-s betegcsoport halálózása 9% volt a nem kezelt betegcsoport 32%-os és az antiarrhythmias szerrel kezelték 34%-os ösztörtalításához képest.
3. *CABG-Paten* (1993): A vizsgálatba való bevonás kritériumai: CABG-műtési indikáció + csökkent bal kamrai systolés funkció (<36%) + kóros ún. jelátlagolt EKG-lelet voltak. A 900 beteget ICD-vel vagy antiarrhythmias gyógyszerrel kezelt csoportokba randomizálták. A CABG-műtétet követő átlagosan 32 hónap utánkövetési idő alatt nem mutatkozott szignifi-

káns különbség az ösztörtalításban a két betegcsoport között. A negatív vizsgálati eredmény széleskörű kritikát kapott (pl. spontán vagy indukálható kamrai tachy-arrhythmia nem volt kritérium).

4. *MADIT-II.* (2002): A tanulmányba postinfarctusos (legalább egy hónappal az eseményt követően), csökkent bal kamrai systolés funkció (<30%) betegeket vontak be, 742 beteg ICD-kezelést, 490 beteg pedig antiarrhythmias gyógyszeres terápiát kapott. Az ICD-implantáció az antiarrhythmias gyógyszeres kezeléssel összehasonlítva, a 20 hónap utánkövetés alatt 31%-os relatív kockázatsökkenést eredményezett az ösztörtalításban, ezért a vizsgálatot idő előtt leállították. Az alcsoportanalízisek arra utaltak, hogy az ICD kezelés a leghatékonyabb a 60 évnél fiatalabb, 25% bal kamrai systolés funkció alatti, 150 ms-nál szélesebb QRS-sel rendelkező betegeken. Nem volt szignifikáns különbség az együregű és a kétüregű ICD-s betegek ösztörtalításában.
5. *DINAMIT* (2004): A tanulmány 40 napon belül szívizom-infarctusos betegeken, magas arrhythmia-rizikó (EF<35%, csökkent HRV vagy emelkedett nyugalmi szívfrekvencia) esetén vizsgálta az ICD terápia hatékonyságát. 674 beteg 30 hónapos utánkövetése után az ICD-s és a gyógyszeres betegcsoportok között az ösztörtalítás tekintetében nem volt érdemi különbség, bár az ICD-implantáció az arrhythmia-halálózást jelentősen csökkentette. A *DINAMIT* és a későbbi *BEST-ICD* (2005) vizsgálat eredménye alapján is a korai postinfarctusos szakban az ICD implantáció nem ajánlott.
6. Non-ischamiás cardiomyopathias betegeken a *CAT* (2002), az *AMIOVIRT* (2003) és a *DEFINITE* (2004) vizsgálatok nem igazolták az ICD-terápia ösztörtalítást javító hatékonyságát a legjobb gyógyszeres kezeléssel szemben.
7. *SCD-HeFT* (2005): A tanulmány 2521 betegen (ischamiás és nonischamiás, cardiomyopathias vegey betegcsoportban) vizsgálta az ICD kezelés és az amiodaron hatékonyságát, a HSH megelőzésében csökkent balkamrai systolés funkció (<35%), NYHA II-III stádium esetén. Az 5 éves utánkövetés során az ICD 7,2%-kal csökkentette az ösztörtalítást (25%-os szignifikáns relatív ösztörtalítás-csökkenés) az amiodaron kezeléshez képest. Az amiodaron nem volt hatékonyabb a placebo-nál. Az ICD hatékonyságban nem volt különbség az ischamiás és nem ischamiás betegcsoportok között. Az ICD kezelés hatására NYHA II. stádiumban a relatív ösztörtalítás jelentősen csökkent (-46%), míg NYHA III. stádiumban nem szignifikánsan nőtt (1).

▶ Szekunder prevenció tanulmányok

1. Három másodlagos prevenció vizsgálat [*AVID* (1997), *CIDS* (1995), *CASH* (1998)] egyértelműen bizonyította, hogy magas HSH-rizikójú, kamrai tachy-arrhythmias epizódon átesett, sikeresen reszuszcitált betegeken az ICD implantációval jelentős ösztörtalítás-csökkenés érhető el a gyógyszeres kezeléssel (általában amiodaron) összehasonlítva. Az ICD-kezelés

hatékonysága legjobban a jelentősen csökkent bal kamrai systolés funkció (22%) esetén emelkedett ki a gyógyszeres kezelés ellenében (1).

2. A *MAVERIC* (2004) vizsgálat a HSZH másodlagos prevenciójában 214 betegen tanulmányozta az empirikus amiodaron kezelés, valamint az EPS-sel irányított intervenciók (ICD, revaszkularizáció, antiarrhythmiasz gyógyszerek) hatékonyságát. A 6 éves utánkövetés során az ICD-terápia bármely más kezelési formánál szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult, így sikeresen reszuscitált HSZH epizód után EPS-nek nincsen bizonyított szerepe a további kezelés megválasztásában, ICD beültetése szükséges.

Az ICD-kezelés indikációi

Az ICD-implantáció indikációjaként szerte a világon az ACC, AHA, ESC legutóbbi közös ajánlását (2006, 2008) fogadják el (3, 4). Hazai ICD ajánlást legutóbb a Kardiológiai Szakmai Kollégium adott ki 2006-ban (5).

Az ICD implantáció indikációi két nagy csoportra oszthatók: primer és szekunder prevenció indikációk. Az előzőekben említett nagy ICD-s klinikai vizsgálatok eredményei alapján a primer prevenció, profilaktikus betegcsoportban elért ICD-s összhálozás-csökkentés legalább akkora, mint a szekunder prevenció betegcsoport esetében.

Az ICD kezelés indikációi az ACC/AHA/ESC ajánlás alapján (3) a következők:

▶ I. osztály

1. ICD-implantáció javasolt a HSZH másodlagos prevenciójára azoknál a betegeknél, akik
 - ▶ túléltek a kamrafibrillációt vagy a hemodinamikailag instabil kamrai tachycardiát, vagy
 - ▶ a kamrai tachycardia syncopés epizódhoz vezetett és a bal kamrai systolés funkció csökkent (<40%).
2. ICD-implantáció javasolt primer prevencióban a HSZH és az összhálozás csökkentésére NYHA II. és III. stádium esetén:
 - ▶ korábbi szívizom-infarctust elszenvedett betegek legalább 40 nappal az AMI után, akiknek csökkent a balkamrai systolés funkciója (<30% – <40%). (Evidenciaszint: A)
 - ▶ nemischaemiás cardiomyopathiás betegek, akiknek csökkent a bal kamrai systolés funkciója (<30- <35%). (Evidenciaszint: B)
3. ICD implantáció indikált a következő betegeknél:
 - ▶ Bal kamrai systolés diszfunkciós, postinfarctusos betegek, akiknél hemodinamikailag instabil, tartós kamrai tachycardia jelentkezik. (Evidenciaszint: A)
 - ▶ Nemischaemiás dilatált cardiomyopathiás betegek jelentős bal kamrai systolés diszfunkcióval, tartós kamrai tachycardiával. (Evidenciaszint: A)
 - ▶ Congenitalis szívbetegségben szenvedő betegek, akik túléltek egy keringésleállást, a rever-

zibilis okok kizárása és a kiváltó ok megállapítását célzó kivizsgálást követően. (Evidenciaszint: B)

- ▶ Hypertrophiás cardiomyopathiás beteg tartós kamrai tachycardiával és/vagy kamrafibrillációval. (Evidenciaszint: B)
- ▶ Brugada-szindrómás beteg korábbi keringésleállással kamrai tachy-arrhythmia következtében. (Evidenciaszint: C)

▶ IIa osztály:

1. ICD-implantáció megalapozott a következő esetekben:
 - ▶ Korábbi szívizom-infarctust elszenvedett betegek legalább 40 nappal az AMI után, csökkent balkamrai systolés funkcióval (<30% – <35%), NYHA I. stádiumban. (Evidenciaszint: B)
 - ▶ Recurrens, tartós kamrai tachycardiák kezelésére postinfarctusos betegeken normális vagy közel normális bal kamrai systolés funkció esetén. (Evidenciaszint: C)
 - ▶ Tisztázatlan syncopés epizód, jelentős bal kamrai systolés diszfunkció, nemischaemiás dilatált cardiomyopathia esetén. (Evidenciaszint: C)
2. ICD-implantáció megalapozott Brugada-szindrómás betegen dokumentált kamrai tachycardia esetén, amely nem vezetett keringésleálláshoz, és megfelelő a túlélési esélye, jó funkcionális státuszban >1 évig. (Evidenciaszint: C)

▶ IIb osztály:

1. Az ICD-implantáció megfontolandó primer prevenció szándékkal a HSZH és az összhálozás csökkentése céljából.
 - ▶ Nemischaemiás szívbetegség + csökkent bal kamrai systolés funkció (<30% – <35%), valamint NYHA I. funkcionális stádium esetén.

▶ IIa osztály indikáció CRT-re:

1. Kombinált ICD és CRT hatékony lehet primer prevenció szándékkal a HSZH és az összhálozás csökkentése céljából.
 - ▶ NYHA III-IV. funkcionális osztály, optimális gyógyszeres kezelés mellett, sinusritmus esetén, ha a QRS ≥ 120 ms.
2. CRT kezelés ICD hiányában is megalapozott a HSZH prevenciójára a következő betegeken:
 - ▶ NYHA III-IV. funkcionális stádium + csökkent bal kamrai systolés funkció (<35%) esetén, ha a QRS ≥ 160 ms (vagy legalább 120 ms, ha a kamrai disszinkroniának egyéb más bizonyítékai is jelen vannak). (Evidenciaszint: B)

Az ICD készülékek implantáció utáni beszabályozása, ún. beprogramozása, az adott beteghez adaptált pontos beállítása primer és szekunder prevenció betegek eseteiben, különösen CRT-D vonatkozásában speciális magas szintű szívelektrofiziológiai, szubspecialista szakismereteket igényel végig az utánkövetés, az ICD speciális problémák

(pl. nem megfelelő shock-kezelés 10–20%) elhárítása során. Ezek ismertetése meghaladja a közlemény terjedelmi kereteit, utalunk speciális szakkönyvekre (1).

Hazánkban jelenleg 12 centrumban ültetnek be ICD-t, illetve 10 központban CRT-D rendszereket. A hazai ICD implantációs számok az elmúlt évtizedben dinamikusan

fejlődtek, jelenleg az európai középmezőnyhöz tartozunk: 2007-ben 70/1 millió lakos, 2008-ban 75/1 millió lakos (6). 2010-ben 51,5/1 millió együregű, illetve 20,4/1 millió kétüregű defibrillátor implantációja történt meg. A fejlett nyugat-európai országokhoz viszonyítva azonban szembevető a lemaradásunk (7).

Irodalom

1. Merkely B: Pacemaker és implantálható cardioverter defibrillátor terápia. *Klinikai bizonyítékok. Medicina Könyvkiadó ZRT, Budapest, 2007; 73-97.*
2. Bardy GH, Warren MS, Hood MA, et al: An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *N Engl J Med* 2010 (10.1056/NEJM0a0909545).
3. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and prevention of sudden cardiac death – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1064-1108.
4. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al: ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: executive summary *Heart Rhythm* 2008;5:934-55 (erratum: *Heart Rhythm* 2009;6(1):e1.).
5. Csanádi Z, Merkely B: Pacemaker és implantálható cardioverter defibrillátor kezelés. In: *Kardiológiai Útmutató 2006/II. – Klinikai Irányelvek Kézikönyve (szerk.) Kardiológiai Szakmai Kollégium, Medition Kiadó, Budapest 2006; 85-106.*
6. Zima E: Ritmuszavarok eszközös kezelése Magyarországon 2008-ban. *Pacemaker-, implantálható cardioverter defibrillátor-, reszinkronizációs és ablációs kezelés. Card. Hung.* 2009;39:1-7.
7. Clemens M, Gellér L, Csanádi Z, Zima E: Pacemaker implantációk számának alakulása hazánkban 2009-2010. *Card Hung* 2011;41:156-159.

Felnőttek kórházon kívüli hirtelen halála: az újraélesztés aktuális kérdései

Cardiopulmonary resuscitation in adult out-of-hospital cardiac arrest

Rudas László

SZTE, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet

Kulcsszavak: hirtelen szívhalál, reszuscitáció

Keywords: sudden death, resuscitation

A felnőttek hirtelen szívhalála nagy kihívást jelent az orvostudomány számára. Bár a kardiológia rohamos fejlődése javítja a szívbetegség életkilátásait, ezzel párhuzamosan a lakosság életkora hosszabbodik, és körükben egyre nő azok száma, akik heveny szívrohamok túlélői, illetve krónikus szívelégtelenségben szenvednek. Így a hirtelen szívhalál változatlanul gyakori jelenség. Incidenciája Észak Amerikában és Európában egyaránt 50-65/100 000 lakos/év. Gondot okoz, hogy gyakori a betegek otthonában zajló, szemtanú által nem észlelt szívhalál. Az újraélesztés gyakorlati eredményei csak lassan változnak. A kórházon kívüli hirtelen szívhalál túlélése immár 30 éve 5-7% körül stagnál (1).

A reszuscitáció modern kori története a XX. század közepén kezdődött. Kiemelkedő pillanat volt, amikor a Johns Hopkins Egyetem kutatói, az elektromérnök *William Kouwenhoven* vezetésével, felfedezték a zárt mellkasú mellkaskompressziót, s annak alkalmazásával megnyújtották a sikeres defibrillációhoz rendelkezésre álló időt. *Safar* és *Elam* a Baltimore City Hospitalban időközben kidolgozták a légútbiztosítás és a szájtól-szájba lélegeztetés szisztematikus elveit. A két munkacsoport egyeztetette eredményeit, majd 1960-ban összefoglalták a zárt mellkasú mellkaskompresszió, a szájtól-orrba lélegeztetés és a csatlakozó defibrillálás, azaz a „cardiopulmonalis reszuscitáció”, (CPR) egybefüggő, évtizedeken keresztül változatlan formában uralkodó rendszerét (2). A reszuscitációs stratégiában áttörést jelentett az elvek egyeztetésére létrehozott nagy nemzetközi szervezet, az ILCOR 2005-ös ajánlása (illetve az ezen alapuló vezérfonalak) (3, 4). Ez az ajánlás hosszú időre meghatározza gyógyító és kutató tevékenységünket, ezért elveire röviden itt is ki kell térnem.

A 2005-ös ajánlás elméleti alapjai és technikai háttere

▶ A kamrafiibrilláció háromfázisú, idő függő modellje

Felnőttkorban a szemtanú által látott hirtelen halál hátterében zömmel kamrafiibrilláció áll. A defibrillálás esélye reszuscitáció híján a ritmuszavar kezdetétől percenként 7-10 százalékkal csökken. Teendőinket a „háromfázisú, időfüggő modell” határozza meg (5). Az első 4-5 perc az „elektromos” fázis. Ekkor a defibrillálás nagyon

hatékony. A „keringési” fázis az 5-től 10-dik percre terjed. Ekkor az elsődleges cél a coronaria- és agyi perfúziós nyomás fenntartása mellkas kompresszióval. Ezzel a kitágult szív kiürülését és létfontosságú szubsztrátumok ellátását biztosítjuk. A fibrilláció 10-dik perce után jelentkező „metabolikus” fázisban komplex problémával állunk szemben, melyben a globális hipoxia és a reperfúziós károsodás játszik szerepet.

▶ A koszorúér-perfúzió fenntartása

A koszorúér perfúziós nyomás (CPP), a kompresszió relaxációs fázisában az aorta és a jobb pitvar nyomása közt mért gradiens. Kompressziót követően a rugalmas mellkasfal visszatér eredeti helyzetébe, és „szívó” hatást gyakorol a vénás visszaáramlásra, (*nem szabad akadályozni a mellkasfal visszatérését, a „recoil-t”!*). A kompressziókkal mozgásba hozzuk a mellkasi aortában lévő véroszlopot. Az áramlás gyorsulásával fokozatosan nő a CPP. A kompressziók leállításakor az áramlás lecsökken, és vele elvész a perfúziós nyomás. A pauzák alatti alacsony CPP a kompressziók újraindítását követően még több cikluson keresztül a kritikus érték alatt marad. **A kompressziók minél ritkább megszakítása, és a pauzák tartamának rövidítése alapvető cél.**

▶ A defibrillátorok szerepe

A korszerűbb defibrillátorok bifázisos shockot adnak. Ezeknél a siker aránya az első sokknál is magas, s így, a pauzák kurtítása érdekében eltörölték a korábbi, „sorozat sokk” stratégiát. A (fél)automata külső defibrillátor, (AED) könnyű, telepről működtethető eszköz, mely képes ritmusanalízisre, és informálja az újraélesztőt a shock szükségességéről. A kamrai tachycardia, illetve fibrilláció felismerésében az eszköz szenzitivitása 98%, specificitása 100%. Új távlatokat nyitott a közterületeken elhelyezett AED (public access defibrillátor – PAD). Célszerű, ha az AED-telepítéshez egy program kapcsolódik. A szakértők javasolják, hogy az AED-t gyorsan elérhető helyre telepítsék, és az újraélesztői válasz tervezett, begyakorolt tevékenység legyen. A cél az, hogy kritikus időszakban, (tömeg jelenlétekor), legyen képzett újraélesztő a helyszínen. Szoros kapcsolatot kell kialakítani a mentőszolgálatokkal, ki kell építeni a kommunikációs csatornákat. A folyamatos minőségellenőrzés az AED-k műszaki állapotától az önkéntesek újraélesztési készségének ellenőrzéséig terjed.

▶ A laikus újraélesztők szerepe

Az, hogy a hirtelen halál jelenségét a laikusok felismerik, a túlélés döntő meghatározója. Félreértést okozhat a beteg gaspoló légzése, melyet avatatlanok „életjelenségnek” vélhetnek. A következő lépés, hogy az észlelő segítséget hívjon, és megkezdje az újraélesztést. A laikus reszuscitáció megduplázza, megháromszorozza a túlélést. E hallatlan előnyhöz képest a tényleges újraélesztési aktivitás aránya a különböző összefoglalókban erősen változó, gyakran alacsony. A laikusok tartózkodásának jelentős oka, hogy ódzkodnak a száj-tól-szájba lélegeztetéstől. Ehhez az újraélesztési ismeretek hiánya, és esetenként a jogi következményektől való félelem társul. 2005-re az összegyűlt állapot-kísérletes adatok, és retrospektív módon analizált regiszter adatok azt bizonyították, hogy a mentő megérkezéséig „csak kompresszióval” folytatott laikus újraélesztés nagyon hatékony beavatkozás. Ugyancsak bizonyítható, hogy a laikusok számára a „csak kompressziós módszer” könnyebben tanítható, s emlékezetükben hosszabb ideig megőrződik (6).

▶ A 2005-ös ajánlás fő elemei

Az ajánlások a háromfázisú, időfüggő modell alapján készültek. Számos módosítás szolgálta a lehető legrövidebb pauzákkal megszakított folyamatos mellkas-kompressziót, nagy súlyt fektetve a kompresszió frekvenciájának és minőségének biztosítására. Lerövidült az előírt „tanakodási idő” (életjelenség-, ritmusellenőrzés stb.)

- ▶ **A mellkas kompresszió-befújás arány 30:2-re változott.** A megfelelő minőségű kompresszió 5 cm körüli mellkaskiterést eredményez, a javasolt frekvencia 100/perc.
- ▶ Az életjelenségek laikus megítélése nagyon leegyszerűsödött. A laikusok számára „**megengedhetővé**” vált a csak kompresszióval folytatott újraélesztés.
- ▶ A kikerülő professzionális újraélesztőnek az újraélesztés mellkas kompressziókkal történő indítását írták elő.
- ▶ Sokkolandó ritmusnál egy sokk leadását követően ritmus ellenőrzés nélkül azonnali visszatérést írtak elő a 30:2 kompresszió-befújás arányú reszuscitációhoz. Csak e ciklus végén engedélyezték a ritmus kontrollt.
- ▶ A fentiek értelmében változtak az AED algoritmusok.
- ▶ Sokkolható ritmussal észlelt betegeknél **javasolták a terápiás hypothermiát.**

A 2005 óta felhalmozódó ismeretek, új szempontok

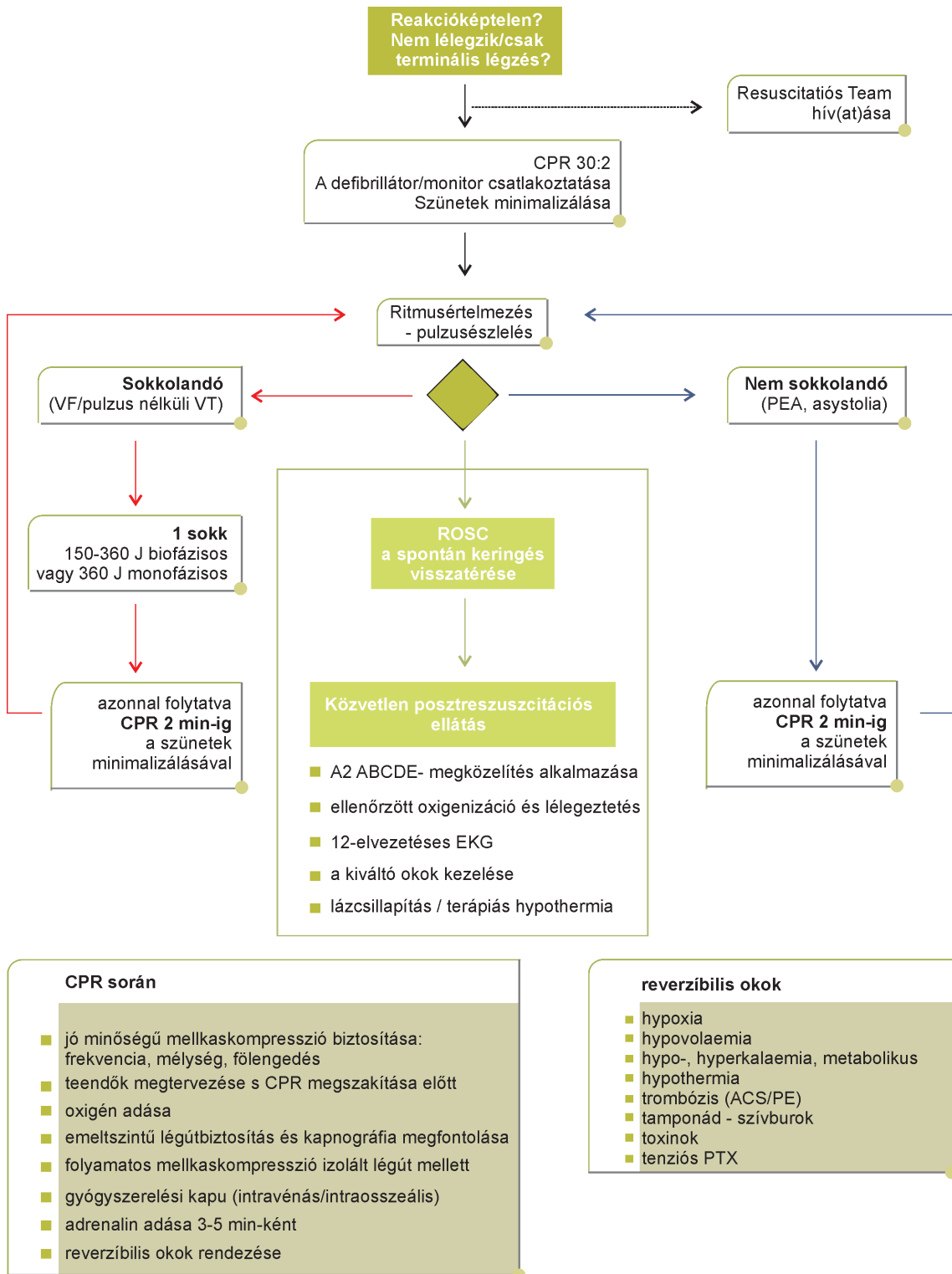
A 2005-ös irányelvek arra irányultak, hogy a mellkaskompresszió nélkül telő időszakok lehetőség szerint ritkuljanak, illetve lerövidüljenek. Ezt a törekvést az új ajánlás figyelembevételével végzett vizsgálatok messzemenően visszaigazolták (7). Ugyanakkor, a 2005-ös ve-

zérfonál alkalmazásával sem sikerült teljesen kiküszöbölni az idővesztéseket. A nagy észak-amerikai kutató hálózat, a „Resuscitation Outcome Consortium”, (ROC) nemrég egy olyan retrospektív vizsgálatról számolt be, melyben automata defibrillátorok 2005-és 2007 között rögzített adatai alapján vizsgálták a kompresszió nélküli pauzák és a túlélés kapcsolatát 815 betegben (8). Az AED-k impedancia változások alapján szolgáltatott információt a mellkas kompressziókról. Pre-sokk pauzaként definiálták a mellkas kompressziók megszűnése és a sokk leadás közt eltelt időt, post-sokk pauzaként pedig a sokk leadás és a kompressziók újrakezdése közti időtartamot. A kettő összegét peri-sokk pauza és a kedvezőtlen kimenetel független prediktorának bizonyult (8). Ez, és a hasonló megfigyelések a szabályok további szigorítására ösztönöztek.

A 2005-ös vezérfonálban már egyértelműen szerepet kapott a posztreszuscitációs kezelés, ezen belül a terápiás hypothermia kérdése. 2008-ban jelent meg az ILCOR konszenzus nyilatkozata, melyet teljes egészében a posztreszuscitációs szindrómának, illetve ellátásnak szenteltek (9). Ez a nyilatkozat előjelezte, hogy a kérdés az elkövetkező irányelvek középpontjába kerülhet. Sokkolható ritmusoknál a hypothermiás kezelés hatását már 2005 előtt prospektív randomizált vizsgálatok támasztották alá. Időközben nagyon sok további, (nem prospektív vizsgálaton alapuló) beszámoló erősítette meg e kezelés hasznát, és azt, hogy nem sokkolható ritmusoknál is alkalmazható. A hypothermiás terápiától függetlenül, illetve azzal kapcsolódva, az elmúlt években egyre több közlemény számolt be az újraélesztett betegek katéteres intervenciók kezeléséről, s a kérdés helyet kapott a 2008-as ILCOR nyilatkozatban is. A posztreszuscitációs ellátás, az irányított hypothermia és a szívkatéteres háttér igénye nagy gyakorlatú, specializált, regionális központok létrehozásához vezet (10).

A laikus újraélesztés szerepét nem lehet kellően hangsúlyozni. Mint már szóltam róla, az ILCOR 2005-ös ajánlása megengedő volt a „csak-kompresszióval” végzett laikus reszuscitációval szemben. Ez az álláspont azonban az ILCOR egyes tagszervezeteinél bizonyos fokig eltérő módon került megszövegezésre. Időszerűvé vált az ajánlás egységes, félreérthetetlen megerősítése.

Az ILCOR új ajánlásaira alapozva az Európai Reszuscitációs Társaság és a Magyar Reszuscitációs Társaság 2010-ben új irányelveket jelentetett meg (11, 12). A fentiekben részletezett megfontolások, illetve új szempontok beépítése az ajánlásba a 2005-ös vezérfonállal szemben nem hozott drámai változásokat. **Számomra a legfontosabb fejlemény, hogy a posztreszuscitációs ellátás központi szerepet kapott.** Az új általános reszuscitációs algoritmust az 1. ábra mutatja be. A részletes, magyar nyelvű ajánlásokat az érdeklődő a MRT honlapján megtekintheti (<http://www.reanimatio.com>). Itt az ajánlásokból csupán a felnőttek újraélesztésére vonatkozó, új, releváns elveket emelhetem ki.



1. ábra

Az újraélesztés főszémája (12)

Stratégiai jelentőségű módosítások

- ▶ A mentésirányító szerepét pontosították. Feladata a protokollon alapuló, irányított kikérdezés, mely az eszméletlen (unresponsive) állapotra, illetve a légzésre (gasp) irányul. **Képzetlen újraélesztőknek a mentésirányító telefonon „csak kompressziós” protokollt vezényel!** A képzett újraélesztő a 30:2-es kompressziós-ventilációs sémát követheti.
- ▶ Az új vezérfonál további lépéseket tesz a mellkas kompresszió nélkül töltött idő rövidítésére. Megállapítják, hogy az újraélesztést végző személy elektromos sérülésének az esélye gumikesztyű használatával minimalizálható. **Javasolják, hogy a kompressziókat a defibrillátor töltése alatt is folytassuk, és a sokkot követően azonnal kezdjük újra. A cél, hogy a defibrillációs pauza ne haladja meg az 5 másodpercet.**
- ▶ **A sokkolható ritmussal észlelt betegeknél már korábban ajánlott hőmérséklet kontroll, illetve terápiás hypothermia a nem-sokkolható ritmussal észleltekre is kiterjeszhető.** A hypothermiás kezelés már az újraélesztés fázisában elindítható.
- ▶ **Comatosus állapotban érkező betegek prognózisának megítélésére egyelőre nincs biztos eszközünk (különösen akkor, ha terápiás hypothermiában részesülnek).**
- ▶ Megfelelő indikáció esetén **a koszorúér reperfüziós kezelést, (lehetőség szerint PCI-t) a beteg tudatállapotától függetlenül ajánlott elvégezni.** Az indikációt ST-eleváció, illetve NSTEMI ACS-nál az egyéb kockázati tényezők számbavételével meghatározott magas rizikó képezi.
- ▶ Az újraélesztést követő ellátást teljes körű, strukturált protokollokra kell építeni. (Beleértve a résztvevők szervezett kapcsolatának rendszerét, és a területi ellátás elveit.)
- ▶ A vezérfonál **hangsúlyozza az újraélesztés során végzett echokardiográfia szerepét.**

Néhány fontos, gyakorlati utasítás

- ▶ Defibrillátorhoz kapcsolt, monitorozott betegnél, a szemünk előtt jelentkező kamrafibrilláció, illetve kamrai tachycardia kezelhető 2-3 gyorsan egymást követően leadott defibrillációval. Ez az elv alkalmazható szívkatéteres laboratóriumban, illetve szívsebészeti posztoperatív időszakban (itt a

kompressziókkal járó mellkasi trauma különösen kerülendő).

- ▶ Az intratrachealis gyógyszer-adagolás már nem ajánlott, helyette az intravénás, illetve az intraosseális gyógyszer adagolás választandó.
- ▶ Asystoliában, illetve PEA-ban az atropin rutinszerű adása már nem javasolt.
- ▶ A spontán keringés visszatérését követően az oxigén terápiát úgy állítsuk be, hogy a pulzoximéterrel mért szaturáció 94-98% közt legyen. **A hiperoxia ártalmas!**
- ▶ A mellkas kompresszió minimális megszakításával járó korai endotrachealis intubáció **kizárólag nagy gyakorlatú újraélesztő számára engedélyezett! Lehetőség szerint használjunk kapnográfát!**
- ▶ A 10 mmol/l feletti vércukor érték kezelést igényel, azonban szigorúan kerülendő a hypoglykaemia!

Függőben maradt kérdések

A 2005-ös vezérfonál néhány kérdést nyitva hagyott. Bár egyértelművé vált, hogy az esetek döntő többségében a „keringési fázisban” kiérkező mentőegységnek még sokkolható ritmus esetén is mellkas kompressziókkal kell kezdeni az újraélesztést, nem volt egyértelmű, hogy az sokk előtt mennyi ideig kell folytatni reszuscitációt. Néhány csoport hasznosnak találta a 2-3 perces „előkezelést”. A kérdésre nemrég egy, a ROC által szervezett vizsgálat kereste a választ. Két szárnyon, 30 másodperces, illetve 3 perces, 30:2 kompresszió-befújás arányú újraélesztést követően alkalmazták az első sokkot. Ugyanabban a vizsgálatban egy másik, függőben lévő kérdést, az „impedance threshold device” (ITD) szerepét is tisztázni kívánták. A szorosan záró arcmaszkhoz illeszthető ITD belégzési rezisztenciát képezve, megfelelő minőségű mellkas kompressziók és mellkasfal recoil mellett fokozza az intrathoracalis negatív nyomást, s azon keresztül a vénás visszaáramlást. Mivel a „ROC PRIMED study” időközi adat-elemzése sem az első sokkot megelőző tartós CPR, sem az ITD tekintetében nem igazolták a várt előnyöket, a vizsgálatokat 2009-ben, a tervezettnél korábban lezárták (13, 14). A 2010-es ajánlások az első defibrillációs sokkot megelőző CPR-ra nem írnak elő mindenki által betartandó specifikus „minimális időtartamot”. A mechanikus keringéstámogató eszközök változatos formáit napjainkban is kiterjedten vizsgálják. Kellő evidenciák hiányában a 2010-es vezérfonalak ezek használatáról sem mondják ki a végső szót. A függőben lévő kérdésekre a jövő vizsgálatai adhatják mrg a választ.

Irodalom

1. Sasson C, Rogers MAM, Dahl J, et al: Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3:63-81.
2. Kouwenhoven WB, Jude WB, Knickerbocker GG. Closed chest cardiac massage. *JAMA* 1960; 173:1064-1067.

3. Tóth Z, Diószeghy Cs, Göbl G és mtsai. A Magyar Resuscitációs Társaság 2006. évi felnőtt alapszintű újraélesztési (BLS), valamint a külső automatizált defibrillátor (AED) alkalmazására vonatkozó irányelvei. *Újraélesztés* 2006; 4:5-11.
4. Tóth Z, Diószeghy Cs, Göbl G és mtsai. A Magyar Resuscitációs Társaság 2006. évi felnőtt emelt szintű újraélesztési (ALS) irányelvei. *Újraélesztés* 2006;4:12-15.
5. Weisfeldt ML, Becker LB. Resuscitation after cardiac arrest: a 3-phase time-sensitive model. *JAMA* 2002;288:3035-3038.
6. Kellum MJ. Compression-only cardiopulmonary resuscitation for bystanders and first responders. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13:268-272.
7. Ilper H, Kunz T, Pflieger H et al. Comparative quality analysis of hands-off time in simulated basic and advanced life support following European Resuscitation Council 2000 and 2005 guidelines. *Emerg Med J* published online September 15, 2010
8. Cheskes S, Schmicker RH, Christenson J, et al. Perishock pause. An independent predictor of survival from out-of-hospital shockable cardiac arrest. *Circulation* 2011;124:58-66.
9. Neumar RW, Nolan J, Adrie C és mtsai. Post-cardiac arrest syndrome. Epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2008;118:2452-2483.
10. Nichol G, Aufderheide TP, Eigel B és mtsai. Regional systems of care for out-of-hospital cardiac arrest. A policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121:709-729.
11. Nolan JP, Soar J, Zideman DA és mtsai. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 1: Executive summary. *Resuscitation* 2010; 81:1219-1276.
12. Diószeghy Cs, Hauser B, Tóth Z, és mtsai. A Magyar Resuscitációs Társaság 2011. Évi felnőtt emeltszintű újraélesztési (ALS) irányelvei. http://www.reanimatio.com/downloads/2011_als_mrt.pdf
13. <http://www.nih.gov/news/health/nov2009/nhlbi-06.htm>
14. Wesley K. PRIMED for failure? What the ROC PRIMED study should tell us about clinical trials and the way forward in reducing the toll of out-of-hospital cardiac arrest. *EMS Mag* 2010; 39:46-50.

Válogatás a Semmelweis Kiadó e-könyvei között



Van köztük szakkönyv, tankönyv, egyetemi jegyzet, orvostörténet, szórakoztató irodalom, magyar és idegen nyelvű kiadvány, hogy induláskor ki-ki találgon egy érdekeset magának!



A könyvkiadás évszázados tapasztalata új területekre lép. Annál is sokkal nagyobb léptekkel, mint amikor az ólombetűből a számítógépes szerkesztés-tördelés felé lépett a világ szédületes sebességgel. Most ezt a lépést nemcsak a könyvelőállítók, a könyves szakma résztvevői lélik meg, nem szűken az őket érintő változások ezek, hanem az olvasóké is!

Mennyi kérdés lesz még mindaddig, míg úgy vásárolunk e-könyvet, mint a hagyományos a könyvesboltban (vagy úgy sosem, hanem másképp?), míg készségi szinten letölthetünk egy-egy könyvet, hogy azt miképp fizessük, kölcsönözzük vagy végérvényesen rendeljük? Hogyan nyomtassuk, vagy nyomtassuk-e egyáltalán? Hova töltjük le, hogy alakítsuk könyvtárunkat? Mi kezeli majd könyvkészleteinket? Megszűnnek a könyvtárszobák, a könyvespolcok? A nappalink kiürül? Mely könyvet vegyük meg inkább hagyományos könyvként, s melyet nem? Hogyan lehet kényelmesen olvasni, a könyvjelzőket hogyan használhatom? Jegyzetelhetek-e benne? Ad-e olyan élvezetet, mint a könyv? Vagy jobbat, vagy kevesebbet? A kérdések egyre szaporodnak... a válaszokat a tapasztalás és az idő hozza meg.

www.semmelweiskiado.hu/e_konyvek/

Egyre bővülő választék!

Stabil angina pectoris

Stable angina pectoris

Keltai Máttyás

Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Tanszék

Kulcsszavak: ischaemiás szívbetegség, angina pectoris, revaszkularizáció, primer és szekunder prevenció

Key-words: ischaemic heart disease, angina pectoris, revascularisation, primary and secondary prevention

Az ischaemia oka a myocardium oxigénszükséglete és a kínálat közötti egyensúly megbomlása. Az oxigénszükséglet a frekvencia, a vérnyomás és a kontraktilitás fokozódása miatt emelkedhet, a kínálatot a coronaria-vérátáramlás és kisebb mértékben a vér oxigéntartalma határozza meg.

Klinikai jelek és tünetek

Az ISZB leggyakoribb tünete a mellkasi fájdalom. Krónikus ISZB esetén a mellkasi fájdalom többnyire stabil effort angina formájában jelentkezik. A stabil angina diagnózisának kritériuma, hogy az alábbi három jellegzetesség egyszerre megjelenjen:

- ▶ retrosternalis fájdalom/diszkomfort,
- ▶ terhelés vagy stressz váltja ki,
- ▶ nyugalomban vagy nitroglycerin bevitelére csökken.

Az anginát rendszerint terhelés, fizikai vagy pszichés stressz váltja ki, nem okoz necrosist, de a fájdalom alatt kimutatható a myocardium kontraktilis funkciójának károsodása. A típusos angina pectoris klinikai jeleinek ismertetésétől itt eltekintünk. Anginaequivalens jelenségeként értékelhetünk szinte minden terheléssel összefüggő, pihenésre rövid idő alatt megszűnő panaszt. A tünet háttérben álló betegség súlyosságát, a stabil angina instabillá válását a kísérő vegetatív tünetek (verejtékezés, hányinger, hányás) mellett az is jelezheti, ha a terhelhetőség csökken, kisebb terhelés váltja ki a fájdalmat, vagy gyakrabban, hosszabb ideig fennálló panasz jelentkezik. A kanadai kardiológiai társaság négyfokozatú súlyossági skálát definiált, és ezt a beosztást világszerte alkalmazzák.

Tünetmentes időszakban végzett *fizikális vizsgálat* az esetek többségében nem szolgáltat diagnosztikus támpontot, azonban számos jelet észlelhetünk, melyek alapján ischaemiás szívbetegség gyanújeleit megerősíthetjük (életkor, nem, hyperlipoproteinaemia, hypertonia, zörej a nagyerek felett, Doppler index stb.).

Kémiai laboratóriumi vizsgálatok szintén gyakran segítenek a diagnózisban. ISZB gyanúja esetén feltétlenül el kell végezni a vérkép (anaemia), a lipidprofil és a szénhidrát-anyagcsere laboratóriumi meghatározását.

A *mellkas-röntgenvizsgálat* segítségével kizárhatunk egyéb, mellkasi fájdalommal járó elváltozásokat.

A nyugalmi 12 elvezetéses EKG az ISZB diagnosztikájának legolcsóbb és talán legfontosabb módszere. Bizonyított ISZB esetén is a betegek mintegy felében nem találunk eltérést a nyugalmi EKG-felvételben. A panaszok idején készített 12 elvezetéses EKG, különösen a nyugalmi állapotban készült felvétellel összehasonlítva szolgáltat értékes információt. Specificitása és szenzitivitása meghaladja a nyugalmi EKG specificitását és szenzitivitását. Leggyakrabban ST-depressziót észlelünk, de átmeneti ST-elevatio is előfordulhat, sőt az EKG pszeudonormalizálódása (a nyugalmi EKG-n meglévő ST-T eltérések megszűnése) is viszonylag specifikus jele a myocardium ischaemiának. Tartós, 24 – 48 órás *ambuláns EKG-monitorozás* (Holter-monitorozás) során tisztázhatók, hogy jelentkeznek-e ischaemiára gyanús ST-T eltérések, és concordánsak-e a panaszok az EKG-eltérésekkel.

A coronariabetegség igazolásának két korszerű nem-invazív módszere a *multidetektoros komputertomográfiás coronaria-angiográfia* (MDCT) és a *mágnes rezonanciás coronaria angiográfia* (MRCT). Az MDCT negatív prediktív erőssége kiemelkedő. Pozitív esetben a találati biztonság kisebb. Az MRCT sugárterhelés nélkül képes leképezni az aortát és a nagyereket, és számos lehetőség kínálkozik a coronariabetegyek pontosabb diagnosztikájára. Az MDCT-vel összehasonlítva kevésbé alkalmas a coronaria szűkületek kimutatására. Különösen a nem mozgó myocardiumterületek életképességének meghatározására javasolják használatát.

A terheléses vizsgálatok érzékenyebbek az ischaemia kimutatásában, mint a nyugalmi vizsgálatok. A terheléses vizsgálatok specificitása és szenzitivitása azonban nagymértékben függ attól, hogy milyen a betegség prevalenciája a vizsgált betegcsoportban. Az ESC ajánlásban a következő módszerek szerepelnek az ischemia kimutatására:

- ▶ stressz-echokardiográfia,
- ▶ perfúziós scintigráfia,
- ▶ MRCT,
- ▶ MDCT,
- ▶ PETCT (pozitronemissziós tomográfia).

Invazív katéteres koronarográfia. A coronariabetegség diagnózisához és az anatómiai helyzet felméréséhez egyelőre koronarográfiára is szükség van. Krónikus ISZB gyanúja miatt koronarografizált betegek mintegy 15%-ában nem találunk szignifikáns coronariabetegséget, 10%-ban balfőtörzs-betegség, a többi 75%-ban 1-2-3-ág-érintettség igazolható. Az anatómiai helyzet ismerete a

1. táblázat

Krónikus szívbetegek kockázati besorolása neminvaszív vizsgálatok eredményei alapján (ACC/AHA ajánlás nyomán)

ÉVES HALÁLOZÁS	NAGY KOCKÁZAT ≤3%	KÖZEPES KOCKÁZAT 1-3%	KIS KOCKÁZAT ≤1%
EF	>0,35	0,35–0,49	≥0,50
Terheléses score*	≤-11 Terheléskor EF <0,35	4–11	≥5
Terheléses myocardium-szcintigráfia	Terheléskor több régióban perfúziós defectus		
	Nagy fix, vagy reverzibilis perfúziós defectus, Thallium-201 tüdőfelvétellel	Mérsékelt perfúziós defectus, Thallium-201 tüdőfelvétel nélkül	Nincs vagy csak kis perfúziós defectus
Dobutamin stressz echokardiográfia	Két régióban kimutatható falmozgászavar	Nagy dózisonál jelentkező falmozgászavar	Normális falmozgás

*A Duke treadmill score szerint

prognózis finomítása mellett a revaszkularizáció szüksége és elvégezhetősége tekintetében is rendkívül fontos. Közepesnek tekintett szűkület esetén *intravasculáris diagnosztikai módszerekkel* (frakcionált flow reserve – FFR) tisztázzuk a határérték-szűkületek jelentőségét, és megfelelő esetben együlésben coronaria-angioplasticát végezhetünk, de 0,8 feletti FFR esetén nem szükséges revaszkularizáció.

A krónikus coronariabetegség jóindulatú betegség, hiszen évtizedekig fennállhat anélkül, hogy bármilyen tünetet okozna. Ha már tüneteket is okoz, akkor nem ilyen egyértelműen jó a prognózis. A Framingham study első felmérései során évi 4% halálozást tapasztaltak középkorú anginás férfi betegek megfigyelése során. Ez a nagy halálozási arány a rizikófaktorok befolyásolása, thrombocytá-ggregáció-gátló, béta-blokkoló és statinkezelés eredményeként felére csökkent. A kockázat statisztikai megítélésére egyszerű klinikai paraméterek (kor, nem, típusos vagy nem típusos angina, diabetes, előző infarctus, szívnyagyobbodás, hypertonia, harmadik hang, terhelés eredménye) alkalmasak (1. táblázat).

Nagykockázatú betegek esetében az ISZB valószínűsége és a betegek személyes veszélyeztettsége nagy, ezért, ha nincs nyilvánvaló ellenjavallat a revascularisatio elvégzésére, akkor a koronarográfia elvégzése indokolt. Megfordítva: tünetes betegekben is halasztható a koronarográfia elvégzése, ha a terheléses vizsgálatok kis kockázatra utalnak. Tünetmentes, nem bizonyítottan ISZB-s betegekben a terheléses vizsgálat elvégzése nem szükséges. Típusos anginás betegekben az ISZB fennállásának valószínűsége 90% körül van. Az ilyen betegek esetében a terheléses vizsgálatok fontos támpontot szolgáltatnak a betegség kiterjedésére és a prognózisra vonatkozólag. Az angiográfias vizsgálat adatai számos prognosztikai faktoral szolgálnak. A koronarográfias lelet alapján megkülönböztetünk bal főtrörs, 1-, 2- és 3-ág-betegeket. Minél több ág beteg, annál rosszabb a prognózis valamennyi balkamra- funkciós csoportban. Az sem mindegy, hogy proximális vagy distális szűkületről van szó. Proximális szűkü-

let esetén a prognózis rosszabb, a jobb coronaria érintettsége kevésbé veszélyes, mint az RDA szűkülete. A szűkület mértéke is befolyásolja a prognózist.

Kezelés

Mindenekelőtt tisztázni kell, hogy nem áll-e fenn olyan extracardialis betegség, mely a szívtünetekért felelős lehet, pl. anaemia, thyreotoxicosis, infekciók, láz. Nincs-e a háttérben szívdilatációval, tachycardiával járó billentyű- vagy egyéb strukturális, vagy funkcionális szívbetegség. A kezelés a rizikófaktorok csökkentéséből, életmódrendezésből, gyógyszeres és revaszkularizációs kezelésből áll. A rizikófaktorok csökkentésének és a preventív gyógyszeres kezelés főbb irányelveit táblázatosan ismer-tetjük.

► A stabil angina pectoris diagnosztikai stratégiája

Kardiológiai Szakmai Kollégium stabil angina pectorisban három diagnosztikus stratégiát különböztet meg:

1. *Minimálisan elvégzendő vizsgálatok:* anamnézis, státus, rizikófaktorok felmérése, nyugalmi EKG. Idős beteg vagy súlyos társbetegségek és a gyógyszeres kezelésre való megfelelő javulás esetén a betegek egy részében ez kielégítő.
2. *Neminvaszív vizsgálati stratégia:* a fentiekben kívül terheléses EKG vagy képpalkotó eljárással végzett terheléses próbát foglal magába, amennyiben a terheléses próbák nagy kockázatra utalnak, akkor indokolt a koronarográfia és a revaszkularizáció.
3. *Súlyos, akut klinikai tünetek esetén kerülhet sor az invazív vizsgálati stratégiára,* ilyen esetben a sürgős revaszkularizáció szüksége felmerülhet, ezért terheléses vizsgálatok nélkül is indokolt lehet a koronarográfia és a revaszkularizáció.

2. táblázat

Prevenációs ajánlások összefoglalása

CÉL	BEAVATKOZÁSOK ÉS AJÁNLÁSOK			
Dohányzás Cél: teljes nikotinabstíniencia	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Értékelni a dohányzást, erősen biztatni a beteget és családját, hogy ne dohányozzon és kerülje a passzív dohányzást. Szaktanácsadás, gyógyszeres kezelés (nikotinpótlás és bupropion), formális leszoktató programok 			
Vérnyomás-beállítás Cél: <140/90 Hgmm, <130/85 Hgmm vese- és szív- elégtelenség esetén <130/80 Hgmm diabetesben	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 130/80 Hgmm-nél nagyobb vérnyomás esetén életmód változtatás (testsúly, fizikai aktivitás, mérsékelt alkohol- és sófogyasztás) ▶ Étrend megválasztás: hangsúly a gyümölcsök, zöldségek és a kis zsírtartalmú tejtermékeken ▶ 140/90 Hgmm-nél magasabb vérnyomás, vagy szív- és veseelégtelenség esetén 130/85 Hgmm-nél, diabetesben 130/80 Hgmm vérnyomás esetén gyógyszeres kezelést a beteg kora és társbetegségei alapján egyénileg beállítani ▶ Vérnyomás-önellenőrzés segít 			
Zsíryanycsere-kezelés Cél: LDL<2,5 mmol/lit	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Étrendi megszorítás (telített zsírsav <7%, koleszterin <200 mg) minden betegnél, fizikai aktivitás és testsúly optimalizálás mellett. Bátorítani az Omega-3 zsírsavak fogyasztását ▶ Égyomri vérvétellel meghatározni a lipidprofilot valamennyi betegben; kórházba utalt betegekben 24 órán belül, kórházból való távozás után megfontolni a gyógyszeres kezelés előírását. ▶ Nagy adag statin adásával a plaque regresszió is elérhető ▶ Gyógyszeres terápia az alábbiak szerint szükséges: <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">2,5 mmol/l alatti LDL esetén nem szükséges további LDL-csökkentő kezelés.</td> <td style="width: 33%;">2,5–3,4 mmol/lit közötti LDL esetén nagyobb dózis statin vagy gyanta, alacsony HDL és magas LPTG esetén fibrát vagy niacin kiegészítés, kombinált kezelés (statin + fibrát/niacin) megfontolandó</td> <td style="width: 33%;">3,4 mmol/l feletti LDL esetén emelni a statin- vagy gyantaadagot, életmód-változtatásokkal kiegészíteni a gyógyszeres kezelés intenzifikálását</td> </tr> </table>	2,5 mmol/l alatti LDL esetén nem szükséges további LDL-csökkentő kezelés.	2,5–3,4 mmol/lit közötti LDL esetén nagyobb dózis statin vagy gyanta, alacsony HDL és magas LPTG esetén fibrát vagy niacin kiegészítés, kombinált kezelés (statin + fibrát/niacin) megfontolandó	3,4 mmol/l feletti LDL esetén emelni a statin- vagy gyantaadagot, életmód-változtatásokkal kiegészíteni a gyógyszeres kezelés intenzifikálását
2,5 mmol/l alatti LDL esetén nem szükséges további LDL-csökkentő kezelés.	2,5–3,4 mmol/lit közötti LDL esetén nagyobb dózis statin vagy gyanta, alacsony HDL és magas LPTG esetén fibrát vagy niacin kiegészítés, kombinált kezelés (statin + fibrát/niacin) megfontolandó	3,4 mmol/l feletti LDL esetén emelni a statin- vagy gyantaadagot, életmód-változtatásokkal kiegészíteni a gyógyszeres kezelés intenzifikálását		
<i>Másodlagos cél:</i> 2,8 mmol/l-nél magasabb LPTG esetén a nem HDL-koleszterin legyen <3,5 mmol/l	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 1,7 mmol/l-nél magasabb LPTG vagy 1 mmol/l-nél alacsonyabb HDL esetén fizikai aktivitás, dohányzás elhagyása, testsúlycsökkentés ▶ 2,3-5,6 mmol/l LPTG esetén LDL csökkentő kezelés után fibrát vagy niacin hozzáadása megfontolandó, ▶ 5,7 mmol/l feletti LPTG esetén fibrát vagy niacin megfontolandó, LDL csökkentő kezelés előtt is, ▶ Magas triglicerid esetén omega-3 zsírsavak hozzáadása megfontolandó 			
Fizikai aktivitás napi 30 perc heti 3-4 alkalommal; optimális naponta	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Lehetőség szerint terheléses vizsgálattal tisztázni a terhelhetőséget és a kockázatot ▶ 30-60 perc aktivitásra ösztönözni (séta, futás, kerékpározás), lehetőség szerint naponta, vagy legalábbis hetenként 3-4 alkalommal. Egyidejűleg fokozni az életmóddal kapcsolatos aktivitást (kertészkedés, háztartási munka, munkahelyi torna) ▶ Mérsékelt és nagy kockázatú betegeknek ellenőrzött programok szervezése. 			
Testsúly Cél: BMI 18,5–24,9 kg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Kiszámítani a BMI-t és megmérni a derékkörfogatot. Ezeket az értékeket a kezelés során monitorozni. <ul style="list-style-type: none"> ▶ Elhízás: 30 kg/m² felett ▶ Patológias elhízás: 40 kg/m² felett ▶ Kívánatos BMI 18,5–24,9 kg/m². Ennél nagyobb BMI esetén a derékkörfogat férfiaknál 102 cm-nél, nőknél 88 cm-nél kevesebb legyen 			
Diabetes kezelés Cél: HgbA1c <7%	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Megfelelő vércukorszökkentő kezelés közel normális vércukor elérése érdekében. Ezt a HgbA1c alapján értékeljük ▶ Egyéb kockázati tényezők kezelése 			
Thrombocytagátló és antikoaguláns kezelés	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 75-325 mg ASA (150 mg alatt a vérzésveszély kisebb) adása élethossziglan, ha nincs kontraindikáció. ▶ Kontraindikáció esetén clopidogrel mérlegelendő ▶ K-vitamin antagonistá kezelés esetén a cél INR 2,0–3,0. Ez postinfarctusos betegekben akkor szükséges, ha nem tudnak ASA-t vagy clopidogrelt szedni klinikai indikáció ellenére 			
CÉL	BEAVATKOZÁSOK ÉS AJÁNLÁSOK			
ACE-gátlók vagy intolerancia esetén ARB-gátlók	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Postinfarctusos betegekben minden betegnek élethossziglan. Magas kockázatú betegekben (anterior infarctus, recidív infarctus), szívelégtelenség (galoppitmus, pangásos szőrcsőlés, pulmonalis vénás hipertonia) a kezelést korán kell kezdeni. Krónikus kezelés minden további kóros- vagy egyéb érbetegségben szenvedő betegben megfontolandó, ha nincs kontraindikáció ▶ Minden egyéb betegben vérnyomás-beállítás, vagy tünetenyhítés céljából szükség szerint. ▶ ACE-intolerancia esetén ARB adható ▶ Prevencióban ramipril és telmisartan egyenértékű 			
Béta-receptor-blokkolók	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Postinfarctusos és akut ISZB esetén (ritmuszavar, balkamra-diszfunkció, szívelégtelenség, terheléses ischaemia) minden betegnél indokolt az 5.-28. nap között elkezdni, legalább 6 hónapig folytatni, ha nincs kontraindikáció ▶ Angina pectoris, ritmuszavar, hipertonia esetén minden egyéb betegben, szükség szerint. Célpulzus 50-60/min ▶ Kontraindikációk gyakoriak! ▶ Szelektív béta-1-blokkolók (atenolol, betaxolol, bisoprolol, esmolol, metoprolol) ▶ Vasodilatator béta-blokkolók (labetalol, carvedilol, nebivolol) 			

Tüneti kezelés Nitrátok	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Roham megszüntetésére gyors hatású, sublingualis, öt percenként háromszor ismételtető ▶ Roham megelőzésére (nitroglycerin, isosorbiddinitrát és isosorbidmononitrát) kombinációban, nitrámentes periódus beiktatásával
Kalciumcsatorna- blokkolók	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Hatékony vérnyomáscsökkentők ▶ Csökkentik a coronaria vascularis rezisztenciát, perifériás vascularis rezisztenciát és a myocardium kontraktilitását ▶ Csoport tagjai: dihydropyridinek (nifedipine, lercanidipine, amlodipine, felodipine), fenilalkilaminok (verapamil), benzodiazepinek (diltiazem) ▶ Stabil anginában béta-blokkoló kontraindikáció esetén elsőként választható ▶ Prinzmatal angina!
Egyéb antianginás gyógyszerek	<ul style="list-style-type: none"> ▶ <i>Ivabradin</i> a sinuscsomó ingerképzési funkciójának gátlása révén csökkenti a pulzusfrekvenciát ▶ <i>Ranolazin</i> orálisan alkalmazható piperazinszármazék, mely a myocardium anyagcseréjét a zsírsavoxidáció gátlása révén az előnyösebb glükózoxidáció irányába tolja el ▶ A <i>trimetazidine</i> a ranolazinhoz hasonlóan a myocardium anyagcseréjének javítása révén lehet hasznos stabil angina pectorisban

A Kardiológiai Szakmai Kollégium útmutatója a stabil angina pectoris gyógyszeres kezelésére vonatkozólag kilenc pontból álló ajánlást fogalmazott meg:

1. Aspirin, ha nincs kontraindikáció.
2. Béta-blokkoló mint első gyógyszer, ha nincs kontraindikáció.
3. ACE-gátló minden igazolt koszorúér-betegnek, különösen akkor, ha diabetes és/vagy balkamra-diszfunkció is fennáll.
4. Ca^{2+} -antagonisták és/vagy hosszú hatású nitrátok mint első kezelési opció, ha a béta-blokkolók kontraindikáltak.
5. Ca^{2+} -antagonisták és/vagy hosszú hatású nitrátok kombinációban a béta-blokkolóval, ha a béta-blokkoló kezelés önmagában nem elégséges.
6. Ca^{2+} -antagonisták és/vagy hosszú hatású nitrátok béta-blokkoló kezelés helyett, ha a béta-blokkoló kezelés nem tolerálható mellékhatásokat okoz.
7. Sublingualis nitroglycerin vagy nitroglycerin spray az angina azonnali megszüntetésére.
8. Lipidcsökkentő kezelés igazolt vagy feltételezett coronariabetegség esetén, ha az LDL >3,35 mmol/l. A cél: LDL <2,6 mmol/l.
9. Clopidogrel, ha az aspirin kontraindikált.

Revaszkularizáció krónikus stabil anginában

A csak gyógyszeres kezeléssel összehasonlítva az ACBG műtét javítja az életkilátásokat, csökkenti a mortalitást háromág-betegségben, főtüdőszűkület esetén és akkor, ha kétág-betegségben az anterior descendens is érintett. A mortalitásban mutatkozó előny csökkent balkamra-funkció esetén kifejezett.

A csak gyógyszeres kezeléssel összehasonlítva a PCI eredményesebbnek bizonyult az akut coronaria-szindróma számos csoportjában, de stabil effort anginában, optimális gyógyszeres kezelésen levő betegek esetében nem lehetett kimutatni mortalitást vagy infarctusgyakoriságot csökkentő hatást. Azokban a betegekben, akikben a veszélyez-

tett ischaemiás myocardium 10 százaléknál nagyobb kimutatató prognosztikai előny is. A PCI a tüneteket, a mellkasi fájdalmak erősségét, gyakoriságát gyorsabban és jobban csökkenti, a terhelhetőséget ennek megfelelően jobban javítja, mint a csak gyógyszeres kezelés.

A Kardiológiai Szakmai Kollégium ajánlása revaszkularizációra krónikus szívbetegségben a következő:

1. CABG javasolt szignifikáns főtüdőszűkület ($\geq 50\%$) esetén.
2. CABG javasolt háromér-betegség esetén. Az életkilátások javulása nagyobb, ha a balkamra-funkció csökkent ($EF < 50\%$).
3. CABG javasolt kétér-betegség esetén (az egyik szűkület az anterior descendens proximális részén van és/vagy a balkamra-funkció csökkent $EF < 50\%$), vagy a betegnél provokálható az ischaemia neminvaszív vizsgálatokkal.
4. PTCA javasolt két- vagy háromér-betegség esetén (az egyik szűkület az anterior descendens proximális részén van), ha az angioplasztika technikai feltételei adottak és a betegnek normál balkamra-funkciója van, valamint nincs gyógyszeres kezelést igénylő diabétesze.
5. PTCA vagy CABG javasolt, ha egy- vagy kétér-betegség áll fenn (szignifikáns anterior descendens, proximális szűkület nélkül), a veszélyeztetett myocardium tömege nagy és a neminvaszív vizsgálatok nagy rizikóra utalnak.
6. CABG javasolt, ha egy- vagy kétér-betegség áll fenn (szignifikáns anterior descendens, proximális szűkület nélkül), és a betegnél sikeres resuscitatio történt vagy sustained kamrai tachycardiát rögzítettek.
7. PTCA vagy CABG javasolt megelőző PTCA-t követő restenosis esetén, ha a veszélyeztetett myocardium tömege nagy vagy a neminvaszív vizsgálatok nagy rizikóra utalnak.
8. PTCA vagy CABG javasolt, ha a gyógyszeres kezelés nem kellő effektusú, és ha a revaszkularizáció elfogadható rizikójú.

Irodalom

1. Wijns W, Kolh P, et al: Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* (2010) 31 (20): 2501-2555. A myocardium revaszkularizációs ajánlása. *Cardiol. Hung.* 2011;41:E2-E57
2. Préda I, Czuriga I, Édes I, Merkely B (Szerk.): *Kardiológia. Alapok és irányelvek.* Medicina, 2009
3. Temesvári A, Keltai M, Szili-Török T (Szerk.): *Kardiológia.* Melania, Budapest 2007.
4. *A stabil angina pectoris.* Kardiológiai Szakmai Kollégium ajánlása. Medition, Budapest 223-239, 2006
5. Fraker TD Jr., Fihn SD, writing on behalf of the 2002 Chronic Stable Angina Writing Committee. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to Develop the Focused Update of the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2264-74.
6. Smith SC, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, Grundy SM, Hiratzka L, Jones D, Krumholz HM, Mosca L, Pasternak RC, Pearson T, Pfeiffer MA, Taubert KA: *AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update.* *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2130.
7. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al: *Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease.* *N Engl J Med* 2007; 356:1503-16.



Az életmód, a rizikófaktorok befolyásolásának jelentősége a stabil angina pectoris kezelésében. A gyógyszeres kezelés újabb lehetőségei

Importance of modification of lifestyle and risk factors in the treatment of stable angina. New possibilities in pharmacological treatment

Tóth Kálmán

Pécsi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

Kulcsszavak: rizikófaktorok, angina pectoris, gyógyszeres kezelés
Key-words: risk factors, stable angina, pharmacological treatment

Epidemiológia, rizikófaktorok, definíció, prognózis

Az ezredforduló éveiben a világon a cardiovascularis halálozás évi 17 millió fölé emelkedett, mely az összhálálozás 29%-át jelentette. Becslések szerint 2020-ra ez a szám 25 millióra, az arány pedig 37%-ra fog emelkedni, amennyiben az eddigi tendenciák változatlanok maradnak.

A jól ismert klasszikus rizikófaktorok mellett az újabb cardiovascularis rizikófaktorok közé sorolódnak a kóros reológiai paraméterek, a hyperurikaemia és a hyperhomocysteinaemia, a fertőzések és krónikus gyulladások, a microalbuminuria és a krónikus vesebetegség, a fokozott oxidatív stressz és a légszennyeződés, a carotis intima/media vastagság, illetve a magasabb nyugalmi szívfrekvencia.

A stabil angina egy olyan klinikai tünetegyüttes, amit mellkasi, típusos helyekre kisugárzó fájdalom, diszkomfort érzés jellemez, mely típusosan fizikai vagy emocionális terhelésre jelentkezik és nyugalomra, illetve nitroglicerinn hatására gyorsan megszűnik. Hátterében az esetek többségében atherosclerosis talaján kialakuló coronariabetegség, s következményes myocardialis ischaemia áll.

Előfordulása az életkorral mindkét nemben meredeken emelkedik. Középkorú nőknél 0,1–1%, időskorban pedig 10–15% az előfordulása, míg középkorú férfiaknál ez 2–5%, mely időskorra 10–20%-ra emelkedik. Az EU országaiban jelenleg populáció szinten 1 millió lakosonként 20 000–40 000 előfordulás becsülhető, mely szám a lakosság fokozatos elöregedésével várhatóan emelkedni fog.

A betegség *prognózisára* vonatkozóan prospektív populációs alapú vizsgálatokból és antianginás gyógyszer-vizsgálatokból nyerhetünk adatokat. Korábbi vizsgálatok eredményei alapján az éves coronariamortalitás 2–3, míg a nem fatális myocardialis infarctus előfordulása 3–7%-nak becsülhető, újabb vizsgálatok eredményei alapján ez 1–1,5, illetve 0,5–2,5%-ra tehető.

Kezelés

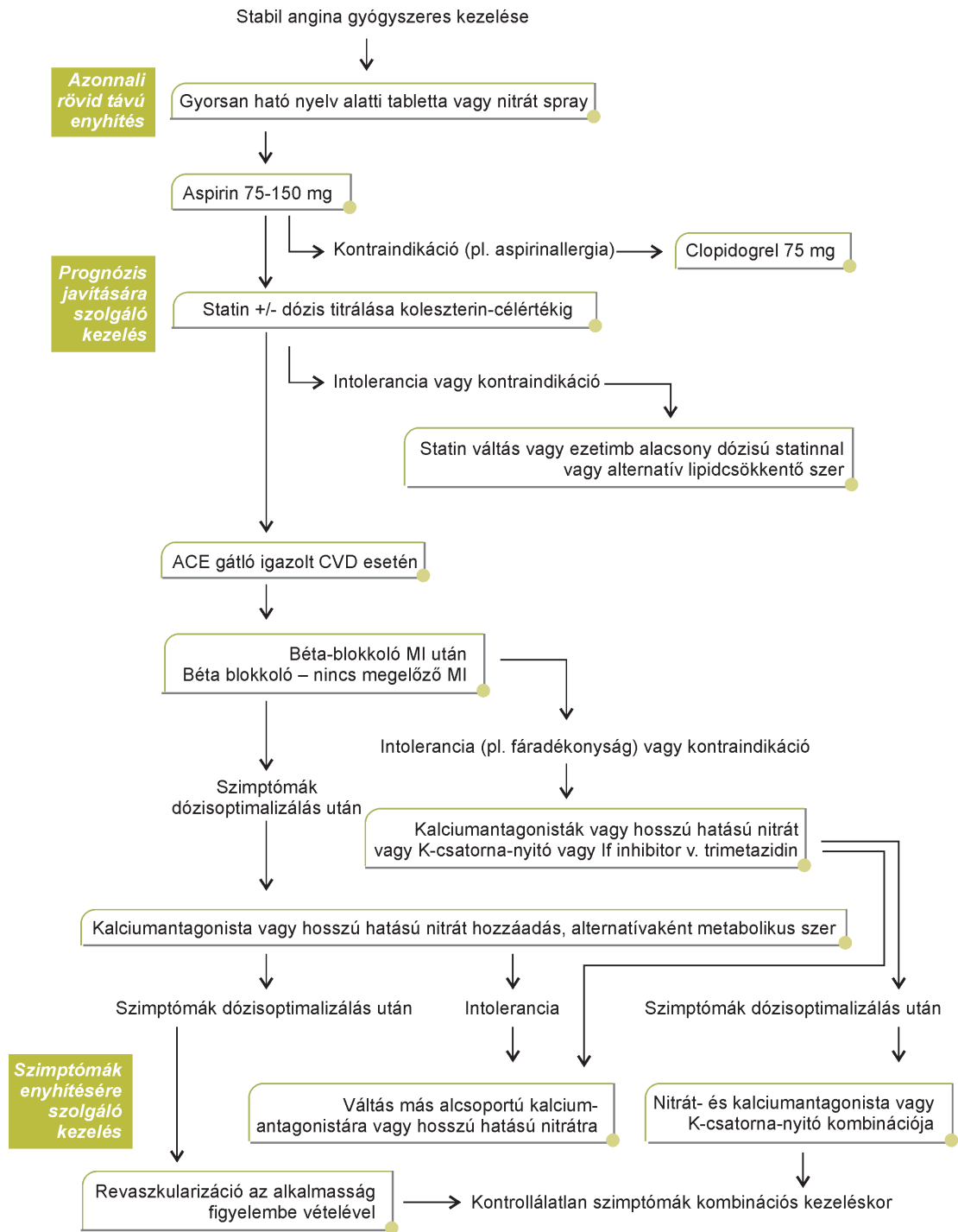
A kezelés célja a prognózis javítása, tehát a coronaria-halálozás és -események megelőzése, valamint a szimptomák minimalizálása, ideális esetben a teljes panaszmentesség elérése. A modern szemléletű kezelés három alapon nyugszik, az életmód megváltoztatásán, a gyógyszeres kezelésen és a revaszkularizációs eljárásokon. Ez első kettőt minden betegnél, az utóbbit kiválasztott beteganyagban kell alkalmazni.

Az életmód megváltoztatásának alapvető elemei a dohányzás elhagyása, a „mediterrán-típusú” diéta, valamint a rendszeres testmozgás. Az utóbbi kettő segít az ideális testsúly elérésében és megtartásában is. Alapvetően fontos az egyéb ismert rizikófaktorok (hypertonia, dyslipidaemiák, diabetes mellitus) megfelelő kontrollálása is.

► Gyógyszeres kezelés

A gyógyszeres kezelés javasolt algoritmusát az 1. ábra foglalja össze.

Thrombocytáaggregáció-gátló és antikoaguláns kezelés. Az antithrombocytá szerekekkel végzett szekunder preventív klinikai tanulmányok metaanalízisében (Antiplatelet Trialists Collaboration) azt találták, hogy a tartós thrombocytáaggregáció-gátló kezelés (többségében aspirin) a nem fatális myocardialis infarctust 34%-kal, a nem fatális stroke-ot 25%-kal, a vascularis halálozást 15%-kal és a bármilyen súlyos vascularis események kombinációját 22%-kal csökkenti a placebohoz képest magas vascularis rizikójú betegekben. A kedvező hatás alacsonyabb dózisoknál (75–150 mg/nap) is jelentkezett, ugyanakkor a mellékhatás (elsősorban gastrointestinalis) kevesebb volt. Ennek megfelelően minden betegnél napi 75–150 mg ASA adása ajánlott. Kontraindikáció vagy intolerancia esetén az ADP receptor antagonistá clopidogrel adását javasolják napi 75 mg dózisban. Stabil angina pectorisban (speciális esetektől eltekintve, pl. coronariastentelés) kombinált kezelés nem indokolt. Az orális antikoaguláns kezelés csak speciális indikációval, bizonyos magas rizikójú alcsoportokban (pl. nagy kiterjedésű anterior AMI utáni állapot, pitvarfibrilláció stb.) indokolt, rutinszerűen nem indikált.



1. ábra

A gyógyszeres kezelés sémája

Statinok. A nagy tanulmányok egybehangzó eredményei alapján a statinok alkalmazása csökkenti az atheroscleroticus cardiovascularis komplikációk számát mind a primer, mind pedig a szekunder prevenció során. A statinok fő hatása, a teljes és LDL-koleszterin- szint jelentős csökkentése mellett fontos, hogy a koleszterinszint-csök-

kentő hatástól független, úgynevezett pleiotrop hatásokkal is bírnak. Adásuk minden esetben javasolt a tanulmányok által használt dózisban, illetve az ESC prevenciók ajánlásában megfogalmazott teljes és LDL-koleszterin-cél-értékek figyelembevételével.

ACE-gátlók. Központi szerepet töltenek be a hipertónia és a szívelégtelenség gyógyszeres kezelésében. Az EUROPA vizsgálatban az ACE-gátló perindopril 20%-os rizikó csökkentő hatását igazolták stabil állapotú, igazolt coronariabetegek széles populációjában, akik szívelégtelenségben nem szenvedtek és korszerű gyógyszeres alapkezelésben részesültek. Mindezek alapján az igazolt coronaria szívbetegekben szenvedő stabil angina pectoris betegeknek rutinszerűen indokolt az ACE-gátlók alkalmazása, elsősorban a tanulmányok által igazolt szerekkel és dózisban.

Az ACE-gátlók előnyös cardiovascularis hatásának hátterében egyébként a vérnyomáscsökkentő effektus mellett direkt cardiovascularis védő hatásuk is érvényesül az angiotenzin-II-szint redukcióján és a bradykinin szint emelésén keresztül.

Béta-blokkolók. Számos klinikai tanulmány és metaanalízis bizonyította, hogy a béta-blokkolók 20–30%-kal csökkentik a cardiovascularis morbiditást és mortalitást akut myocardialis infarctust követően. Mindezek alapján központi szerepet játszanak a postinfarctusos betegek szekunder prevenciójában. Bár kontrollált tanulmány ezt nem igazolta, széles körben elfogadott, hogy ezen hatásuk, s így indikációjuk kiterjeszthető a stabil állapotú coronariabetegek teljes körére. Ennek értelmében ma – kontraindikáció hiányában – az első lépcsőben alkalmazandó antianginás szerként szerepelnek. Adagolásuk során a tanulmányokban alkalmazott, de egyénileg még tolerálható, nagyobb dózisokra kell törekedni.

Kalciumcsatorna-blokkolók. A hatékonyságukkal kapcsolatos evidenciák a béta-blokkolókéhoz képest sokkal gyengébbek, bár verapamil és diltiazemmel folytatott korábbi tanulmányok e szerek mortalitást és major események csökkentő hatását igazolták myocardialis infarctust követően. Ennek megfelelően a bradycardizáló típusú Ca-antagonisták alkalmazhatók olyan szívelégtelenségben nem szenvedő postinfarctusos betegekben, akiknél béta-blokkoló kontraindikáció vagy intolerancia áll fenn. A dihydropiridinnel foglalkozó tanulmányok

összességükben nem igazolták, hogy ezen gyógyszerek javítanák a prognózist coronariabetegekben, ezért adásuk prognosztikai céllal nem javasolható stabil anginában, viszont szóba jöhet a tünetek enyhítése céljából akár béta-blokkoló kontraindikáció vagy intolerancia esetén, akár kombinációs terápia formájában.

Nitrátok. Az angina pectoris kezelésének régóta alkalmazott, hatékony gyógyszerei. A rövid hatású nitrátok az anginás roham oldásának ma is a leghatékonyabb szerei. A hosszú hatású nitrátok prognózist javító hatását azonban nem sikerült igazolni myocardialis infarctust követően. Így alkalmazásuk béta-blokkoló kontraindikáció vagy intolerancia esetén, illetve kombinációs kezelés részeként jön szóba az angina pectoris kezelésében.

▶ Újabb szerek

Nicorandil. Káliumcsatorna-nyitó és nitrátszerű hatással rendelkező szer.

Ivabradin. Szelektíven a sinuscsomóra ható bradycardizáló szer, egyéb hátrányos elektrofiziológiai vagy hemodinamikai hatások nélkül.

Használata a jelen ajánlások szerint elsősorban béta-blokkoló kontraindikációja vagy intoleranciája esetén, illetve a cél szívfrekvencia elérésére kombinációban is javasolható. Magyarországon jelenleg csak az ivabradin van törzskönyveztve, mellyel két nagy, kemény végpontú multicentrikus klinikai vizsgálat is folyt az utóbbi években. A **BEAUTIFUL** tanulmányban csökkent szisztolés bal kamra funkciójú coronaria betegek azon csoportjában, ahol a nyugalmi szívfrekvencia 70/perc feletti volt az ischaemiás eredetű események szignifikáns kockázatsökkenése következett be. A **SHIFT** tanulmány során a szívelégtelenség kezelésében bizonyították előnyös hatását.

▶ Metabolikus szerek

A trimetazidin és ranolazin alkalmazása hemodinamikai hatású szerekkel kombinációban jön szóba.

Irodalom

1. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. *Eur Heart J* 2006; 27:1341-81.
2. Tóth K. Egy új If-gátló, az ivabradin alkalmazása szisztolés balkamra-díszfunkcióval járó stabil coronaria-betegségben: a BEAUTIFUL vizsgálat. *Orvostovábbképző Szemle* 2008;15:84-86.
3. Márton L, Halmosi R, Tóth A, Tóth K: Ivabradin a krónikus szívelégtelenség kezelésében (SHIFT): randomizált, placebokontrollált klinikai vizsgálat. *Card. Hung.*, 2010;40:300-307.
2. Czviriga I, Jánosi A: A stabil angina pectoris diagnózisa és kezelése. *Kardiológiai Útmutató* 2010/1:9-28.

Antithromboticus és antikoaguláns kezelés a kardiológiában

Antithrombotic treatment in cardiology

Kiss Róbert Gábor

Honvédkórház - Állami Egészségügyi Központ

Kulcsszavak: akut coronaria szindróma, percutan coronaria intervenció, antithromboticumok, antikoaguláns szerek
Keywords: acut coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, antithrombotics, antiplatelet drugs

Szívüregi thrombusok

▶ Pitvarfibrilláció

A pitvarfibrilláció kezelésében életmentő lehet a gondosan megválasztott és ellenőrzött antithromboticus kezelés.

CHADS2 score:

- ▶ Congestív szívelégtelenség = 1 pont
- ▶ Hypertonia = 1 pont
- ▶ Age= életkor 75 évnél idősebb = 1 pont
- ▶ Diabetes mellitus = 1 pont
- ▶ Stroke a kórelőzményben = 2 pont

Ha a beteg 2 pontot vagy annál többet elért, kumarin kezelés mindenképpen indikált amennyiben a beteg azt tolerálja.

Ha a beteg 1 pontot ért el, kumarin javasolt, de aspirin kezelés sem helytelen választás.

Az orális antikoaguláns kezelés (kumarinok, pl. acenocoumarol, warfarin, phenprocoumon stb.) esetén az INR 2,0 és 3,0 között tartandó. (Mechanikus műbillentyű esetén a cél INR-t lásd alább).

Ez év augusztusa óta az *Európai Gyógyszerügyi Hatóság*, az EMEA döntése értelmében nonvalvularis pitvarfibrilláció indikációban az orális direkt trombininhibitor dabigatran is alkalmazható a kumarin helyett. Ettől kezdve az orális antikoaguláns kezelés a kumarinon kívül a dabigatrant is magába foglalja. Az EMEA szerint (a dabigatran hasznát igazoló RE-LY tanulmány kritériumait felhasználva) a dabigatran nonvalvularis pitvarfibrillációban az alábbi esetekben javasolt:

- ▶ felnőtt betegeknél, akiknél a következők közül egy vagy több kockázati tényező áll fenn:
 - ▶ korábbi stroke, tranzien ischaemiás attack (TIA) vagy szisztémás embolizáció (SEE),
 - ▶ bal kamrai ejekciós frakció <40%,
 - ▶ tünetekkel járó szívelégtelenség \geq New York Heart Association (NYHA) II. stádium,
 - ▶ életkor \geq 75 év,
 - ▶ életkor \geq 65 év, a következők valamelyikével: diabetes mellitus, koszorúér-betegség vagy hipertonia.

Cardioversio. Ha a ritmuszavar több mint 24 órája fennáll, illetve annak kezdete bizonytalan, a cardioversiót (legyen az elektromos vagy gyógyszeres) 3 hét effektív

oralis antikoaguláns kezelés kell, hogy megelőzze. A sikeres cardioversio után pedig további 4 hét orális antikoaguláns kezelés szükséges. Cél-INR 2,0–3,0. Biztosan akut, 24 órán belüli kezdetű pitvarfibrilláció esetén 1 ml Na-heparin iv. beadása után elvégezhető a cardioversio. Gyakorlott kézben a transoesophagealis echokardiográfiás vizsgálat képes tisztázni a pitvari thrombus jelenlétét, illetve a cardiogen embolia rizikóját. Negatív lelet esetén a cardioversio elvégezhető, de a 4 hetes postcardioversió kezelés továbbra is javasolt.

Pitvari flutter. A pitvarfibrillációnál leírtak vonatkoznak a pitvari flutterre is.

▶ Egyéb szívüregi thrombusok

Bal kamrai aneurysma esetén a tartós orális antikoaguláns kezelés folyamatos alkalmazása javasolt. Ha a beteg myocardialis infarctust szenvedett el, az alábbi esetekben kell kumarinkezelést alkalmazni: nagy mellőfali infarctus, megromlott systolés funkcióval (EF<35%), echokardiográfiával látható fali thrombus és/vagy szisztémás embolisatio, pitvarfibrilláció. Mindezen felsorolt esetekben a cél-INR 2,0–3,0.

Önmagában a szívelégtelenség, keringési elégtelenség nem indokol krónikus kumarin kezelést, csak ha a beteg az eddig felsorolt kategóriákba esik.

Műbillentyűk

▶ Mechanikus műbillentyűk

A mechanikus műbillentyűt viselő beteg életben maradását az antikoaguláns kezelés teszi lehetővé, a műbillentyű anélkül néhány napon belül thromboticusan bezáródik. Cél-INR 2,5–3,5, ettől némileg eltérő cél INR-t a kardiológus előírhat (2,0–3,0, ha alacsony rizikójú betegben modern kétlemezkés billentyű van aortapozícióban). Ha valamiért a betegnél az orális antikoaguláns kezelés nem folytatható (pl. akut vérzéses szövődmény, eszméletlenség, nyelési képtelenség, műtét), át kell térni teljes dózisú heparin kezelésre, vagy APTI szerint vezetett hagyományos heparinra, vagy pedig *testsúlykg-ra vagy vesefunkcióra illesztett teljes terápiás dózisú* kis molekulasúlyú heparinra. Nem fogadható el más kezelés vagy dozírálás.

Foghúzás, cataracta műtéte, bőrműtét esetén a kumarinkezelés nem függesztendő fel, ellenőrzendő azonban,

hogy nem áll-e fenn a céltartománynál magasabb INR érték. Körültekintő lokális vérzéscsillapítás szükséges.

Mechanikus műbillentyűt viselő beteg esetében cél-INR tartományban lévő értékek mellett bekövetkező emboliás esemény után a kezelés kiegészíthető napi 100 mg aspirinnel.

▶ **Biológiai műbillentyű**

Implantációja után az első 3 hónapban orális antikoaguláns kezelés szükséges: cél-INR 2,0–3,0 között. Azután, ha az antikoaguláns kezelésnek más indikációja nincsen, a kumarin elhagyható, 100 mg aspirin javasolt.

Műtét és az orális antikoaguláns kezelés

- ▶ Kis thromboticus kockázat (pl. stroke nélküli pitvarfibrilláció) esetén a műtét előtt hagyjuk ki a kumarint, adjunk perioperatív profilaktikus dóziszú LMWH-t, majd a műtét után kezdjük újra a kumarint.
- ▶ Magas thromboticus kockázat (pl. 3 hónapon belüli mélyvénás thrombosis vagy tüdőembolia, emboliával szövődött pitvarfibrilláció vagy mechanikus műbillentyű) esetén a kumarin kihagyása után teljes adagú Na-heparin- vagy LMWH-kezelés javasolt. A Na-heparin infúziót 5 órával, a sc. LMWH-t 12 órával a műtét előtt hagyjuk ki. Adjunk perioperatív heparinprofilaxist, majd a műtét utáni napon térjünk vissza a teljes dóziszú terápiás heparinra vagy LMWH-ra, és kezdjük újra a kumarint.
- ▶ Műtét 1,6 INR érték alatt végezhető.

Akut coronaria-szindrómában 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. Ha nem azonnali intervenció a választott kezelés, szerencsésebb a thrombinképződést is gátló szerek választása, mely a kis molekulatömegű heparinokat, legújabbban pedig a szintetikus, szelektív aktívált X-es faktort gátló pentaszacharidot, a fondaparinuxot jelenti. A glikoprotein IIb/IIIa receptor blokkolókat a legakutabb fázisban, a coronariaintervenció adjuváns kezeléseként, rövid ideig adjuk, mindig aspirinnel és clopidogrellel együtt. A három thrombocytagátló gyógyszert együtt kezdjük adni, de a glikoprotein IIb/IIIa blokkolót mintegy 12 órával a coronariaintervenciót követően abba hagyjuk. Ezután azonban egy évig a beteg maradjon a kombinált thrombocytagátló orális kezelésen (clopidogrel + aspirin).

Antithromboticus kezelés percutan coronaria-intervenciót (PCI) követően

A PCI során a beteg érszakasz megtartásával, magát a beteg érszakaszt alterálva, tágítva nagy nyomással (pl. 20 vagy több atmoszféra) szétfeszítjük az eret. Ez plakkrupturát okoz.

Az atherothrombosis miatt kezelt betegek esetén az akut coronaria-szindróma minden formáját illetően bebizonyosodott, hogy a kombinált, clopidogrel és aspirin összetevőket tartalmazó kezelés azonnali megkezdése és fenntartása a recidív thrombotikus eseményeket képes megelőzni. Ezért a kombinált kezelés tartama általában egy évre tolongott ki ezeknél a betegeknél. Hogy a gyógyszer kibocsátó stentek esetén mennyi lesz a clopidogrel kezelés tartamának optimális hossza, azt még nem tudjuk. A DUKE adatbázis szerint a DES és a 24 hónapig adott clopidogrel együttes alkalmazása esetén a legkedvezőbb a cardiovascularis kockázat. Az ajánlások a clopidogrel-aspirin kombinációs kezelés tartamát illetően „legalább” egy évről szólnak. A nagyon késői stentthrombosis fogalma is megjelent, akár 3 vagy 4 évvel a beültetés után is bekövetkezhet gyógyszeres stent esetben ez a veszélyes szövödmény, különösen a clopidogrel elmaradása esetén. Fent leírtak a clopidogrel hidrogén-szulfát-sóra vonatkozóan rendelkeznek klinikai bizonyítékokkal.

Összefoglalva:

1. PCI akut coronaria-szindrómában egy év clopidogrel + aspirin (clo+ASA) kombinációs kezelést indokol. Újabb bizonyítékok szerint ebben a betegkörben a prasugrel vagy ticagrelor, aspirinnel kombinálva előnyösebb a clopidogrel és aspirin alkalmazásához képest a betegek legnagyobb részében. 75 évnél idősebb, és/vagy 60 kg-nál kisebb súlyú beteg esetén a prasugrel csak a vérzéses kockázat gondos mérlegelését és a prasugrel fenntartó dózisának csökkentését involválva választható. Korábbi TIA vagy stroke, fokozott vérzéses hajlam esetén a prasugrel helyett clopidogrel a választandó szer
2. Nem akut coronaria-szindrómában végzett PCI (hagyományos fémstent beültetésével vagy ballonangioplasticával végezve) elektív körülmények között legalább egy hónap, de nem fokozott vérzéses kockázatú betegnél optimálisan egy év clo+ASA kombinációs kezelést vonjon maga után.
3. Gyógyszeres stent beültetésével végzett PCI esetén legalább egy év a kombinációs kezelés tartama, de ideális hosszát még nem ismerjük, ezért nem fokozottan vérzékeny betegnél egy év után is tartjuk fenn a kombinált clo+ASA kezelést.
4. Középső műtét, ismert vérzésveszély, kumarin indikáció, nem együttműködő beteg esetén kerüljük a gyógyszeres stent használatát.
5. Fémstent esetén 6 héten belül, gyógyszeres kibocsátó stent esetén 12 hónapon belül elektív műtétet ne végezzünk, mert a clopidogrel és az aspirin kihagyása végzetes lehet a stent bealvadása miatt. Ha a műtét a

fenti intervallumon belül elkerülhetetlen, az történjék clopidogrel és aspirin hatásban.

- Ha előre nem látható okból mégis rákényszerülünk a fent felsorolt időintervallumon belül műtetre, világosítsuk fel a beteget a döntéssel járó veszélyekre, és alkalmazzunk gondos intraoperatív vérzéscsillapítást, szükség esetén thrombocytaszuspenziót, de ne fügesszük fel a clo+ASA kezelést. A prasugrel, illetve ticagrelor kezelésén lévő betegek kezelésével, műthetőségével kapcsolatban kevés még a tapasztalat, a vérzésveszély jelentős
- Sajnos nincs bizonyíték arra, hogy pl. heparinszármazékokkal eredményesen áthidalható lenne a műtét idején a clopidogrel-szünet.
- Ha letelt a fenti 6 hetes (BMS), illetve 12 hónapos (DES) idő a stent beültetését követően, ha műtetre kerül a beteg, tartsuk meg az aspirint, és 5-7 napig a műtét előtt hagyjuk ki a clopidogrelt vagy a prasugrelt. A műtétet követően, amennyiben a vérzés már nem áll fenn, a jelzett thieopyridineket (clopi vagy prasu) visszaadhatjuk, ha az még indikált (pl. DES esetén). Ticagrelor esetén 3 nap kihagyás már biztonságos a vérzésveszély szempontjából.
- Clopi + ASA vagy prasu + ASA hatásban lévő betegnél sürgős műtét esetén tudnunk kell, hogy a felsorolt gyógyszerek kiürülésére várni nem szabad, mivel az legkevesebb 5 nap késedelmet jelent, vagyis akut műtét tekintetében irreleváns a felsorolt szerek kihagyása, mivel a műtét mindenképpen thrombocytagátló hatásban fog történni.
- Nem kiforrottak a protokollok stent és kumarin indikáció együttes fennállása esetén, a kumarin mellé hagyományos fémstent esetén az első hónapban, gyógysze-

res stent esetén pedig legalább egy évig alkalmazzunk clopidogrelt az aspirin mellett. Hármaskombináció alkalmazása során törekedjünk a legkisebb dózisu aspirinre (100 mg), a leghatékosabban nem túl nagy dózisu kumarinra (INR 2-3 között) és harmadikként clopidogrelre és nem prasugrelre. Sajnos a hármaskombinációt kapó betegek között a vérzés gyakori.

- Mind a beteget, mind hozzátartozóit, kezelő/háziorvosát, továbbá fogorvosát, sebészét, aneszteziológusát, ortopédorvosát stb. világosítsuk fel és tartsuk felvilágosítva a beteg speciális helyzetét és a kardiológussal történő konzultáció szükségességét illetően coronariastentet, különösen DES-t viselő betegek esetén.

A coronaria atherosclerosis krónikus szakában szükséges antithromboticus kezelési módszerek

Az ischaemiás szívbetegség krónikus szakában az antithromboticus kezelés főként az atherothrombosis, plakkruptura megelőzésére, illetve bekövetkezése esetén a thromboticus eredetű következmények súlyosságának megelőzésére irányul. Ez statin és aspirin krónikus szedését jelenti. A krónikus angina pectoris szakában 20–25%, az instabil anginában akár 50% is lehet a relatív rizikócsökkenés a thrombocytagátlás segítségével. Ha a beteg aspirinintoleráns, alkalmazzunk thienopyridint (pl. clopidogrelt). 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.

Irodalom

- Connolly SJ et al: *N Engl J Med* 2009;361:1139–51;
- Connolly SJ et al: *N Engl J Med* 2010;363:1875–6;
- Wallentin L et al: *Lancet* 2010;376:975–83;
- David R. Holmes, Jr, Dean J. Kereiakes, Neal S. Kleiman, David J. Moliterno, Giuseppe Patti, Cindy L. Grines: *Combining Antiplatelet and Anticoagulant Therapies. J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54:95-109.
- Merkely B, Tóth-Zsamboki E, Becker D, Beres BJ, Szabó G, Vargova K, Fülöp G, Kerecsen G, Preda I, Spaulding C, Kiss RG: *Can J Cardiol.* 2009 Apr;25(4):229-32
- Wiviott S, Braunwald E, McCabe C, et al: *Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med.* 2007;357:2001-2015.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al: *Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med.* 2009;361:1045-1057.

TWINMED

MEDICAL SYSTEMS
DISTRIBUTOR OF BOSTON SCIENTIFIC

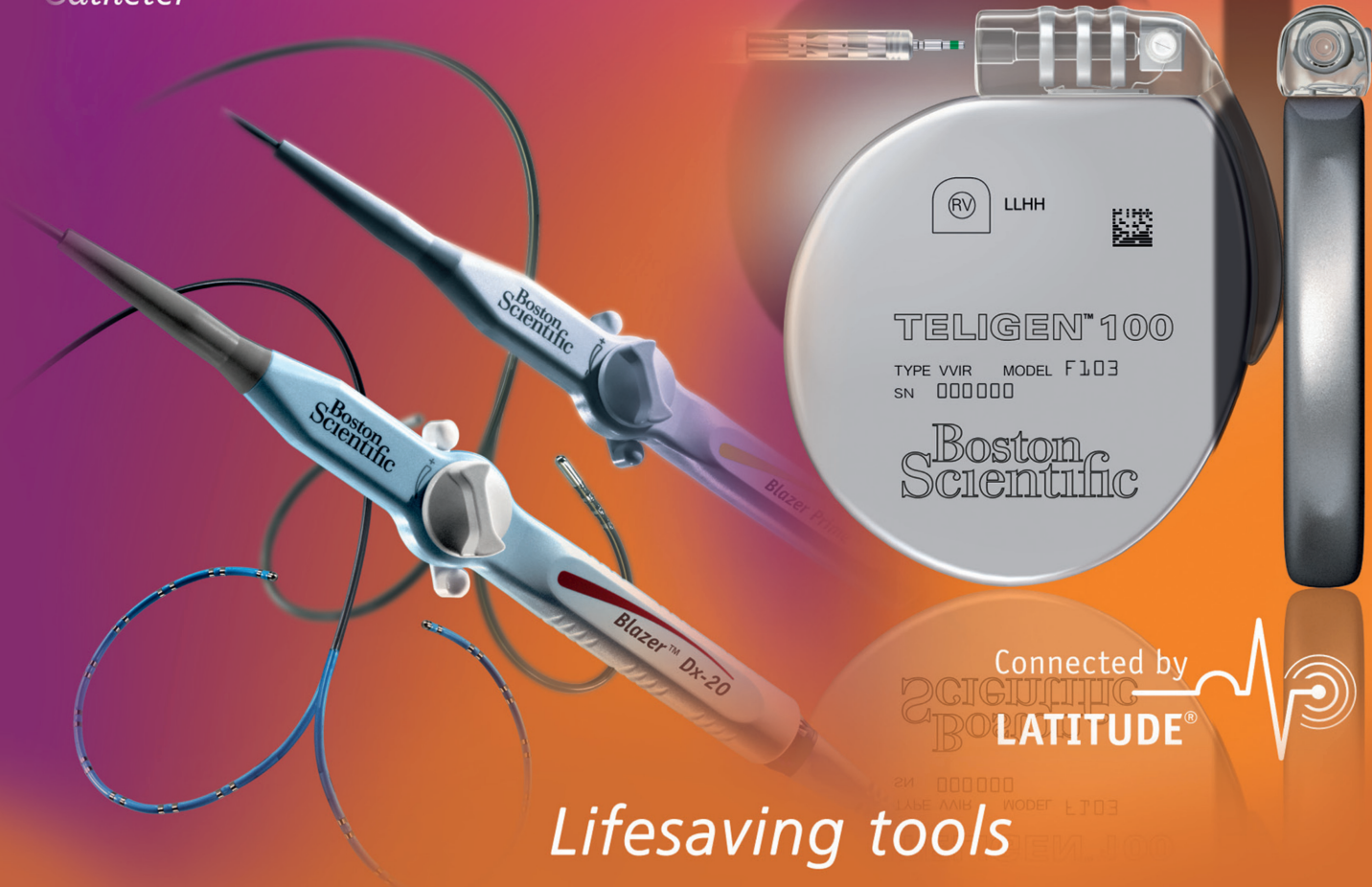
Blazer™ Dx-20 ENDOTAK RELIANCE® 4-SITE™

Bidirectional Duodecapolar Diagnostic Catheter Implantable Defibrillation Lead System

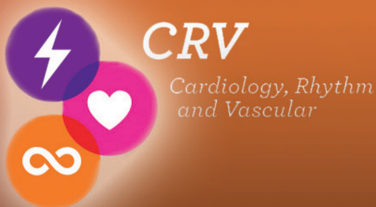
Bidirectional Duodecapolar Diagnostic Catheter

Blazer™ Prime

Temperature Ablation Catheter



*Lifesaving tools
for lifesaving teams*



**Boston
Scientific**

WWW.TWINMED.HU

STEMI kezelése

Treatment of the ST elevation myocardial infarction

(TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0001)

Merkely Béla, Becker Dávid

Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központ

Kulcsszavak: myocardialis infarctus, percutan coronaria intervenció

Keywords: myocardial infarction, percutaneous coronary intervention

ÖSSZEFOGLALÁS Az ST elevációs myocardialis infarctus kezelése gyökeresen megváltozott. A kulcs a minél korábbi reperfüzió, leginkább primer PCI formájában. A legfrissebb ajánlások alapján a 12 órán túli STEMI primer PCI-je is indokolt, ha van a betegnek mellkasi panasza, illetve 12 és 24 óra között, ha már nincs. Drámaian megváltozott a cardiogen shock kezelése, megszűnt az életkor és az időhatár, a cél a minél előbbi teljes coronariarevaszkularizáció. Új, a korábbiaknál még hatékonyabb thrombocytáaggregáció gátló készítmények váltak elérhetővé a STEMI gyógyszeres kezelésében, úgy mint a prasugrel, illetve a ticagrelor.

Summary The treatment of the ST elevation myocardial infarction has radically changed. The main role is the early reperfusion therapy mainly as a primary percutaneous coronary intervention. According to the latest guidelines the primary PCI is also indicated if the time-window is over 12 hours and the patient has a chest pain or between 12 and 24 hours without chest pain. The therapy of the cardiogenic shock has dramatically changed, there is no time and age limit. The aim is the total coronary revascularisation. New and more effective platelet inhibitors are available such as the prasugrel and the ticagrelor for the long term therapy.

Bevezetés

Az ST elevációs myocardialis infarctus az akut coronaria szindróma azon jól körülhatárolt csoportja, mely kezelésének algoritmusai az elmúlt években kikristályosodott, mára egyértelmű kezelési elvekről beszélhetünk. A betegség kezelése az elmúlt negyven évben folyamatosan fejlődött, a 40 évvel ezelőtti 6 hetes fektetés, morfin és nitrát adásától mára a primer PCI (és az ezt követő átlagos harmadik-negyedik napi elbocsátás) segítségével a kórházi halálozás 5% alá csökkent. A kezelés alapelveit, vázát számos nemzetközi és hazai közlemény foglalja össze (1-7). A fő cél a STEMI összehangolt, szervezett ellátása, melynek keretében a hét minden napján 24 órában biztosítani kell a primer PCI elérésének mielőbbi lehetőségét. Ezt az ellátását vagy egy éjjel-nappal „nyitva tartó” centrum, vagy nagyobb városok esetében több centrum hálózatban történő működésével lehet optimalizálni (pl. Budapest-modell, Bécs).

Első ellátás

Az első lépés a gyors diagnózis. Típusos mellkasi fájdalom és ST eleváció VAGY valószerű újkeletű bal-Tawara-szár-blokk elég a diagnózishoz, semmiféle további diagnosztikus lépés (echo, labor) nem szükséges a betegség megállapításához. Ennek a diagnózishoz a helyszínen kell megszületnie, és a beteget a helyszínről egyenesen, minden egyéb sürgősségi osztály, nem intervenció kardiológia kihagyásával intervenció centrumba kell szállítani.

A helyszínen adandó gyógyszerek változatlanok: aspirin 250–500 mg rágótabletta vagy iv., clopidogrel 600 mg, O₂, morfin, nitrát – jobb kamrai infarctusra gondolva!). A clopidogrel adásával kapcsolatos néhány fontos adat:

1. PCI-től függetlenül minden akut myocardialis infarctusos betegnél igazolt az egyéves clopidogrel + ASA kezelés előnye (8).
2. A clopidogrel terápián lévő beteg akut coronaria szindrómája esetén jótékony hatású az újabb clopidogrel telítés 600 mg-mal (9).
3. *P. Michael Ho és mtsai* közlése alapján clopidogrel kezelés felfüggesztése utáni hónapban mind PCI-vel, mind gyógyszerrel kezelt infarctusos betegek esetében rebound-jelenségen alapuló mortalitásnövekedés figyelhető meg (10). Gyógyszer bevonatú stent alkalmazása esetén egy éven túli kettős thrombocytáaggregáció gátló kezelés szükséges.

Reperfüziós kezelés

▶ Primer PCI vagy thrombolysis

Minden, 12 órán belüli ST elevációs myocardialis infarctus esetében IA ajánlás (tehát kötelező!) a reperfüziós kezelés. Az elmúlt évtizedek vitája, miszerint lysis vagy primer PCI a választandó kezelési mód, mára eldőlt (11). Mind a legújabb európai, mind az amerikai kardiológiai társaság ajánlása egyértelműen fogalmaz: primer PCI a választandó kezelés, amennyiben az intervenció két órán belül elérhető. A thrombolysis „pártiak” fő érve a Prague-2 vizsgálat első három órájában a thromboliticus és az intervenció kezelés egyforma *hatásossága* volt. Ugyanakkor a lysis-csoportban szignifikánsan magasabb

szövődményráta, és a magasabb későbbi reinfarctus ráta alapján korábban sem lehetett egyenlőségjelet tenni még az infarctus első három órájában sem a két kezelési mód közé (12, 13). Az elmúlt években végzett újabb vizsgálatok, illetve a RIKS-HIA regiszter adatai alapján már az első két órában is nagyobb késlekedés esetén is a primer PCI a választandó kezelési mód, míg a két órán túli esetekben ez a késési idő tovább növekszik, a reperfüzióig eltelt idővel ollószerűen (14). Hazánkban ma 16, és az év végére remélhetően 18 intervenciós centrum fogja ellátni a STEMI-s betegeket, ezzel az ország közel 100%-a lefedetté válik. Az új európai myocardium-revaszkularizációs ajánlás, és az érvényes STEMI ajánlás is sokat foglalkozik a „későn jövők” kezelésével. Ismert, hogy a STEMI-s betegek 30–40%-a 12 órán túl kerül az egészségügy „látóterébe”. További probléma, hogy az infarctus pontos kezdete nem minden esetben állapítható meg (a bevezető szakban esetleg még csak az inkomplett occlusio okozta súlyos anginát érzi a beteg). Végezetül a korábbi szigorú 12 órás reperfüziós határ (a kezelés hatékonyságának elvesztése) thrombolysis vizsgálatokra alapult. Újabb vizsgálatok alapján egyértelművé vált, hogy bizonyított haszna van a 12 órán túli STEMI primer PCIvel történő ellátásának is. Az új revaszkularizációs ajánlás alapján javasolt 12 órán túl is a primer PCI, amennyiben a betegnek még van mellkasi panasza (IIa), illetve 12 és 24 óra között, akkor is, ha már nincs panasza. Negatív eredmény csak a 3. és 28. nap között, az infarctusért felelős artéria minden egyéb kiegészítő neminvaszív vizsgálat nélkül végzett „automatikus” PCI-jére van – vagyis ilyen beavatkozás csak igazolt ischaemia, viabilitás vagy visszatérő panaszok esetén indokolt. Thrombolysisre csak az első 12 órában és csak akkor kerülhet sor, ha primer PCI 2 órán belül nem érhető el. Ebben az esetben jobb a helyszíni thrombolysis. Egy-egy esetben lehetünk tanúi elsősorban a mentőszolgálat által uralhatatlan ritmuszavar, elektromos vihart okozó STEMI (és ehhez társuló tartós reszuscitáció) során alkalmazott sikeres helyszíni thrombolysisnek.

▶ Rescue PCI

Amennyiben mégis thrombolysis történik, annak eredménytelensége esetén (az eredménytelenség kritériuma perzisztáló mellkasi fájdalom mellett a legnagyobb ST-eleváció kevesebb, mint 50%-os redukciója a 45-90. percen) végzett PCI-t hívjuk rescue PCI-nek. A rescue PCI „hasznát” több vizsgálat elemezte. Ezen vizsgálatok metaanalízise szignifikáns különbséget mutat a rescue PCI javára (PCI/kontroll: halálozás: 7,3% vs. 10,4%; szívelégtelenség: 12,7% vs. 17,8%; reinfarctus: 6,1% vs. 10,7%) (15). Ne felejtsük el, hogy ezek az adatok mindenképpen magas halálozást jelentenek.

▶ Emergenciális PCI

A cardiogen shockkal szövődött infarctus kezelése a sikeres reperfüzió-revascularisatio, lélegeztetés, adekvát gyógyszeres kezelés. Megváltozott a cardiogen shock intervencióját javasoló ajánlás: **megszűnt** az életkor (korábban 75 év) és az időkorlát (korábban 36 órán belül). Mind-

össze annyit lehet mondani, hogy a cardiogen shockos beteget minél előbb invazív kivizsgálásra kell juttatni, és lehető teljes revascularisatióra kell törekedni. Intraaorticus ballonpumpa alkalmazásával és teljes revascularisatióra való törekvéssel (szemben a primer PCI-vel, amikor csak a culprit laesio intervenciója az elfogadott) számottevően javítható az amúgy igen rossz prognózisú betegek túlélése (kórházi halálozás gyógyszeres kezeléssel: 32,5%, PCI-vel: 18,8%) (16, 17).

▶ Facilitált PCI

Facilitált PCI alatt értjük a bármilyen, antithromboticus/thrombolyticus szerrel „facilitált” PCI-t. Elméleti alapokon logikusnak tűnt, hogy a helyszínen beadott gyorsan ható thrombolysis után elvégzett, *thrombolyticummal facilitált PCI* lenne a legjobb megoldás – a thrombolysis megnyitja az elzárt eret, majd a stenosis/plaque stabilizálása megtörténik a PCI segítségével. Néhány kisebb, biztató eredményt felmutató vizsgálat után ez az elmélet sajnos megdőlt, a teljes dózisu tenecteplase-zal facilitált PCI-t nagy esetszámmal vizsgáló ASSENT-4 study-t idő előtt félbeszakították. A vizsgálatot a facilitált csoport magasabb halálozása miatt hagyták abba (kórházi mortalitás: 6% versus 3%). A különbség a hosszabb távú eredményekben is megmaradt (18). Nem hozott jobb eredményt a FINESSE vizsgálat sem, így a thrombolyticummal facilitált PCI kérdése lekerült a napirendről.

▶ Sikeres lysis utáni „rutin” PCI

A thrombolysis utáni rutin, klinikumtól, ischaemiától független, *24 órán belüli* PCI hasznosságát négy nagyobb vizsgálat igazolta (SIAM, LPLS, GARCIA-1, CAPITAL-AMI). 24 órán túl már ischaemia/klinikum vezérelte PCI-nek van igazolt előnye (DANAMI 1). A 3. és 28. nap közötti „rutin”, panaszmentes betegekben végzett occludált coronaria PCI-je nem hozott hasznot (érhető okok miatt magasabb tendenciát mutatott a reinfarctus gyakorisága a PCI csoportban) (19).

▶ Infarctuson átesett betegek hosszú távú kezelése

Nem lehet eléggé hangsúlyozni a postinfarctusos komplex szekunder prevenciók kezelésének fontosságát – életmódváltozás, dohányzás abbahagyása, testúlycsökkentés, sportszerű élet és az optimális gyógyszeres kezelés biztosítását. Ezen a téren még számos hiányosság akad, a hazai gyógyszerhűséget reprezentáló adatok igen elszomorítóak – pl. a szekunder prevenciók indikációjú statin hűség egy év után 50% körül van. Új trombocytá-aggregáció gátló készítmények is megjelentek a „piacon”, a clopidogrel rezisztenciát „kivédő” prasugrel és ticagrelor. Előbbi készítmény már hazánkban is elérhető, jelenleg infarctuson átesett betegeknek in vitro bizonyított hatástalan trombocytá-aggregáció gátlás esetén javasolható. Remélhetően hamarosan befogadást nyer a másik új, hatékony készítmény, a ticagrelor is.

Összefoglalás

A STEMI komplex kezelése ugrásszerűen megjavított ezen betegség rövid és hosszú távú életkilátásait. Minden, 12 órán belüli, illetve perzisztáló ischaemiára utaló panaszok (EKG-változás) esetén 12 órán túli STEMI esetében is haladéktalanul (a laborvizsgálatok eredményét *nem megvárva*) törekedni kell a beteget a legfontosabb, legelőbb életet mentő primer PCI-re juttatására. Indokolt a

koronarográfia és a primer PCI 12 és 24 óra között a már panaszmentes betegek esetében is. Cardiogen shock esetében életkori és időtartam határok nélkül van haszna a teljes revascularisatorra törekvő emergenciális PCI-nek. Sikertelen thrombolysis után rescue, sikeres után 24 órán belüli „rutin” koronarográfiára kell a beteget küldeni. Hazánkban – megfelelő mentőszállítással – ma a STEMI-s betegek nagy része primer PCI-ben kell, hogy részesüljön.

Irodalom

1. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al: 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:210-47.
2. Van de Werf F, Ardissino D, 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; 24:28-66.
3. Becker D: Akut myocardialis infarctus. *Orv Hetil* 2007; 148:569-70.
4. Becker D, Szabó G, Gellér L, et al. ST-elevációval járó akut myocardialis infarctus primer percutan coronaria interventioval történő ellátása. *Orv Hetil* 2004; 145:619-23.
5. Spaulding C, Henry P, Teiger E, et al: Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355:1093-104.
6. Szabó Gy BD: A szívkatéteres vizsgálat indikációi. *Családorvosi Fórum* 2005; 1:18-23.
7. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al: Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010; 31:2501-55.
8. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al: Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352:1179-89.
9. Patti G PV, Mangiacapra F: Point-of-care measurement of clopidogrel responsiveness predicts clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention: Results of the ARMYDA-REACT study. *American College of Cardiology Scientific Sessions 2008; March 31, 2008; Chicago, IL.*
10. Ho PM, Peterson ED, Wang L, et al: Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 2008; 299:532-9.
11. 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.
12. Widimsky P, Bilkova D, Penicka M, et al: Long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction presenting to hospitals without catheterization laboratory and randomized to immediate thrombolysis or interhospital transport for primary percutaneous coronary intervention. Five years' follow-up of the PRAGUE-2 Trial. *Eur Heart J* 2007; 28:679-84.
13. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al: Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial - PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003; 24:94-104.
14. Stenestrand U, Lindback J, Wallentin L: Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2006; 296:1749-56.
15. Ellis SG, Da Silva ER, Spaulding CM, Nobuyoshi M, Weiner B, Talley JD: Review of immediate angioplasty after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: insights from the RESCUE I, RESCUE II, and other contemporary clinical experiences. *Am Heart J* 2000; 139:1046-53.
16. Urban PM, Freedman RJ, Ohman EM, et al: In-hospital mortality associated with the use of intra-aortic balloon counterpulsation. *Am J Cardiol* 2004; 94:181-5.
17. Prasad A, Lennon RJ, Rihal CS, Berger PB, Holmes DR, Jr.: Outcomes of elderly patients with cardiogenic shock treated with early percutaneous revascularization. *Am Heart J* 2004; 147:1066-70.
18. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006; 367:569-78.
19. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al: Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355:2395-407.

NSTE-ACS rizikóstratifikációja és invazív kezelése

Risk stratification and invazív treatment of the NSTEMI-ACS

(TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0001)

Becker Dávid

Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központ

Kulcsszavak: akut myocardialis infarctus, percutan coronariaintervenció, rizikóstratifikáció

Keywords: acute myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, risk stratification

ÖSSZEFOGLALÁS A heveny kardiológiai megbetegedések jelentős része az ST elevációval nem járó akut coronaria szindróma csoportjába tartozik. Ez a betegség az ST elevációs myocardialis infarctushoz hasonló, sőt megfelelő kezelés nélkül hosszú távon annál rosszabb prognózisú kórkép. Mind klinikai, mind angiológiai értelemben heterogén betegség csoportról van szó. Az ellátás egyik legfontosabb része ezen betegek „menedzselése”, a beteg rizikójának meghatározása. Mára jelentős változások történtek az invazív kivizsgálás indikációja és annak időzítése tekintetében. A betegek rizikóstratifikációja alapján dönthető el, hogy mely betegeket és mikor szükséges invazív kivizsgálásra küldeni. A betegek megfelelő menedzselése esetén remélhető, hogy ezen kórkép kórjósolata javulni fog.

Summary A significant proportion of acute coronary diseases belongs to the group of acute coronary syndrome without ST segment elevation. This disease has a similar or – without adequate treatment – worse prognosis than the ST elevation myocardial infarction. This group is both clinically and angiologically heterogeneous. The most important part of the therapy is the management of the patients and the calculation of the risk. The indication and the timing of the invasive therapy have changed nowadays. Patients may be selected for invasive strategy depending on their risk stratification. Improved prognosis of this disease can be expected with an appropriate management of patients.

Az onkológia mellett a hazai vezető halálok a cardiovascularis betegségek csoportja, ezen belül is az ischaemiás szívbetegség okozta halálozás.

Ezen betegségcsoport legfontosabb „szereplője” az akut coronaria szindróma. Minden, infarktusz kialakulásával fenyegető akut coronariaeseményt akut coronaria szindrómának nevezünk. Patomechanizmus tekintetében az esetek több mint 95%-ában a háttérben a coronariaplaque rupturája és a ruptura helyén kialakuló occlusiv vagy non-occlusiv thrombus képződés áll. Amennyiben a coronaria elzáródás teljes, úgy az EKG-n legtöbbször (de nem mindig!) ST eleváció látható. Amennyiben az akut coronaria szindróma azon esetével állunk szemben, amikor az EKG-n nincs ST eleváció, vagy egyéb eltérés (ST depressio, negatív T hullám, nem újkeletű bal-Tawaraszár-blokk) vagy egyáltalán semmilyen eltérés, úgy ST-elevációval nem járó (vagy rövidebben nem ST elevációs) akut coronaria szindrómáról beszélünk (NSTE-ACS). Amennyiben a kórházi kezelés során myocardiumkárosodást jelző biomarker- (troponin) emelkedés alakul ki, NSTEMI, amennyiben nem, instabil angina pectoris a

végző diagnózis. Az elmúlt években a myocardialis infarctus redefiniálása és az érzékeny biomarker mérő lehetőségek elterjedése óta megnőtt az NSTEMI-k száma (1).

A NSTE-ACS jelentős mértékben különbözik a STEMI-től. A NSTE-ACS az összes akut coronaria szindrómának mintegy 2/3-a. Ma a percutan coronariaintervenció (PCI) leggyakoribb indikációja. Heterogén, klinikailag tarka megjelenésű kórképről van szó, sok szempontból a kezelése illetve a beteg „menedzselése” nehezebb, mint STEMI-é.

Az NSTE-ACS-es betegek idősebbek, lényegesen magasabb a súlyos társbetegség (diabetes, veseelégtelenség, perifériás verőérbetegség) előfordulási aránya, és angiográfia (koronarográfia) szempontjából is összetettebb betegséggel találkozunk. Ennek következtében a betegség kórjósolata nem jobb, mint a STEMI-é. *Montalescot és mtsai* 2151 STEMI-s és NSTEMI-s beteg prognózisát vizsgálták. Számos különbséget találtak a STEMI-s és NSTEMI-s betegek között: a panaszok kezdete és az első észlelés közötti rövidebb idő (4 vs. 7 óra), magasabb arányú reperfüziós kezelés (PCI: 71 vs. 51,6%), kórházi elbocsátáskor agresszívebb szekunder preventív kezelés. A kórházi mortalitás *hasonló* volt (4,3% vs. 4,6), az egyéves halálozás az NSTEMI-s betegek csoportjában szignifikánsan *magasabb* volt (9,0% vs. 11,6%) (2). *Abbott és mtsai* a kórházi és az egy éves végpontokat vizsgálták *PCI-vel kezelt STEMI-s és NSTEMI-s betegek* között. A kórházi prognózis tekintetében a mortalitás magasabb volt a STEMI-s betegek között (4,0% vs. 1,4%, $p=0,004$), az egyéves után követésnél a különbség eltűnt (7,3% vs. 5,5% $p=0,16$) (3). A szívkatéterezés során sokszor nem található egy egyértelmű, a panaszokért felelőssé tehető „culprit” laesio, gyakori a főtörzset is érintő sok ág betegség. A revascularisációs stratégia is más. NSTE-ACS-es betegek esetében mintegy 10%-ban ACBG műtét történik, míg STEMI esetében ez az arány 1% alatt marad. Annak eldöntésében, hogy milyen revascularisációs stratégiát válasszunk, segít a SYNTAX vizsgálatból származó score rendszer használata. (4, 5)

A fentiek miatt – szemben a STEMI-vel – az NSTE-ACS diagnózisának felállítása és az invazív kivizsgálás stratégiájának eldöntése többségében nem a helyszíni ellátás feladata. NSTE-ACS-re „gyanús” beteget kórházba, lehetőleg kardiológiai osztály coronariaörszójébe, illetve a helyi adottságoktól függően sürgősségi osztályra kell szállítani. A pontos diagnózis és a beteg menedzselése sorsdöntő lehet. A beteg ellátását természetesen már az első

orvosi találkozás alkalmával meg kell kezdeni. A gyógyszeres kezelés sokban hasonlít a STEMI gyógyszeres kezeléséhez. Az elsődleges ellátás az aspirin (250–500 mg), clopidogrel (600 mg telítő dózis majd reperfüziótól-revascularisatiótól *függetlenül* egy évig 75 mg/nap!), helyszíni ellátásként nitrát, morphin, O₂, a kórházi kezelés alatt (hemodinamikai státustól függően) béta-blokkoló, majd ACE-gátló, statin. Az NSTE-ACS esetében nem a panaszok kezdete és az első orvosi kontaktus időtartama határozza meg az invazív kivizsgálás szükségességét, hanem a beteg klinikai állapota (hemodinamikai stabilitás, malignus ritmuszavarok, mellkasi fájdalom terápia refrakter volta, EKG-eltérések) és a várható (kalkulálható) kórjóslat.

Az NSTE-ACS-es betegek esetében más tényezők jelzik a rövid, és más tényezők a hosszú távú életkilátásokat. Ez utóbbiak elsősorban a coronaria betegség előrehaladott voltára utal.

▶ **Korai magas rizikóra utaló jelek:**

- ▶ terápia-refrakter angina,
- ▶ hemodinamikai instabilitás,
- ▶ életveszélyes ritmuszavar (VF/VT) esetén,
- ▶ emelkedett troponinérték,
- ▶ az EKG-n dinamikus változó ST-T szakasz/hullám.

▶ **Hosszú távú magas rizikót jelző tényezők – döntően a coronariabetegség előrehaladott voltára utalnak:**

- ▶ életkor
- ▶ szívelégtelenség
- ▶ diabetes mellitus
- ▶ csökkent bal kamra funkció
- ▶ megelőző coronaria revascularisatio (PCI/ACBG)
- ▶ diabetes mellitus
- ▶ dinamikus EKG eltérés/változás
- ▶ veseelégtelenség
- ▶ főtörzs / három ág betegség

Ennek megfelelően a kórházi kezelés első szakaszának a fő feladata a beteg rizikó státusának meghatározása, mely rizikó a rövid és hosszú távú halálozást, illetve az infarctus és a reinfarctus kialakulásának a valószínűségét adja meg.

A rizikó státus meghatározása három komponensből áll:

1. Az akut állapot felmérése.
2. A GRACE *rizikó csoport* meghatározása.
3. A GRACE *pontszám* kalkulálása.

Ezen rizikó tényezők rögzítéséhez az alábbi tennivalók szükségesek:

- ▶ anamnézis, rizikófaktorok, fájdalom jellege, időtartama, visszatérő volta, adequat gyógyszeres kezelésre adott válasz.
- ▶ EKG – 12 elvezetés, kiegészítő elvezetések, ST-szakasz-monitorozás, EKG ismétlése panaszok visszatérése esetén, illetve 6 és 24 óra múlva.
- ▶ Troponinmeghatározás (érkezéskor, negativitása esetén 6-12 óra múlva meg kell ismétlni).

- ▶ Rövid és középtávú rizikó-score meghatározása (lásd GRACE rizikó kalkulátor).
- ▶ Echokardiográfia (falmozgászavar, balkamra-funkció, esetleges mechanikus szövődmények, ill. differenciáldiagnózis).
- ▶ Panaszmentes esetben, a fenti tesztek negativitása esetén elbocsátás előtt terheléses EKG.

GRACE rizikócsoport-besorolás

Látható, hogy számos tényező együttese alapján becsülhető meg az adott beteg rizikója. Több „rizikókalkulátor” ismert, közülük az európai populációt legjobban jellemző GRACE modell használata ajánlható leginkább. A GRACE regiszter (Global Registry of Acute Coronary Events) az európai és az amerikai kontinens 30 kórházából származó több mint 100 ezer beteg adatainak elemzésével létrehozott adatbázis. A GRACE rizikó kalkulátor használatára „on-line” is lehetőség van:

<http://www.outcomes.org/grace>.

A GRACE modell által meghatározott értékek alapján alacsony, közepes és magas rizikócsoportok állíthatók fel: alacsony rizikójúnak számít az a beteg, akinek a várható kórházi halálozása 1%, az elbocsátás és 6 hónap közötti mortalitása 3% alatt van; magas, akinél ez a két érték 3%, illetve 8% feletti. A kettő közötti csoport a közepes rizikójú csoport (6, 7) .

A „GRACE” pontszám értékét az alábbi értékek összeadásával kapjuk meg:

ÉLETKOR (év)

<40	0
40–49	18
50–59	36
60–69	55
70–79	73
80 ≤	91

SZÍVFREKVENCIA (/min)

<70	0
70–89	7
90–109	13
110–149	23
150–199	36
200 ≤	46

KILLIP OSZTÁLY

I. osztály:	0
II. osztály:	21
III. osztály:	43
IV. osztály:	64

SYSTOLÉS VÉRNYOMÁS (Hgmm)

80 <	63
80–99	58
100–119	47
120–139	37
140–159	26
160–199	11
200 ≤	0

KREATININ (μmol/l)

0–34:	2
35–70	5
71–105	8
106–141	11
141–176	14
177–353	23
353 ≤	31

Szívmegállás felvételkor: 43

Emelkedett biomarkerek: 15

ST-segmens eltérés: 30

Az invazív kivizsgálás időzítése

A fenti paraméterek alapján dönthető el, hogy az adott betegnél szükséges-e, és ha igen, mikor invazív kivizsgálás. A legfrissebb európai myocardium revaszkularizációs ajánlás alapján invazív kivizsgálás szükségessége és annak időzítése szempontjából a NSTEMI-ACS-es betegek négy csoportba oszthatók. (8, 9)

Általánosságban szükséges a beteg invazív kivizsgálása, ha a GRACE pontszáma 140 felett van, vagy van legalább egy magas rizikófaktora, vagy van provokálható myocardium ischaemia.

1. Azonnali (2 órán belüli) invazív kivizsgálás szükséges, amennyiben súlyos klinikai jelek (hemodinamikai instabilitás, malignus ritmuszavar, mellkasi fájdalom terápiarefrakter volta), vagy az EKG-n a V 2-4-es elvezetésekben mély ST-depresszió látható. Amennyiben az EKG-n a V 2-4-es elvezetésekben mély ST-depresszió látható, ez gyakran a CX (körbefutó) ág tel-

jes thromboticus occlusióját jelenti, mely klinikailag a STEMI-vel azonos körkép, a reperfüzió/revascularisatio hasonlóan a STEMI-hez minél hamarabb szükséges.

2. 24 órán belüli kivizsgálás javasolt, ha a beteg GRACE pontszáma 140 felett van, és magas rizikófaktora(i) vannak illetve magas rizikócsoportba tartozik.

3. Késői, vagyis 72 órán belüli invazív kivizsgálás indokolt azon betegeknél, akiknek a GRACE pontszáma 140 alatt van, nincs magas rizikófaktora, de van provokálható ischaemiaja.

4. Konzervatív úton kezelhetők kezdetben azok a betegek, akik a fentiek közül egyik csoportba sem tartoznak, illetve az invazív kivizsgálás és revaszkularizáció jelentősen fokozott kockázattal járna. Ha jól belegondolunk, az ide tartozó betegek az ACS-es betegek kisebb részét képezik.

Mára hazánkban 16 intervenciós központ működik, közülük 13 biztosít a hét minden napján 24 órán belül akut szívkathéteres ellátást. Talán ennek is köszönhető, hogy sok év után az elmúlt 2-3 évben a hazai – amúgy igen rossz – kardiovaszkuláris mortalitás némi csökkenést mutat.

A legfrissebb adatok alapján (*Belicza Éva és mtsai*) az összes infarctusos esetek több mint 70%-a részesül PCI-ben, ami igen kedvezőnek mondható, különösen a néhány évvel ezelőttihez képest. Érdekes mortalitás csökkenés tapasztalható – akár országon belüli földrajzi megoszlásban is – a PCI arányának növekedésével párhuzamosan.

Ma már minden NSTEMI-ACS-es beteg számára elérhető a korszerű invazív kivizsgálás, megfelelő indikáció fennállása esetén szükséges, hogy minden kezelőorvos gondoljon rá.

Irodalom

1. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al: Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Sep; 36(3):959-69.
2. Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, Rouanet S, et al: STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *Eur Heart J.* 2007 Jun; 28(12):1409-17.
3. Abbott JD, Ahmed HN, Vlachos HA, et al: Comparison of outcome in patients with ST-elevation versus non-ST-elevation acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol.* 2007 Jul 15; 100(2):190-5.
4. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al: Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *New Engl J Med.* 2009 Mar 5; 360(10):961-72.
5. Serruys PW, Giris S, Garg S, et al: Syntax Score Revisited: New Assessment Of The Syntax Score Reproducibility. *American Journal of Cardiology.* 2009 Sep 21; 104(6A):8D-9D.
6. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al: A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome - Estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *Jama-J Am Med Assoc.* 2004 Jun 9; 291(22):2727-33.
7. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al: Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *Brit Med J.* 2006 Nov 25; 333(7578):1091-4.
8. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, et al: Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2010 Oct; 31(20):2501-55.
9. Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D, et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007; 28(13):1598-660.

A revaszkularizáció aktuális kérdései: PCI vagy ACBG

Novel aspects of revascularisation strategies: PCI or CABG

Ungi Imre

Szegedi Tudományegyetem, Kardiológiai Központ, Invazív Kardiológiai Részleg

Kulcsszavak: revaszkularizáció

Keywords: revascularization

ÖSSZEFOGLALÁS A sebészi (ACBG) és katéteres (PCI) revaszkularizáció alapvetően befolyásolja a koszorúérbetegség kimenetelét: egyes alcsoportokban a mortalitást csökkenti, más esetekben az életminőséget javítja. Számos randomizált multicentrikus tanulmány és meta-analízis ellenére mind a mai napig vannak nyitott kérdések e két módszer indikációjában. Az összefoglalóban történetileg tekintettük át az elmúlt 20 esztendő randomizált, ACBG és PCI hatékonyságát és biztonságát összehasonlító legfontosabb vizsgálatokat, valamint a jelenleg érvényes európai kezelési irányelvet. A vizsgálatok túlnyomó részében a mortalitás és a perioperatív infarctusráta tekintetében nincs szignifikáns különbség a két eljárás között. Az ismételt revaszkularizációk gyakorisága szignifikánsan több PCI után, mint műtétet követően. Ez utóbbi különbség azonban a hagyományos, majd a gyógyszerkibocsátó stentek alkalmazásával jelentősen csökkent, egyes klinikai szcenáriókban a PCI jobb eredményeket adott. Az irányelvek továbbra is hangsúlyozzák az ACBG prioritását, de megemlítik az adott betegre szabott individuális, kollektív módon hozott döntések jelentőségét.

SUMMARY Surgical and catheter-based revascularization profoundly affects the clinical outcome of coronary artery disease: decrease mortality in certain patient subgroups, while in others, the quality of life is improved. Despite several randomized multicentric studies and meta-analyses, to date there are controversial issues in the indication of the two therapeutic methods. In this summary, the essential randomized studies of the last 20 years comparing the efficacy and safety of CABG and PCI were reviewed, and additionally we briefly included the message of the current European guideline. In the majority of studies, there was no significant difference in mortality and acute MI rate between the two methods. Repeated revascularization rate proved to be significantly higher following PCI compared to CABG. This difference however, was notably decreased by the introduction of bare metal, and even more by drug-eluting stents (DES). In some of the clinical scenarios, DES-implantation provided better results than CABG. Nevertheless, CABG preserved its priority in coronary revascularization by the current European guidelines. Recommendations revealed the importance of individual decisions, made by a heart team of cardiac surgeon, clinical and interventional cardiologists.

Bevezetés

Az aortocoronariás bypass graft-műtét (ACBG) a múlt század 60-as éveitől kezdve a coronariabetegség gyógyításának, elsősorban a tünetek mérséklésének elsődleges eljárásává vált, de az ACBG műtétekből szerzett tapasztalatok rávilágítottak az árnyoldalakra is. A kétségbevonhatatlan sikerek mellett számos kérdés maradt megválaszolatlan a műtétek indikációját és költséghatékonyságát illetően (1).

Braunwald fent idézett publikációjának évében végezte el *Grüntzig* az első sikeres percutan transluminális coronaria-angioplasztikát (PTCA) (2). A PTCA-t rövidesen ugyancsak nagyszámban kezdték végezni, és ez világszerte meg elsődleges hátrányát, a restenosis gyakori előfordulását (3). Az elmúlt harminc évben sorra következtek azok a multicentrikus randomizált vizsgálatok, amelyek célja az ACBG és a PTCA hatékonyságának és biztonságának összehasonlítása volt. Időközben mindkét eljárás technikája sok tekintetben fejlődött, melyek közül a szívsebészetben kiemelendő a teljes artériás revaszkularizáció az, a PTCA-ban pedig a stentek, majd ezek gyógyszerrel ellátott változatai, drug-eluting stentek (DES) alkalmazása. A stentek általános használata és egyéb intervenciók eljárási alkalmazása miatt a PTCA rövidítés helyét is a PCI (percutan coronaria intervenció) vette át.

Randomizált vizsgálatok az ACBG és a PTCA összehasonlítása céljából

A 80-as évek második és a 90-es évek első felében a stentek alkalmazása nagyrészt *bailout* indikációra, azaz a szövődmények sürgősségi elhárítására szorítkozott. Ennek megfelelően e vizsgálatok adatai elsősorban a ballondilatáció eredményeit tükrözik (1. táblázat). Ugyanakkor a mammaria alkalmazásának egyértelmű előnyei sem voltak kellően ismertek. A vizsgálatok közötti eltérések ellenére a korai eredmények egyértelműek: a „kemény” végpontok: a halálozás és az infarctus tekintetében nincs szignifikáns különbség a két eljárás között. Ugyanakkor PCI után szignifikánsan többször (49%) fordult elő jelentős nem kívánatos cardiovascularis esemény (*major adverse cardiovascular event*=*MACE*), azaz a halálozás, infarctus és az ismételt revaszkularizáció együttese, mint ACBG műtétet követően (17%).

1. táblázat

Az ACBG és PCI összehasonlító vizsgálatának legfontosabb eredményei a PCI technikák fejlődésének tükrében

ACBG-PCI ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLATOK	BETEGSZÁM	MAMMARIA-GRAFT ALKALMAZÁSA	MACE-ACBG	MACE-PCI
Korai vizsgálatok (CABRI, EAST, GABI, RITA1, Toulouse)	2932	64% (39-74)	17% (7-30)	49% (32-62)
BMS időszak (ARTS1, ERACI2, SoS, MASS2)	2751	94% (93-96)	20% (17-24)	37% (33-42)
DES alkalmazása (ARTS2, SYNTAX)	3005	97% (93-99)	16% (12-22)	22% (18-28)

A stentimplantáció szerepe

Elsőként a STRESS és a BENESTENT vizsgálatokból vált ismertté, hogy a stent implantáció szignifikáns mértékben javítja a PCI eredményeit a ballondilatációhoz viszonyítva. Ettől kezdve az ACBG eredményeit már a szisztematikus stentelés adataival hasonlították össze a randomizált vizsgálatokban is (ARTS1, ERACI2, MASS2, SoS). E négy vizsgálatban a korábbi 64% mamma-ria-felhasználással szemben ezekben már 94%-ban alkalmaztak artériás graftot. E vizsgálatokban az ACBG és PCI eredményei továbbra is a sebészi megoldás elsődlegességét bizonyították, hiszen míg PCI után 37%, addig ACBG-t követően 21% MACE-arányt találtak. Ez esetben sem a „kemény” végpontok között volt szignifikáns különbség, hanem a TVR gyakoriságában. A stent restenosis tehát továbbra is másodlagos műtéti eljárássá minősítette a PCI-t az ACBG-vel szemben. Ugyanakkor a ballondilatációval végzett revaszkularizációhoz képest 12%-kal ritkábban fordult elő MACE.

Gyógyszerkibocsátó stentekkel végzett vizsgálatok

▶ ARTS2

A DES-ek megjelenésekor logikus volt az új eszközök hatékonyságát tisztázó vizsgálat elindítása. Az ARTS2 tanulmányban a Cypher stenttel kezelt betegeket az ARTS1 ACBG és BMS csoportjával hasonlították össze. A klinikai utánpótlás 5 éven át tartott (4) és a halálozás, stroke, infarctus valamint a TVR előfordulását értékelték.

A MACE előfordulása az ARTS2 betegeknél 27,5%-ot tett ki, míg a hisztórikus ACBG csoportban 12,9%-nak ($p=0,02$), a BMS-tel kezelt betegeknél pedig 41,5%-nak bizonyult ($p<0,001$). A várakozás tehát, hogy a restenosis számottevő ritkulásával a DES-kezelt betegeknél a TVR a sebészi kezeléstől nem fog elmaradni, nem igazolódott. Öt év után a DES-sel kezelt 20,8%-ában kényszerültek újabb beavatkozásra, míg ACBG után ennek kevesebb, mint felében ($p<0,001$). Ugyanakkor BMS-implantáció után az ismételt revaszkularizáció gyakorisága még 10%-kal több volt, azaz ehhez viszonyítva lényeges javulást eredményezett a DES.

▶ SYNTAX tanulmány

A SYNTAX 2005 és 2007 között végzett multicentrikus randomizált tanulmány volt, mely a PCI és az ACBG műtét eredményeit hasonlította össze mindhárom koszorúér-ág és/vagy a bal közös törzs együttes megbetegedése esetén (5).

A PCI csoport betegei kizárólag DES-t kaptak, az ACBG csoportban az artériás revaszkularizáció aránya 97,3% volt. A műtétek kimenetelét a MACCE analízise alapján végezték oly módon, hogy a betegség komplexitását anatómiai score-rendszer alapján három kategóriába sorolták. Alacsony kockázatot a ≤ 22 SYNTAX-score jelentett, 22-32-ig közepes, ≥ 33 érték felett pedig magas kockázatúnak ítélték meg a betegséget.

Egyéves utánpótlás során ACBG-vel kezelték között 12,4%-ban, a PCI-csoportban pedig 17,8%-ban fordult elő MACCE ($p=0,002$). Az eredmény tehát ebben a vizsgálatban is az ACBG elsődlegességét bizonyította a PCI-vel szemben. A fenti különbség ismét a PCI utáni gyakoribb TVR-ből adódott, ehhez a sebészi csoport 5,9%-ával szemben 13,5%-ban kellett folyamodni ($p<0,001$). A MACCE részletes analízise azt is igazolta, hogy a halálozásban nem mutatkozott számottevő különbség. A stroke szignifikánsan gyakoribb volt a műtéttel kezelt betegeknél, 2,2% szemben a PCI csoport 0,6% arányával, mely 75%-os relatív kockázatcsökkenést jelent a PCI javára ($p=0,003$). Figyelemreméltó a graftok, illetve stentek elzáródásának gyakorisága az idő függvényében. Egy hónapon belüli elzáródás szignifikánsan többször következett be PCI után – jelentős részben feltehetően a fel nem ismert aspirin, ill. klopido- grel rezisztencia következtében, késői graft occlusio viszont szignifikánsan gyakoribb volt az ACBG-vel kezelt betegeknél, mely az oly sokat vizsgált késői DES-biztonság tekintetében szolgáltatott megnyugtató információt.

Az ACBG és PCI indikációjának kérdését tovább finomította a SYNTAX score szerinti kockázatbecslés, és a betegpopuláció e szempont szerinti alcsoportokra bontása. A SYNTAX score-rendszer célja az, hogy a laesiók morfológiai jellemzői, kisebb mértékben pedig a funkcionális jelentősége alapján segítsen megbecsülni a betegség kockázatát. Három betegcsoportot képeztek attól függően, hogy <22 , 23-32, vagy >32 értéket számoltak a diagnosztikus

2. táblázat

Az ACBG és a PCI indikációi az ESC/EACTS irányelvek (6) alapján. (Rövidítések: BKT: bal közös törzs; RDA: ramus descendens anterior)

A BETEGSÉG TÍPUSA	ACBG AJÁNLÁS		PCI AJÁNLÁS	
	AJÁNLÁSI KATEGÓRIA	BIZONYÍTÉKOK SZINTJE	AJÁNLÁSI KATEGÓRIA	BIZONYÍTÉKOK SZINTJE
1- vagy 2-érbetegség prox. RDA nélkül	IIb	C	I	C
1- vagy 2-érbetegség prox. RDA is	I	A	IIa	B
3-érbetegség, SYNTAX score ≤22	I	A	IIa	B
3-érbetegség, SYNTAX score >22	I	A	III	A
BKT ostium, shaft (izolált vagy 1-érbetegséggel)	I	A	IIa	B
BKT ostium, shaft (izolált vagy 1-érbetegséggel)	I	A	IIa	B
BKT+ 2- vagy 3-érbetegség, SYNTAX score ≤32	I	A	IIa	B
BKT+ 2- vagy 3-érbetegség, SYNTAX score >32	I	A	III	B

angiogram alapján. E beosztás által határozott eltéréseket mutatott az ACBG és a PCI kockázatfüggő kimenetele: az alacsony SYNTAX score-ú csoportban a MACCE előfordulása teljesen megegyezett ACBG, illetve PCI után, míg a közepes rizikójú csoportban tendenciózus, de nem szignifikáns eltérés mutatkozott az ACBG javára (12,0 vs. 16,7%; p=0,10). Magas SYNTAX rizikó esetén ugyanakkor a PCI-t követő MACCE arány mintegy 23,4%-ra emelkedett, miközben a műtété továbbra is alacsony, 10,9% maradt (p<0,001). A tanulmány egyik fő megállapítása a korábbi eredményekhez viszonyítva tehát, hogy a SYNTAX score igen érzékenyen jelzi a PCI kockázatát a lézió komplexitásától függően, ugyanakkor e morfológiai jellegű rizikóbeosztás egyáltalán nem befolyásolja az ACBG kimenetelét. Megemlítendő a SYNTAX vizsgálatnak az a részeredménye, hogy amennyiben a BKT betegsége egy másik fő coronaria laesziójával társult, a PCI-t követő MACCE tendenciózusan jobb eredményt mutatott, mint az ACBG (7,5 vs. 13,2%, p=0,27). Ez a trend kisebb mértékben az izolált BKT szűkületek esetén is érvényesült.

A koszorúér revaszkularizáció irányelvei az ESC és az EACTS aktuális ajánlása alapján

Az ESC és az EACTS mint a koszorúér revaszkularizáció két európai irányadó tudományos társasága, 2010-ben jelentette meg azokat az irányelveket, melyek a kérdés számos egyéb vonatkozása mellett az ACBG és a PCI egymáshoz viszonyított helyét is megjelölik (6).

Ez az irányelv számos publikáció adatai alapján táblázatosan foglalja össze a különböző klinikai szcenáriókban javasolható eljárások indikációit (2. táblázat). Az ajánlás összességében megerősíti az ACBG prioritását a PCI-vel szemben, azonban felhívja a figyelmet arra, hogy ez nem alkalmazható univerzálisan az individuális helyzetekre, hiszen a coronariabetegség klinikai és anatómiai jellemzőit tekintve >4000 variáció létezhet elméletben. Lehetetlen ezek mindegyikére általános érvénnyel vonatkoztatni a táblázatban összefoglalt ajánlásokat. Ugyanakkor hangsúlyozza az irányelv a revaszkularizációs döntések konszenzus jellegének fontosságát: a „heart team”-ben a szívsebész, a klinikai és az intervenciós kardiológus együttes véleményalkotásának kell meghatároznia a kezelés módját – döntően figyelembe véve természetesen a beteg kellő tájékoztatás utáni választását is.

Irodalom

- Braunwald E. Coronary artery bypass surgery-an assessment. *Postgraduate Medical Journal* 1976; 52:733-738.
- Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978; 1:263.
- Cowley MJ, Vetrovec GW, Wolfgang TC. Efficacy of percutaneous transluminal coronary angioplasty: technique, patient selection, salutary results, limitations and complications. *Am Heart J* 1981; 101:272-80.
- Serruys PW, Onuma Y, Garg S. et al. 5-Year clinical outcomes of the ARTS II of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1093-101
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360:961-72.
- Wijns W, Kolh Ph, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal* 2010; 31:2501-2555.

Új invazív diagnosztikus lehetőségek a plaque megítélésére

Novel invasive diagnostics for plaque evaluation

Thury Attila

Kulcsszavak: vulnerabilis plaque, intravasculáris ultrahang, virtualis histologia, optikai koherencia tomográfia
 Keywords: vulnerabilis plaque, intravascular ultrasound, virtual histology, optical coherence tomography

Rövidítések:

ACS	akut coronaria szindróma
PCI	percutan coronaria intervenció
VP	vulnerabilis plaque
TCFA	thin-cap fibroatheroma
IVUS	intravasculáris ultrahang
VH	virtualis histologia
OCT	optical coherence tomographia

Bevezetés – miért van szükség invazív detektálásra?

A coronariák atherosclerosisisa közismerten a leggyakoribb népbetegség, szövődményei súlyos társadalmi és anyagi terhet rónak a mai Magyarországra is (1). Gyakran, akár előzetes tünetek nélkül akut coronaria szindróma (ACS) klinikai képében jelentkeznek, sokszor még az intenzív prevenció gyógyszeres kezelésben részesülő (2) vagy a korábban percutan coronariaintervención (PCI) átesett betegekben is (3). A plaque-ok kialakulása, illetve progressziója háttérben álló hagyományos rizikófaktorok meghatározása az elmúlt évtizedekben sorozatosan javított score-rendszerekkel lehetséges, azonban ismert, hogy a myocardialis infarktust szenvedő betegeknek csak 25%-ában „kellett volna” prevenció célzatú gyógyszeres terápiát indítani (4). Ezen kockázatbecslésen alapuló prevenció stratégia kritikájaként is felfogható a manapság „receszánszát” élő polypill-vizsgálatok kezdeti biztató eredményei (5). Tünetmentes egyénekben még a korábban reményt keltő új szérum- vagy genetikai markerek sem ajánlhatók még a rutin gyakorlatban (6). Mindez felveti annak a lehetőségnek a fontosságát, hogy az adott (esetleg teljesen tünetmentes) egyén infarctusrizikóját invazív intracoronariás vizsgálatokkal érdemes kiegészíteni (7).

A coronariák atherosclerosisisa és megítélésének lehetőségei

A coronariák atherosclerosisisa az atheromák növekedése által progrediál (8), melyet az érfal „kifelé tágulása” által egy bizonyos határig kompenzál; ún. pozitív remodeling megy végbe (9). A kialakult szűkületek kimutatásának „gold-standardja” az invazív (szelektív) angiográfia, mely a kontrasztanyaggal kitöltött lument ábrázolja (10), általa pontosan lehet mérni a szűkületek fokát (10). Az angiogram által ábrázolt ún. komplex morfológia az

adott (sokszor nem szignifikáns mértékű) szűkület instabil (vagyis rupturára, következményes thromboticus occlusióra hajlamos) voltát is képes lehet előre jelezni (11, 12). Fontos leszögezni, hogy egy adott szűkület foka önmagában véve nem prediktív a későbbi myocardialis infarctus bekövetkeztére (13). A hagyományos koronarográfia e limitációja elsősorban annak tulajdonítható, hogy nem képes a coronariák falát (különösen a nem kalcifikált, esetleg instabil plaque-okat) kimutatni, ezért is szokták „lumino-gráfiának” nevezni (14).

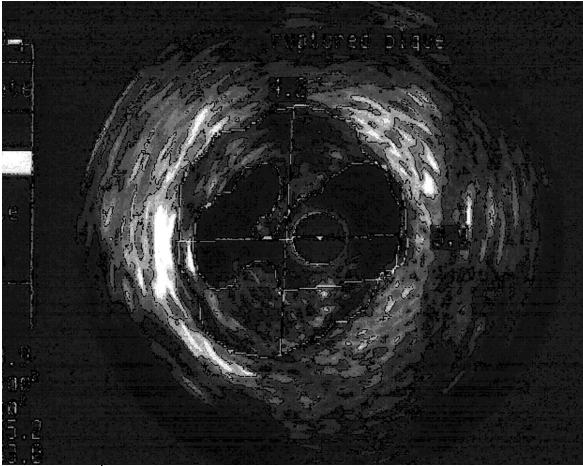
A coronariák falában kialakuló és rupturára hajlamos plaque-okat *Muller* nevezte el funkcionális megközelítéssel „vulnerabilis plaque”-nak (VP) (15), melyek leggyakoribb patológiai háttere a funkcionálisan, illetve angiográfiailag általában nem jelentős szűkületet okozó „thin-cap fibroatheroma” (TCFA) (16). Magának a rupturának a triggerrei többfélék, elsődleges szerepe az aktuálisan magas vérnyomásnak illetve lokálisan fokozott keringésnek van (17). A coronariák occlusiv thrombosisát kb. 15%-ban (a dohányzó fiatalabb nőkben gyakrabban) plaque-erosio hozza létre, nagyon ritkán ún. kalcifikált nodulus áll a háttérben (16).

A TCFA felismerési lehetőségei a főbb komponensein alapszanak: lipidgazdag necroticus mag, vékony fibrosus sapka (makrofág és lymphocytá-infiltrációval és kevés simaizomsejttel) és expanzív remodeling. A plaque-felrakódás bizonyos határig (a teljes érfal-terület kb. 40%-a) az ér „tágulása” által kompenzálódik, vagyis addig lényegében nem okoz szűkületet (kifelé irányuló remodeling) (9). Az akut coronaria szindrómákat okozó laesiók szinte mindig expanzív remodelinget mutatnak (18), mely (főként, ha meszesedéssel nem jár együtt) a hagyományos angiográfia számára teljesen rejtve marad, azt csak intravasculáris ultrahanggal lehet felismerni.

Intravasculáris ultrahang (IVUS) és azon alapuló technikák

▶ Hagományos (szürkeskála) IVUS

Az intravasculáris ultrahang (IVUS) egy már 20 éve folyamatosan fejlődő invazív kardiológiai vizsgálómódszer, egyik legfontosabb felhasználási területe az epicardialis coronariák vizsgálata (19). Ennek során speciális, miniatürizált piezoelektromos kristály által leadott és felfogott ultrahangjel a coronaria teljes falának pontos ke-

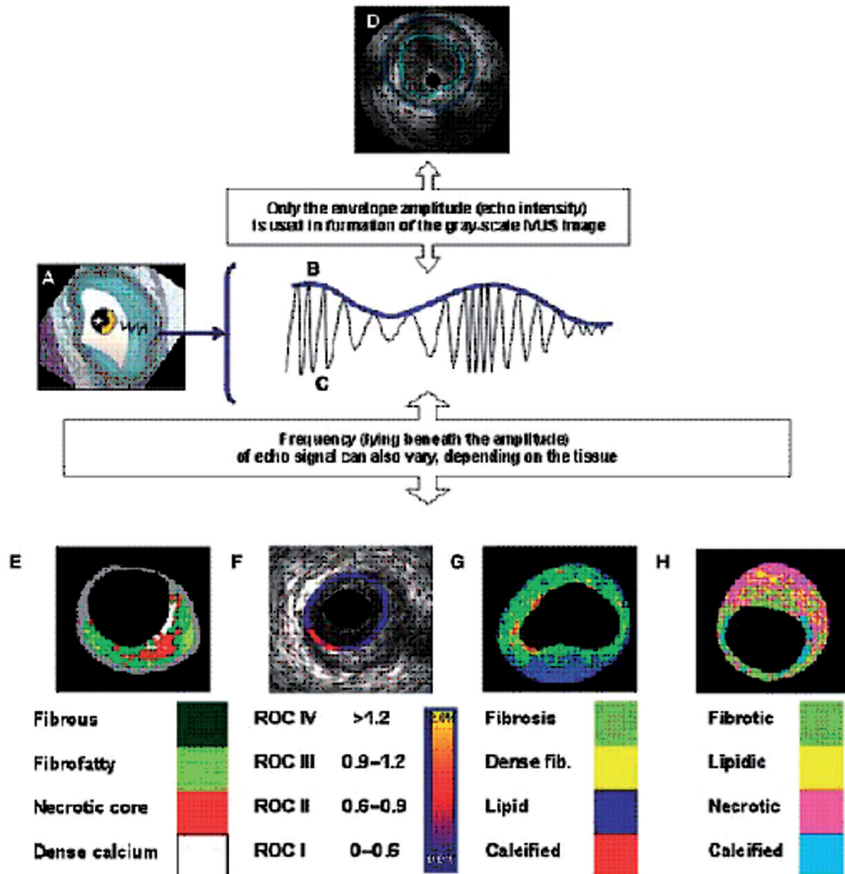


1. ábra

Saját katéteres IVUS „könyvtárunk” példája. A proximális jobb coronaria rupturált plaque-jának hagyományos („szűrkeskálá”) IVUS-képe. A beteg a vizsgálat előtt 1 nappal korábban került felvételre NSTEMI kórképpel. Jól látható az echoszegény nagy excentrikus plaque és 9 és 11 óra között a fibrosus sapka átszakadása által okozott „plaque-üresedés”. Ezen IVUS-kép minden bizonnyal e beteg klinikai képéért felelős laesiót mutatja.

resztmetszeti képét adja meg. A piezoelektromos kristály vagy egy 30/s sebességgel forgó mechanikus katéter végén van (40, ill. 45 MHz-es frekvenciájú ultrahangot bocsát ki), vagy 64 miniaturizált egység jelei „phased array” módon képződnek egy nem mozgó (elektronikus) katéter végén (20 Mhz). A visszavert jel 256-os szűrkeskálába konvertálódik, melynek térbeli felbontása 150–200 µm. A transzducert (a katéter kb. 1 mm vastag) mozgatva a keresztmetszeti szeletek egymás után egy hosszabb (akár 8-10 cm-s) érszakasz (vagy a stentek) pontos, tizedmilliméteres morfológiai vizsgálata válik lehetővé. Bevezetése a klinikai gyakorlatba az addigi „luminográfiás” gondolkodás reformját jelentett, hiszen az atheromák pontos mérése (19) és hozzávetőleges szöveti szerkezetének becslése vált lehetővé (20).

Az IVUS képes vizualizálni a VP-okra jellemző morfológiai eltérések egy részét (nagy, echoszegény, expanszív remodeling-et mutató, excentrikus plaque az adott coronaria-szegmensben (1. ábra) (21). Ezek és a már rupturált plaque-ok meglétét ACS-ben igazolták (22). Főként a különböző megjelenésük (nem valódi hisztológiai megfeleltetés) alapján a látott plaque-okat a szűrkeskálá IVUS az alábbi kategóriákra osztja: „puha” plaque (az adventitiánál kevésbé echogén terület), fibrosus plaque (a puha vagyis „echolucens” és a kifejezetten echogén kalcifikált plaque közötti ultrahang-reflektivitású laesio), kalcifikált plaque (echogénebb, mint az adventitia és hangárnyékot is ad,



2. ábra

A különböző radiofrekvenciás analízisen alapuló új lehetőségek szemléltetése. Az érfal egy rétegről visszaverődött ultrahangjeleket (A) a hagyományos szűrkeskálá IVUS (D) csak „amplitúdóingadozásként” (B) mutatja meg, holott ezek valójában sokkal több radiofrekvenciás jelet (C) tartalmaznak. Ezek analízisével állítható elő a Virtual Histology™ (E), a palpográfia (F), az iMap™ (G) és az iMap™ (H). (Garcia-Garcia HM et al. Eur Heart J. 2010 Oct; 31(20):2456-69.)

kevert szerkezetű plaque (nincs olyan fenti kategória, mely legalább 80%-ot területet kitesz) (19).

Az elmúlt két évtizedben sok klinikai eredmény halmozódott fel az IVUS-szal nyerhető információknak köszönhetően; egy kis betegszámú prospektív vizsgálat mutatta e jellemzők klinikai értékét (23), azonban prediktív jelentősége a VP rupturájára nézve még nem kellően bizonyított (24). Ennek hátterében az állhat, hogy az IVUS felbontása ($\approx 150 \mu\text{m}$) nem teszi lehetővé, hogy a TCFA egyik patológiai jellemzőjét, a vékony ($< 65 \mu\text{m}$) fibrosus sapkát elkülönítse (21). Emellett a konvencionális (szűrkeskála) IVUS szenzitivitása alacsony specifikusan pl. a plaque lipiddartalmára nézve (25), összehasonlítva elemzés a „szöveti karakterizáció” nagyfokú interobserver variabilitását mutatta (26). E mögött részben az eredeti jelek szűrkeskála-konverziója miatti információcsökkenés (ún. demoduláció), részben esetleg a „gain”, illetve fényesség operatőr általi módosítása állhat.

Ezen limitációk csökkentése érdekében fejlesztették ki a rotterdami Thoraxcenterben az automatikus differenciál-echogenitás módszerét (27), mely a szűrkeskálában „megbúvó”, sokkal több információt hordozó eredeti UH-jelek radiofrekvenciás (RF) elemzése révén pontosítja a szöveti karakterizációt. Maga a RF-s jelek spektrális elemzése nem új (28), intracoronariás alkalmazása pontos morfológiai plaque-elemzést tesz lehetővé (29).

▶ Új lehetőség: szöveti karakterizáció (Virtual Histology™)

Az IVUS RF-s jeleinek (2. ábra) feldolgozására több matematikai algoritmus létezik (20). A plaque szöveti összetételének meghatározása elektronikus katéterekkel már évekkel ezelőtt eredményre vezetett: az ún. virtuális hisztológiát (VH) in vivo szövettani vizsgálattal is validálták (30). A VH (Virtual Histology™) tehát a hagyományos szűrkeskála IVUS radiofrekvenciás jeleinek további, spektrális feldolgozása révén bonyolult matematikai algoritmusok révén, de real-time képződik (2. ábra). E színekkel megjelenítés által a vizsgáló el tudja különíteni a lipidet, necroticus magot, fibrosus szövetet vagy kalciumot az adott plaque-on belül. A VH-val kimutatott TCFA definíciója is megszületett (olyan plaque, amely legalább 10%-ában, a lument érintő necroticus magot tartalmaz), a vizsgálat metodikai standardizálására, kiértékelésére nemrég vezérfonal jelent meg (31).

Mára a VH-val végzett számos klinikai vizsgálat eredményét publikálták: pl. a lipidmag relatív nagysága akut coronaria szindróma miatt invazív vizsgálaton átesett betegekben nagyobb volt (32). A lipidmagok necroticus transzformációját és relatív nagyságát tartják a plaque-ruptura talán legfontosabb hajlamosítójának (33). A patológusok által definiált TCFA-k kimutatása bizonyult sikeresnek egy nagy jelentőségű vizsgálatban (34), mely definiálta ezek in vivo megfelelőjét, az ún. VH-TCFA-ként. E plaque-fenotípus detekciójának jelentőségét mutatja egy későbbi vizsgálat, mely során a VH-TCFA-k az ACS-el jelentkező betegekben gyakoribbak voltak (35). Fejlesztés alatt álló plaque-stabilizáló gyógyszer klinikai vizsgálata-

ként a VH-val azonosított necrotikus mag csökkenését találták (36). Érdekes új megfigyelés, hogy VP stenten belül is lehet, feltehető, hogy ez is indukálhatja a késői stent-thrombosisokat (37).

▶ Az első PROSPECTív vizsgálat a coronariák vulnérabilis plaque-jainak természetes kórlefolysa irányában

A VP-ok felismerésének pontosítása, azok prediktív jelentőségének tisztázása a feltétele annak, hogy esetleg lokális szinten (a ruptura előtt) beavatkozva legyünk képesek az ACS bekövetkeztét megelőzni (38). Vagyis a TCFA-k „természetes kórlefolysát” kell ismerni; erre terveztek az első, prospektív klinikai vizsgálatot (PROSPECT), melynek eredményeit nemrég a New England Journal-ben publikálták (39). 700 ACS-ben szenvedő betegben a culprit (az ACS-hez vezető), illetve a nem-culprit, enyhe szűkületeket mutató coronariában is elvégezték a pontos angiográfiás, illetve VH-val kiegészített IVUS-vizsgálatot. Azt találták, hogy a nem-culprit laesiók ugyanolyan mértékben vezettek adverz eseményhez az utánkövetés 3 éve alatt, mint az eredetileg culprit léziók (laesio = legalább 30%-os angiographiás szűkület vizuális becsléssel). A coronaria-eseményekre a nem-culprit laesiók esetén a kis lumenterület mellett (ezek átlagosan csak 32%-os diametrikus szűkületet jelentettek), de ennél nagyobb mértékben a plaque-terület nagysága és a VH-val azonosított TCFA (vagyis nagy necrotikus mag vizibilis fibrózus sapka nélkül) bizonyult prediktív paraméternek. Ha e ezeket kombináltan értékeljük, az események előrejelzése pontosabbá válik (3,35 OR, ha TCFA-t látott az ultrahang). A vizsgálat felhívta a figyelmet önmagában a nagy plaque-burden, illetve az angiográfián fel nem ismert szignifikáns szűkületek előfordulásának jelentőségére (39). A PROSPECT vizsgálat eredményeit megerősíti a frissen közölt VIVA tanulmány is (40).

▶ iMap™, IB-IVUS és wavelet analízis

A mechanikus IVUS-katéter nagyon jó felbontású (40 MHz-es katéter az elektronikus 20 MHz-ével szemben) és dinamikus kontrasztú képének RF-s analízise újabban vált lehetővé (41) (iMap™, Boston Scientific Corp., 3. ábra). Ez is 4 különböző plaque-összetevőt különít el (2. ábra): ex vivo validáció jó pontosságot igazolt (41). Ugyanakkor ezen új eljárással a klinikai eredmények még limitáltak; és jelentős különbségek lehetnek a Virtual Histology™ és az iMap™ szöveti karakterizációja között (42).

Az integrated backscatter (IB-IVUS, 2. ábra) módszer fast Fourier transzformációt használ a frekvencia-komponensek intenzitásának szétválasztására, majd azokat erősségük (decibelben) alapján mutatja meg. Japánban már évek óta használják a klinikumban, a szöveti karakterizáció ebben az esetben 3 különböző komponenst mutat meg (kalcifikált, fibrosus, lipid) (43). Prospektív vizsgálat is történt, az ACS bekövetkeztére nézve a relatív 25%-nál kisebb fibrosus terület 69%-os pozitív prediktív értékű volt (44). Az ún. „wavelet analízis” főleg a lipid-tartalom (és felette lévő fibrosus sapka) kimutatására meg-

felelő (45). Szöveti validáció történt, de technológia még nem hozzáférhető a klinikum számára.

Funkcionális vizsgálati lehetőségek: palpographia, shear stress kimutatás, termográfia és spectroscopia

A palpográfia a régóta használt elasztográfián alapul, vagyis egy bizonyos nyomásváltozás (itt az érfalban lévő vérnyomás) hatására bekövetkező lokális nyúlás (strain) pontos fokát adja meg (46), ezt színekkel ábrázolják (2. ábra). Ez a plaque lumen felőli szélén alig 1–2%-os mértékű, de a mért különbségek jól jellemzik a lokális deformáció mértékét, és jól korrelálnak az adott plaque szöveti karakterével (pl. a fibrosus plaque „merev” a lipiddominanciájúval szemben) (47). Több klinikai eredményeket is publikáltak; pl. ACS betegekben nagyobb deformabilitású plaque-okat találtak, mint stabil angina betegekben (48). VH-val kombinálva a VP-okra jellemző prediktív értéke fokozható egy előzetes vizsgálat alapján (49). Ugyanakkor több technikai limitáció és jelentősebb prospektív vizsgálat hiánya miatt a palpográfia klinikai jelentőségét még nem ismerjük.

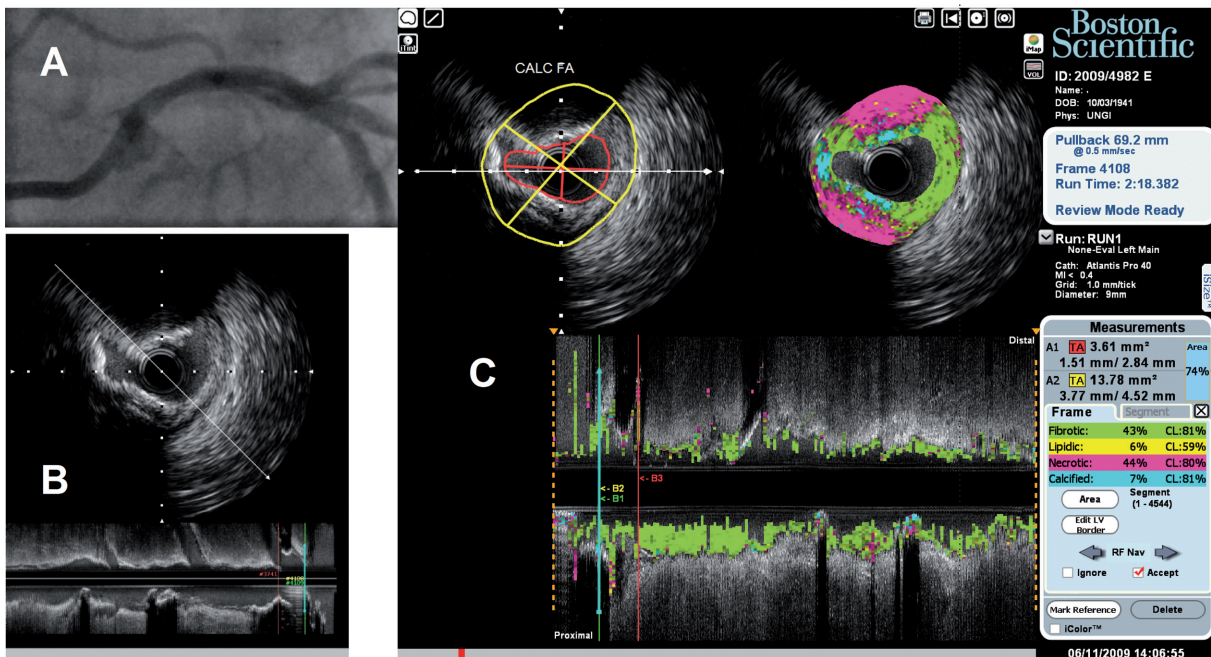
Fontos a coronariák fala mentén kimutatott áramlás (vagyis „shear stress”) patofiziológiai szerepe; alacsony értéke a plaque-ok progressziójáért felelős (50). Ennek kimutatására mára több metodika létezik, palpographiával kombinált in-vivo vizsgálatban kimutattuk (51), hogy akár kismértékű szűkület „lejtő-részén” az alacsony shear

stressz merev falú plaque fölött látható, szemben a plaque „bejáratánál” lévőnél, mutatva korábbi hipotézisünk érvényes voltát (17).

A plaque-ok aktuális vulnabilitása háttérben a gyulladáshatározó (16). Ennek kimutatására már 2 intracoronariás módszer is létezik: a termográfia már évek óta több típusú katéterrel lehetséges (52). Sok biztató eredmény is született a plaque-ok vulnabilitása irányában (53), de a kimutatott hőmérsékleti heterogenitás rossz reprodukálhatósága egyelőre gátat vet a módszer használhatóságának. Újabban az ún. „near-infrared spectroscopiával (NIRS) kapott „chemogrammok” jól mutatják a lipidmagok gyulladáshatározó sejtekkel való infiltráltságát (54). In-vivo vizsgálatok is nagyon biztatóak (55), de ezen új metodikák még alapos klinikai vizsgálatokat igényelnek (56).

A coronariák direkt vizualizációs lehetőségei: angioscopia és „optical coherence tomography” (OCT)

A főként Japánban használt angioszkópia a plaque-ok belfelszínének direkt vizualizációs lehetősége, a különböző típusú plaque-ok eltérő színeik alapján különböztethetők meg; a nagy lipid-tartalmúak sárga színűek és jelenlétük későbbi ACS bekövetkezését megjósolhatják (57). E módszer használata azonban nehézkes (az ér occlusióját tesztelés szükségessé és csak nagy kaliberű erek vizsgálható), ráadásul kiértékelése nagyon szubjektív.



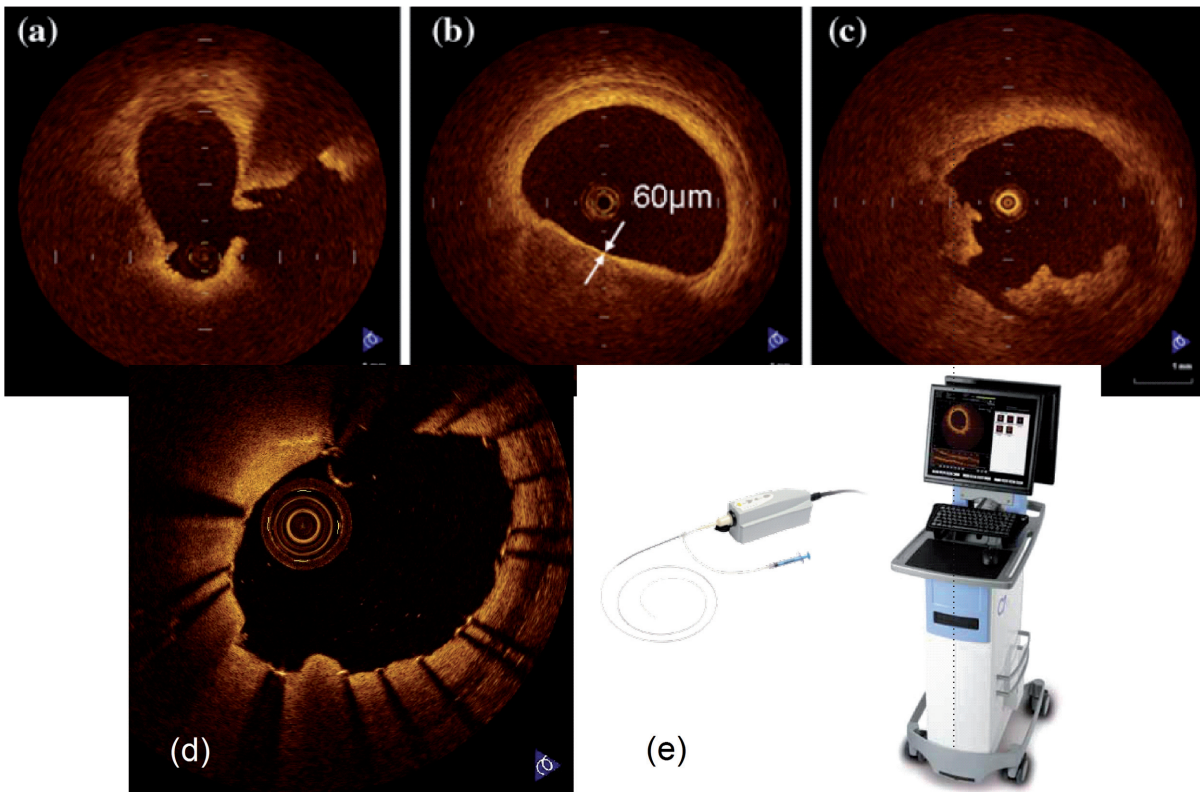
3. ábra

Hagyományos szűrkeskálá IVUS kiegészítése iMap™ analízissel. E betegünkben az angiográfián (A) csak sejtethető a bal közös törzs meszes szűkülete. Az IVUS-pullback (B) a proximális balközös törzs léziójában a distalisabb (jobbról balra haladva) fibrotikus plaque átmenetét „kalcifikált fibroatheromá”-vá mutatja (C). A keresztmetszeti szöveti karakterizáció a meszesedés mögötti hangárnyékban nekrotikus területet jelez, de ezt nem szabad annak értékelni.

Az OCT technológiáját (pl. szemészetben) már hosszú évek óta használják, mely „alacsony koherenciájú interferometrián” alapszik, ezzel az adott vizsgált szövet felületéről nagyon részletes (akár 4–10 µm-es) felbontású két-dimenziós kép nyerhető (4. ábra). „Felületről” beszélünk, hiszen, mivel könnyen visszaverődő fényt használ, ezért az érfal esetében csak maximum 2 mm-es penetrálási képessége van. A katéter mára miniatürizált, könnyen használható (nem kell occlusio a vizsgálat során) és a 2. generációs készülékek ún. „optical frequency domain (OFDI) elven működnek, melyek jó szöveti korrelációt mutattak a validációs szövettani és IVUS vizsgálatokban⁵⁸. Viszont utóbbival szemben nagy előny, hogy kiváló felbontása révén a TCFA-kra jellemző vékony fibrosus sapkát is azonosítani tudja (59). E tulajdonság révén még a makrofágok vagy a plaque erosio közvetlen vizualizációjára is képes lehet (60). A thrombusok is kiválóan láthatók (4. ábra), és humán vizsgálatban a culprit (pl. rupturált) plaque-okat lehetett azonosítani OCT-vel (61), prospektív nagyobb beteganyagú vizsgálatok folyamatban vannak prediktív szerepének tisztázására. A technikai fejlesztések is szüntelen folynak; pl. OCT-elasztográfia (62) és kombináció VH-val a szöveti karakterizáció lehetőségeit, pontosságát növeli (63). Az intracoronariás OCT az intervenció kardiológiában valószínűleg hatalmas jelentőségű lesz.

Klinikai implikáció

Az epicardialis coronariák VP-jai panaszokat általában nem okoznak (de számuk több száz is lehet egyes betegekben vagy akár tüneteket nem mutató egyéneknél), ezért e coronariacoccusok időbeli (ruptura előtti) detekciójának óriási prevenció jelentősége lenne. A lokális detekció klinikailag természetesen számos ponton támadható (38), hiszen ACS-ben több rupturált plaque-ot is találtak (64). Kérdés az is, hogy pontosan mely betegeket (milyen rizikófaktorokkal rendelkező egyéneket) kell vizsgálni e módszerekkel, és milyen gyakran (évenként? 10-20 évenként?) (38). Azonban az tény, hogy az ACS-t a coronariák bizonyos „kitüntetett” (ráadásul általában a proximális 20-40 mm-en belüli!) szakaszainak occlusiója gyakrabban okozza (65). Új patofiziológiai vizsgálat is magyarázhatja e klinikai megfigyelést, melyben a coronariák (összességében kevés számú!) TCFA-it főként a proximális segmensek 20 mm-s szakaszán belül mutatták ki (66). Azt is meg kell jegyezni, hogy a VP-ok non(semi) invazív módon való detektálása is sokat fejlődött az utóbbi években; a coronaria CT lehetőségeit nemrég a Confirm regiszter igazolta (67). Ez előszűrőként alkalmazható az invazív metodikákat igénylő betegek, plaque-ok kiválasztására, így azokat limitált, célzott módon, valószínűleg nagyobb hatásfokkal lehet majd alkalmazni (7).



4. ábra

OCT-vizsgálat keresztmetszeti képei. a: Plaque-ruptura, b: TCFA (jól látható a diagnosztikus értékűen vékony fibrosus sapka), c: intracoronariás thrombus, d: stentelt coronaria keresztmetszeti képe saját anyagunkból (a stent strut-jai jó appozíciót mutatnak, kis vörös thrombus látható 6 óránál). A vizsgálatok C7 Dragonfly™ katéterrel és C7-XR konzollal készültek (e) (Lightlab Imaging, St. Jude Medical)

A jövőben elképzelhető, hogy a katéteres laborban a fenti vizualizációs módszerek valamelyikével azonosított VP-ok akár lokális, preventív terápiában is részesülhetnek; hagyományos stent alkalmazása (68) mellett újabban felszívódó stentek, illetve az érfalat „kisámfázó” puha érprotézis (69) használata merült fel. E kezelés (költség-) hatékonyságának feltétele ezen VP-k előzetes pontos felismerése a katéteres laborban. Természetesen későbbi, nagy betegszámú vizsgálatoknak kell az időben (ruptura előtt!) kimutatott VP-k lokális terápiájának létjogosultságát és biztonságosságát eldönteni, de a jelenlegi kilátások már biztatók: a PROSPECT vizsgálat eredményei alapján is megíjósolható, hogy a VP-k pontos detekciós eljárásának megtalálásához már a klinikumban is közel állunk.

Összefoglalás

Fentiekből látható, hogy e modern technológiák alkalmazása (lesznek) az ACS prekurzora, a VP-k kimutatására. A hagyományos, illetve új IVUS-, valamint OCT-technikák már ma a katéteres laborok gyakorlati lehetőségei. A VP-ok időben való felismerése az adott beteg kezelését módosíthatja, a jövőben akár fokális kezelés is megjelenhet. A coronariabetegség ilyen módon való megközelítése a mai intervencionális kardiológia egyik újabb forradalmi előrelépését fogja jelenteni.

Irodalom

1. Gulacsi L, Majer I, Boncz I, et al. [Health care costs of acute myocardial infarction in Hungary, 2003-2005]. *Orv Hetil* 2007; 148:1259-66.
2. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-504.
3. Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, et al. Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation* 2004; 110:1226-30.
4. Akosah KO, Schaper A, Cogbill C, Schoenfeld P. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1475-9.
5. Rodgers A, Patel A, Berwanger O, et al. An international randomised placebo-controlled trial of a four-component combination pill ("polypill") in people with raised cardiovascular risk. *PLoS One* 2011; 6:e19857.
6. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010; 122:2748-64.
7. Braunwald E. Epilogue: what do clinicians expect from imagers? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:C101-3.
8. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, et al. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). CASS Participating Investigators and Staff. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1141-54.
9. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316:1371-5.
10. Ng VG, Lansky AJ. Novel QCA methodologies and angiographic scores. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011; 27:157-65.
11. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, et al. Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:472-8.
12. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 343:915-22.
13. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988; 78:1157-66.
14. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92:2333-42.
15. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989; 79:733-43.
16. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1262-75.
17. Slager CJ, Wentzel JJ, Gijzen FJ, et al. The role of shear stress in the destabilization of vulnerable plaques and related therapeutic implications. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2:456-64.
18. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000; 101:598-603.
19. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1478-92.
20. Garcia-Garcia HM, Costa MA, Serruys PW. Imaging of coronary atherosclerosis: intravascular ultrasound. *Eur Heart J* 2010; 31:2456-69.
21. DeMaria AN, Narula J, Mahmud E, Tsimikas S. Imaging vulnerable plaque by ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:C32-9.
22. Kotani J, Mintz GS, Castagna MT, et al. Intravascular ultrasound analysis of infarct-related and non-infarct-related arteries in patients who presented with an acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107:2889-93.
23. Yamagishi M, Terashima M, Awano K, et al. Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:106-11.
24. Matter CM, Stuber M, Nahrendorf M. Imaging of the unstable plaque: how far have we got? *Eur Heart J* 2009; 30:2566-74.
25. Prati F, Arbustini E, Labellarte A, et al. Correlation between high frequency intravascular ultrasound and histomorphology in human coronary arteries. *Heart* 2001; 85:567-70.
26. Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, Ligthart J, et al. Coronary plaque composition as assessed by greyscale intravascular ultrasound and radio-frequency spectral data analysis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008; 24:811-8.
27. Bruining N, Verheye S, Knaapen M, et al. Three-dimensional and quantitative analysis of atherosclerotic plaque composition by automated differential echogenicity. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70:968-78.
28. Lizzi FL, Greenebaum M, Feleppa EJ, Elbaum M, Coleman DJ. Theoretical framework for spectrum analysis in ultrasonic tissue characterization. *J Acoust Soc Am* 1983; 73:1366-73.

29. Moore MP, Spencer T, Salter DM, et al. Characterisation of coronary atherosclerotic morphology by spectral analysis of radiofrequency signal: in vitro intravascular ultrasound study with histological and radiological validation. *Heart* 1998; 79:459-67.
30. Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, et al. Accuracy of in vivo coronary plaque morphology assessment: a validation study of in vivo virtual histology compared with in vitro histopathology. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2405-12.
31. Garcia-Garcia HM, Mintz GS, Lerman A, et al. Tissue characterisation using intravascular radiofrequency data analysis: recommendations for acquisition, analysis, interpretation and reporting. *EuroIntervention* 2009; 5:177-89.
32. Rodriguez-Granillo GA, McFadden EP, Valgimigli M, et al. Coronary plaque composition of nonculprit lesions, assessed by in vivo intracoronary ultrasound radio frequency data analysis, is related to clinical presentation. *Am Heart J* 2006; 151:1020-24.
33. Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP, et al. Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque. *Heart* 2004; 90:1385-91.
34. Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Mc Fadden EP, et al. In vivo intravascular ultrasound-derived thin-cap fibroatheroma detection using ultrasound radiofrequency data analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:2038-42.
35. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. A three-vessel virtual histology intravascular ultrasound analysis of frequency and distribution of thin-cap fibroatheromas in patients with acute coronary syndrome or stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2008; 101:568-72.
36. Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Buszman P, et al. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A(2) inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation* 2008; 118:1172-82.
37. Cho JM, Sohn IS, Kim CJ, Jang IK. Vulnerable plaque inside stent. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4:430-1.
38. Ambrose JA. In search of the "vulnerable plaque": can it be localized and will focal regional therapy ever be an option for cardiac prevention? *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1539-42.
39. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364:226-35.
40. Calvert PA, Obaid DR, O'Sullivan M, et al. Association Between IVUS Findings and Adverse Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease The VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4:894-901.
41. Sathyanarayana S, Carlier S, Li W, Thomas L. Characterisation of atherosclerotic plaque by spectral similarity of radiofrequency intravascular ultrasound signals. *EuroIntervention* 2009; 5:133-9.
42. Shin ES, Garcia-Garcia HM, Ligthart JM, et al. In vivo findings of tissue characteristics using iMap IVUS and Virtual Histology IVUS. *EuroIntervention* 2011; 6:1017-9.
43. Kawasaki M, Takatsu H, Noda T, et al. In vivo quantitative tissue characterization of human coronary arterial plaques by use of integrated backscatter intravascular ultrasound and comparison with angioscopic findings. *Circulation* 2002; 105:2487-92.
44. Sano K, Kawasaki M, Ishihara Y, et al. Assessment of vulnerable plaques causing acute coronary syndrome using integrated backscatter intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:734-41.
45. Hiro T, Fujii T, Yasumoto K, Murata T, Murashige A, Matsuzaki M. Detection of fibrous cap in atherosclerotic plaque by intravascular ultrasound by use of color mapping of angle-dependent echo-intensity variation. *Circulation* 2001; 103:1206-11.
46. Schaar JA, van der Steen AF, Mastik F, Baldewings RA, Serruys PW. Intravascular palpography for vulnerable plaque assessment. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:C86-91.
47. de Korte CL, Pasterkamp G, van der Steen AF, Woutman HA, Bom N. Characterization of plaque components with intravascular ultrasound elastography in human femoral and coronary arteries in vitro. *Circulation* 2000; 102:617-23.
48. Schaar JA, Regar E, Mastik F, et al. Incidence of high-strain patterns in human coronary arteries: assessment with three-dimensional intravascular palpography and correlation with clinical presentation. *Circulation* 2004; 109:2716-9.
49. Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Valgimigli M, et al. In vivo relationship between compositional and mechanical imaging of coronary arteries. Insights from intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Am Heart J* 2006; 151:1025 e1-6.
50. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *Jama* 1999; 282:2035-42.
51. Gijzen FJ, Wentzel JJ, Thury A, et al. Strain distribution over plaques in human coronary arteries relates to shear stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295:H1608-14.
52. Madjid M, Willerson JT, Casscells SW. Intracoronary thermography for detection of high-risk vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:C80-5.
53. Casscells W, Hathorn B, David M, et al. Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques: possible implications for plaque rupture and thrombosis. *Lancet* 1996; 347:1447-51.
54. Gardner CM, Tan H, Hull EL, et al. Detection of lipid core coronary plaques in autopsy specimens with a novel catheter-based near-infrared spectroscopy system. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1:638-48.
55. Waxman S, Dixon SR, L'Allier P, et al. In vivo validation of a catheter-based near-infrared spectroscopy system for detection of lipid core coronary plaques: initial results of the SPECTACL study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2:858-68.
56. Bourantas CV, Garg S, Naka KK, Thury A, Hoyer A, Michalis LK. Focus on the research utility of intravascular ultrasound - comparison with other invasive modalities. *Cardiovasc Ultrasound* 2011; 9:2.
57. Ohtani T, Ueda Y, Mizote I, et al. Number of yellow plaques detected in a coronary artery is associated with future risk of acute coronary syndrome: detection of vulnerable patients by angiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2194-200.
58. Jang IK, Bouma BE, Kang DH, et al. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:604-9.
59. Yonetsu T, Kakuta T, Lee T, et al. In vivo critical fibrous cap thickness for rupture-prone coronary plaques assessed by optical coherence tomography. *Eur Heart J* 2011; 32:1251-9.
60. Tearney GJ, Yabushita H, Houser SL, et al. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. *Circulation* 2003; 107:113-9.
61. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, et al. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:933-9.
62. Giattina SD, Courtney BK, Herz PR, et al. Assessment of coronary plaque collagen with polarization sensitive optical coherence tomography (PS-OCT). *Int J Cardiol* 2006; 107:400-9.
63. Goderie TP, van Soest G, Garcia-Garcia HM, et al. Combined optical coherence tomography and intravascular ultrasound radio frequency data analysis for plaque characterization. Classification accuracy of human coronary plaques in vitro. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010; 26:843-50.
64. Rioufol G, Finet G, Ginon I, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002; 106:804-8.
65. Wang JC, Normand SL, Mauri L, Kuntz RE. Coronary artery spatial distribution of acute myocardial infarction occlusions. *Circulation* 2004; 110:278-84.
66. Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C, et al. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:940-9.

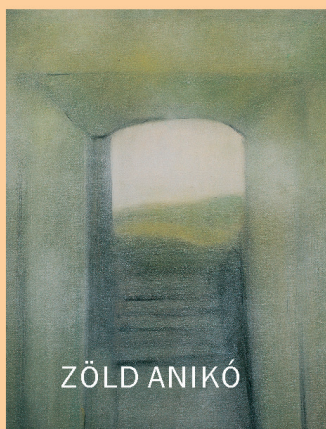
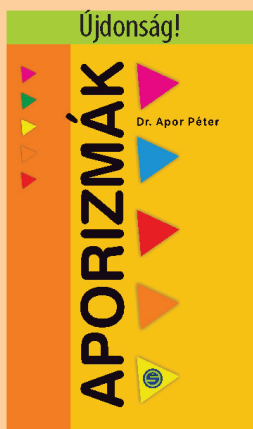
67. Min JK, Dunning A, Lin FY, et al. Age- and Sex-Related Differences in All-Cause Mortality Risk Based on Coronary Computed Tomography Angiography Findings Results From the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 Patients Without Known Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:849-60.
68. Moses JW, Stone GW, Nikolsky E, et al. Drug-eluting stents in the treatment of intermediate lesions: pooled analysis from four randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2164-71.
69. Ramcharitar S, Gonzalo N, van Geuns RJ, et al. First case of stenting of a vulnerable plaque in the SECRITT I trial-the dawn of a new era? *Nat Rev Cardiol* 2009; 6:374-8.



A Semmelweis Kiadó érdekességei



www.semmelweiskiado.hu





Medtronic

Integrity

CORONARY STENT SYSTEM



**Feeling Is
Believing**

Új módszerek az invazív a kardiológiában

New frontiers in interventional cardiology

(TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0001)

Szabó György

Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ

Kulcsszavak: ischaemiás szívbetegség, coronariaintervenció

Key words: ischaemic heart disease, coronary intervention

Az intervenció kardiológia az ezredforduló óta forradalmi változásokon ment keresztül.

Ennek a háttérében csak részben állnak a folyamatos technikai fejlesztések során egyre tökéletesebbé váló eszközök. A változásokat nagyban befolyásolták a percutan coronaria intervenció (PCI) kardiológiában betöltött helyének módosulása. A fentiek alapját magának a koronarográfia és a katéteres intervenció indikációjában való alapvető változások képezték. Míg egy évtizede a szívkatéteres vizsgálat és az azt követő szívsebészeti konzílium döntése alapján végzett elektív PCI volt a jellemző (1), addig napjainkban a tágítások 70%-át az akut coronaria szindróma különböző eseteiben végezzük az ország minden laborjában. A döntések 80–90%-a „ad hoc” születik és csak a fennmaradó csekély részben (zömében stabil állapotú, de kiterjedt súlyos koszorúérbetegek esetében) történik második ülésben coronariaintervenció a konzílium alapján. A magas rizikóval bíró betegek esetében egyre elterjedtebb az úgynevezett „heart team”, mint döntéshozó testület fogalma, ami a klinikus és intervenció kardiológus, valamint a szívsebész foglalja magába. Ennek szerepe az individuális és szakmailag legjobban megalapozott revaszkularizációs stratégia kiválasztása, vagy épp az optimális gyógyszeres kezelés melletti döntés. Ezeket a team-eket természetesen csak szívsebészeti háttérrel rendelkező centrumokban lehet akut betegek ellátására is alkalmas módon működtetni.

Az új intervenció módszerek és eszközök elterjedését az új ajánlásoknak megfelelően megváltozott feladatok indokolták, másrészt a coronaria intervenciók területén a legnagyobb megoldatlan problémák: a restenosis (coronariaintervenciót követő stent visszaszűkülés) és a stent-thrombosis megoldására tett szüntelen, máig véget nem érő kutatások hozták magukkal.

A coronariaintervenció indikációs változása

Az akut coronaria szindrómát (ACS) az ST-elevációval járó myocardialis infarctus (STEMI), a nem ST-elevációval kísért infarctus (nSTEMI) és a korábban instabil anginának klasszifikált kórképek alkotják.

A STEMI esetében megkülönböztetünk primer PCI-t, ahol a felismert infarctus első definitív ellátása katéteres úton történik, és úgynevezett „rescue” PCI-t, amikor a megkísérelt thrombolyticus terápia hatástalansága miatt végzünk percutan koszorúér-megnyitást. A STEMI 2009-

ben módosított guideline-ja alapján a 12 órán túli, de még 24 órán belüli, és még panaszokkal rendelkező betegeket is katéteres centrumba kell juttatni (2, 3).

A STEMI ellátás döntő többségét hazánkban az első forma alkotja. Az elmúlt év során mintegy 85%-ban ezen a módon történt Magyarországon az időben (12 órán belül) felismert esetek speciális ellátása és csupán a fennmaradó ~15% -ban került sor thrombolyticum adására.

Ez maximálisan megfelel az elfogadott nemzetközi ajánlásoknak, melyek a listis az első 3 órában 60 azt követően 90' várható (a szív katéteres centrumba való eljutásból adódó) késedelem esetén javasolják (2, 3).

Az ACS egyéb formáiban első lépés a rizikó meghatározása (melyre ma már különféle score-ok nyújtanak segítséget).

A rizikómeghatározás alapvető lépése, hogy a beteg anamnesztikus adatai (megelőző infarctus, PCI, CABG), ismert a betegség kimenetelét alapvetően befolyásoló társbetegségei (diabetes, veseelégtelenség) az ACS esetleges szövődményei (malignus ritmuszavarok, keringés megintás), életkora és a konzervatív kezelés sikeressége alapján alacsony, közepes és magas rizikójú csoportot különít el. A magas rizikójú csoport további útja leginkább a STEMI-hez hasonlóan mielőbbi katéteres centrumba irányítás. Közepes rizikó esetén a kezelőorvos mérlegel a felsorolt szempontok alapján a további stratégiáról, míg az alacsony rizikóval bíró csoport csak a terápia sikertelensége esetén kerül katéterezésre. Hazánkban az elmúlt évben katéterezések több mint 60%-a akut indikációval történt.

Az ajánlások módosulása miatt a szívkatéteres laborok és a mögöttük álló kardiológiai őrző részlegek (CCU), egyre nagyobb számú akut beteg fogadására kellett, hogy felkészüljenek.

Ez azonban nem csupán a betegek számának növekedését jelentette, de a súlyos szövődmények és társbetegségek ellátásának növekvő igényét is.

Az ACS ellátásának új katéteres lehetőségei

Az akut coronaria szindróma alapját thromboticus plaque-ruptura képezi, ami a katéteres orvos számára három korábban (az elektív beteg érában) nem szokványos kihívást jelent:

1. A korábban egyenetlen de felületi sérüléssel nem rendelkező érfal helyett a vezetődrótot gyakran akár több

centiméter hosszúságú spontán plaque-rupturán kell átjuttatni, meglelve, ezáltal biztosítva a valódi lumen.

2. Esetenként teljes elzáródást okozó thromboticus masszán kell átjutni, ami részben nem engedi látni a thrombustól distalisán lévő érpályát, részben a megnyitáskor a vérrög dislocatiója miatt distalis embólia veszélyét hordozza.
3. Az ACS komplex antithromboticus kezelést igényel (4), ami már magában is többszörösére növelheti a mortalitás szempontjából jelentős vérzéses kockázatot. A beavatkozás ugyanakkor változatlanul arteriás behatolásból történik.

Az első probléma megoldására új, a korábbiaknál flexibilisebb, atraumatikusabb vezetődrótokat fejlesztettek ki, ugyanakkor nagyobb hangsúlyt kell fordítani a drótok „ellenállásmentes” lejuttatására.

A második nehézség elhárítása céljából megfelelő esetekben thrombus leszívására alkalmas eszközöket és a kiáramlás védelmét szolgáló ún. protective device-kat hoztak forgalomba, valamint elterjedt a leghatékonyabb antithromboticus készítmények intracoronariás alkalmazása.

A harmadik új kockázati tényező elhárítására a korábbi hagyományos nyomókötések helyett, új kompressziós eszközöket és kötszereket, valamint záróeszközöket alkalmazhatunk, melyek képesek a szűrcsatorna, akár azonnali zárására, még fennálló véralvadás gátló kezelés mellett. Ezen a téren azonban a legjelentősebb változást a behatolási kapu megváltoztatása volt, ugyanis a korábbi arteria femoralis helyett ugrásszerűen megnövekedett a sokkal biztonságosabb arteria radialis punctio alkalmazása.

A magas rizikójú ACS katéteres ellátásának ismertetésekor nem szabad megfeledkeznünk az intraaorticus ballonpumpáról, ami szintén artériás punctióból kerül beültetésre (a beteg állapotától függően a beavatkozás előtt vagy után) és a még életképes, de az ACS okozta ischaemia miatt aktualisan nem funkcionáló myocardium „feléledéséig” értékes bridge-therápiaként szolgál.

Speciális kiegészítő technikák

▶ Pressure Wire

A szűkületek egy részénél nem dönthető el biztonsággal, hogy a stenosis foka jelentős-e vagy sem és a non-invaszív vizsgálatok sem szolgáltatnak egyértelmű bizonyítékot. Ilyen esetekben vesszük hasznát az olyan funkcionális vizsgálatnak, mint az FFR. A szűkület két oldalán a nyomást megmérve, megítélhetővé válik a szűkület funkcionális szempontból számottevő, vagy jelentéktelen volta. A további (a beteg számára optimalis) revaszkularizációt vagy konzervatív kezelést ennek az adatnak az ismeretében nagyobb biztonsággal kiválaszthatjuk.

▶ IVUS

Hasonlóan az előző metodikához, az angiográfia két dimenziós voltából adódó tökéletlenséget hivatott csök-

kenteni az intravasculáris ultrahangtechnika is. Ilyenkor katéteres úton mikrométerű transzducert juttatunk a coronariába, ami segít megítélni egy szűkület fokát, hosszát és szerkezetét. A PCI-t követő használata nagyban hozzájárulhat a beavatkozások hosszú távú eredményességéhez, mivel képes kiszűrni a nem kellően megtágított szakaszokat és nem tökéletesen kifeszült stenteket.

▶ OCT

Az IVUS-hoz hasonlóan, az érfal belső felszínét ábrázoló eszköz, ami az IVUS-nál még részletgazdagabb képet képes biztosítani, de annál kisebb szöveti mélységben. Felhasználása elsősorban tudományos célból, illetve speciális kérdések megítélésében (például implantált stent végénél kialakuló dissectio megléte vagy annak kizárása) történik.

▶ Rotablatio

A szűkületek egy része, noha igazolt a beteg panaszai-ban való szerepe, a hagyományos módszerekkel nem kezelhető az érfal súlyos meszesedése miatt. Ilyen esetekben a graftok felvarrása, vagy a ballonok, stentek levitele is megoldhatatlan nehézségeket okozhat.

Ilyen esetekben használjuk a rotablatiót, aminek során az érfal belső meszes felületéről, apró a vörös vérszejteknél is kisebb átmérőjű részecskéket távolítunk el koszorúérbe vezetett fűrófej segítségével. A beavatkozások többségét korábban sikertelenül megkísérelt PCI-t követően végezzük.

▶ Gyógyszerkibocsátó stentek (DES)

Eredetileg a restenosisok katéteres megoldására kifejlesztett eszközök, melyek felületéről lassan ürülő citotoxikus vagy citosztatikus tulajdonságú gyógyszer távozik, ami képes magakadályozni a kóros sejtburjánzást okozta visszaszűkülést.

Nagy hatékonysága miatt (a restenosis mintegy harmadára csökkentette) használata gyorsan elterjedt. Hátránya, hogy a re-endothelizáció meggátlása révén felülete hosszú távon is thrombogén marad, ezért a stent beültetése után tartós anti-thrombotikus kezelés szükséges a késői stent-thrombosis meggátlására (5). Az újabb generációs DES-ek ennek a problémának a megoldása céljából már felszívódó polimerrel rendelkeznek. Ez a tulajdonság várhatóan lecsökkenti majd a szükséges kettős TAG (thrombocytá-aggregáció gátló) kezelés szükséges időtartamát.

▶ Gyógyszerkibocsátó ballon (DEB)

Szintén a tartós kettős TAG kezelés és a stent a szentben megoldások elkerülése céljából kifejlesztett eszköz, amit elsősorban kiságak és in-stent vagy ismételt in-stent restenosisok kezelésében alkalmazunk. Lényege, hogy a ballon felszínén különböző módszerekkel megkötött gyógyszer a ballon felfújásakor az ér felbe penetrál, és ott kifejti a restenosis meggátló hatást. A ballon lebocsátása

után az eszközt eltávolítjuk, így nem marad a koszorúérben újabb implantátum.

Az intervenció lehetőségei a billentyűbetegségek kezelésében

A szívbillentyű betegségek kezelése ma is elsősorban sebészeti feladat. Vannak azonban esetek, amikor a műtéti beavatkozás a beteg általános állapota, életkora és társbetegségei miatt nem vagy csak kiemelten magas kockázat-

tal végezhetőek. Ilyen esetben jut szerephez az intervenció kardiológia. Már régóta végeznek szűkült billentyűk esetében ballonos tágításokat, de ezek hosszú távú eredményei nem voltak kielégítőek. A mitrális billentyű klipekkel történő összefogása (súlyos mitralis insuffitientia esetén), illetve az aorta pozícióba történő femoralis vagy szívcsúcs felőli műbillentyű-beültetés az ilyen magas műtéti kockázatú, de előrehaladott stádiumú billentyűbetegség miatt szintén jelentős mortalitású betegek esetében mind elterjedtebb és egyre jobb eredményeket mutató módszer.

Irodalom

1. *Becker D, Merkely B: A stabil angina pectoris kezelési stratégiája az evidenciák alapján. Orvosi Hetilap 2008; 149(7): 299-304.*
2. *Merkely B: Akut miokardiális infarktus ellátása az ESC-guideline alapján hazánkban. Háziiorvosi Továbbképző Szemle 2006; 11(6), 549-552.*
3. *Merkely B: Az ST elevációs infarktus diagnosztikája és kezelése. Családorvosi Fórum 2005; 1:18-23*
4. *Kiss RG: Az atherothrombosis keletkezésének mechanizmusa és gyógyszeres befolyásolásának lehetőségei. Orvosi Hetilap. 2005 May 15.; 146(20 Suppl 2):1054-60.*
5. *Fülöp G, Berta B, Merkely B: A gyógyszerkibocsátó stentekkel kapcsolatos legújabb információk. LAM 2008; 18:39-42.*

Az ACS szövődményei és ellátásuk

Complications of ACS and their treatment

Kerecsen Gábor

Állami Egészségügyi Központ, Kardiológiai Osztály

Kulcsszavak: akut myocardialis infarctus, ischaemiás szívbetegség

Key-words: acute myocardial infarction, ischemic heart disease

Az akut coronaria szindróma (ACS) általános patofiziológiai szubsztrátuma a magas rizikójú, vulnerabilis plakk rupturája, mely aztán a szívizom-ischaemia következményeinek széles spektrumához vezet. A plakkruptura tüneteivel jelentkező betegnél a panaszok, az EKG és a necrosis laboratóriumi markerei (troponinok, CK-MB) alapján felállíthatjuk instabil angina (IAP), nem-ST-elevatiós myocardialis infarctus (NSTEMI) és ST-elevatiós myocardialis infarctus (STEMI) diagnózisát.

Az ACS diagnózis csoport együtt tárgyalása indokolt, hiszen napjainkban ezen betegségek kezelése mindinkább közös. A véralvadást gátló kezelés mellett leggyakrabban a percutan coronariaintervenciótól (PCI) várhatjuk a koszorúér plaque-ruptura által okozott komplikációk megnyugtató elhárítását.

Az összefoglaló célja az ACS lehetséges szövődményeinek tárgyalása. A betegség spektrum legenyhébb képviselője az IAP, mely elsősorban STEMI-be vagy NSTEMI-be való progressziója, a myocardialis infarctus (MI) kialakulása révén okoz szövődményeket. Az echokardiográfia kiváló eszköz az MI szövődményeinek gyors azonosítására, a hypotensio, pangásos szívelégtelenség és a cardiogen shock okának vizsgálatára. Segítségével a mellkasi fájdalommal járó, MI-t utánzó, shockkal szövődő állapotok (aortadissectio, pulmonalis embolia) általában gyorsan diagnosztizálhatók.

A myocardialis infarctus szövődményei:

1. pumpaelégtelenség (bal kamrai vagy jobb kamrai), mely a hospitalizált MI-ban szenvedő betegek vezető halál oka,
2. kamrai és supraventricularis ritmuszavarok (pitvarfibrilláció),
3. vezetési zavarok, AV-blokk,
4. balkamra-aneurysma,
5. szisztémás emboliasis,
6. reinfarctus (az MI kiterjedésének növekedése),
7. további ischaemia,
8. szívizomruptura (szabadfali, interventricularis septum, papillaris izom),
9. pericardialis fluidum,
10. pericarditis,
11. vérzéses szövődmények (gyógyszeres kezelés, PCI szövődményei).

A reperfüziós terápia az összes komplikáció előfordulását csökkenti kivéve a reinfarctust és a vérzéses szövődményeket.

A leggyakrabban halálhoz vezető szövődmény a *pumpaelégtelenség*, mely jelentkezhet enyhe vagy súlyosabb balkamra-elégtelenség, jobb kamrai infarctushoz társuló hypotensio vagy cardiogen shock formájában is. A myocardialis infarctushoz társuló szívelégtelenség fő jelei a dyspnoe, tachycardia, S3 galopp és a pulmonalis pangásnak megfelelő hallgatási lelet. A diagnózis általában a fizikális vizsgálat, mellkasfelvétel és a Doppler-echokardiográfia alapján felállítható. A kezelés a kórkép súlyosságától függ, és az általános szupportív terápiaától a gyógyszeres és eszközös keringéstámogatásig terjed. Az előadás-sorozatban későbbiekben részletesen tárgyalt cardiogen shock ellátásában döntő jelentősége van a revaszkularizációs beavatkozásnak (PCI), mely az igen magas mortalitás csökkentésének legígéretesebb eszköze.

A mechanikus szövődmények legrosszabb prognózisú fajtája az akut *szabadfali ruptura*, mely elektromechanikus disszociációval járó keringésleállás képében jelentkezik és rendszerint néhány percn belül halálhoz vezet. Ellátása az azonnali cardiopulmonalis reszuszcitáció és sürgős szívűtét. Az utóbbira sajnos igen ritkán van idő. Szubakut szabadfali ruptura esetén csak apró nyílás alakul ki, a vér fokozatosan halmozódik fel a pericardiumban és okoz keringési akadályt. A tünetek reinfarctust utánozhatnak, az echokardiográfia rendszerint diagnosztikus. Általában sebészi ellátásra van szükség. A tamponád miatt shockos állapotban lévő betegeknél a pericardium-drainage átmeneti megoldást jelenthet a műtét előtt.

A transmuralis infarctusok kb. 1–2%-ában napokon belül az *interventricularis septum rupturája* alakul ki, mely az első héten kb. 54%-os, az első évben 92%-os mortalitással jár. A diagnózis a hangos systolés zörejjel mellett kialakuló szívelégtelenség és az echokardiográfián látható bal-jobb shunt alapján felállítható. Vazodilatátor gyógyszeres kezelés átmeneti segítséget jelenthet, azonban rövid távon a legjobb az intraaorticus ballonpumpa (IABP) kezelés. A szövődmény definitív ellátása a szívűtét, mely általában a shockállapotot nem okozó septumruptura esetén is indikált, mert a ruptura rendszerint fokozatosan továbbterjed. A műtétet követő, kórházon belüli mortalitás 25–60%-os.

MI-t követően gyakran kialakul *mitralis regurgitatio*, alapvetően három mechanizmussal:

1. a balkamra-dilatáció és annulus dilatáció,
2. papillaris izom ischaemia és diszfunkció,
3. papillaris izom ruptura következtében.

A papillaris izom rupturája rendszerint hirtelen kialakuló hemodinamikai állapotromlás képében jelentkezik. A diagnózis elengedhetetlen eszköze a transthoracalis, illetve transoesophagealis echocardiographia, mely egyértelműen képes azonosítani a mitralis regurgitatio okát. A papillaris izom rupturája, illetve cardiogen shockot vagy tüdőoedemát okozó mitralis regurgitatio esetén sürgős billentyűcserére van szükség. A műtét előtt általában IABP szupportot kell alkalmazni és koronarográfiát kell végezni. Amennyiben ruptura, illetve shockállapot nem áll fenn, a papillaris izom vérellátásának helyreállításával lehet próbálkozni (PCI).

A *ritmus- és vezetési zavarok* igen gyakoriak, különösen az MI első néhány órájában. A kamrai tachycardia (VT), kamrafibrilláció és az AV-blokk közvetlen életvesztélyt jelentenek, ezért azonnali ellátásukra van szükség.

Az MI-t rendszerint kísérő kamrai extrasystolék és rövid ideig tartó kamrai futamok specifikus kezelésére nincs szükség. Hosszabb ideig tartó, magas frekvenciájú, hemodinamikai következményekkel járó VT esetén gyógyszeres kezelésként elsősorban a béta-blokkolók alkalmazandók. Amennyiben a rekuráló VT, illetve VF rizikóját nagyra ítéljük, vagy ismétlődő, DC-shockot igénylő kamrai ritmuszavar jelentkezik, iv. amiodarone a választandó gyógyszer. Fontos megkülönböztetni a valódi VT-től az akcelerált idioventricularis ritmust, mely a reperfüzió ártalmatlan jele, és frekvenciája ritkán haladja meg a 120/min-t.

Az MI-k 15–20%-át komplikáló pitvarfibrilláció leggyakrabban a nagy kiterjedésű szívizomnecrosis és jelentős szívelégtelenség jele. Általában rekuráló jellegű és az elektromos cardioversio átmenetileg képes csak megszü-

netni. Amennyiben magas kamrafrekvencia jelentkezik, mely hemodinamikai következménnyel jár béta-blokkolók (és digoxin) alkalmazhatók. A rekuráló epizódok megelőzésére legalkalmasabb az amiodarone.

Az infarctus korai szakában előforduló sinus bradycardia, illetve első fokú AV-blokk esetében atropin alkalmazható. Ideiglenes pacemakerkezelés csak tünetekkel járó bradycardia esetén jön szóba. A másodfokú, illetve komplett AV-blokk esetén ideiglenes pacemakerkezelés indikált, különösen, ha jelentős hemodinamikai állapotromlás is jelentkezik. Az utóbbi esetben AV szekvenciális pacemakerkezelés is megfontolandó. Az új szár- vagy hemiblokk általában extenzív anterior infarctus jele, és gyakran progrediál komplett AV-blokkba, illetve pumpa-elégtelenségbe, ezért a preventív ideiglenes elektróda bevezetése indokolt lehet. Asystolia esetén, amennyiben ideiglenes elektróda van a betegben, ezt kell használni. Amennyiben nincs, a cardiopulmonalis resuscitációval párhuzamosan transcutan pacelést kell alkalmazni. Az ideiglenes elektróda bevezetésekor, amennyiben magas a vérzéses rizikó a subclavia helyett érdemes a vena jugularis vagy femoralis választani.

Az akut coronaria szindróma szövődményeinek speciális csoportját képezik a kórkép gyógyszeres, illetve eszközös kezelésének komplikációi. Ezek leggyakrabban vérzéses eseményeket jelentenek, melyek a fibrinolízis kontraindikációinak ismeretében, illetve a PCI során a radialis behatolás használatával sokszor elkerülhetők.

Az ACS mortalitását a korszerű intenzív terápia, antithromboticus gyógyszeres kezelés és a mechanikus reperfüziós kezelés drámai mértékben javította. A praethrombolysis éra kb. 30%-os kórházi mortalitása a 21. század elején 5–8%-ra csökkent. A még mindig magas mortalitású szövődmények gyakorisága és súlyossága leginkább a kialakuló szívizomelhalás kiterjedésétől függ, ezért a korai revaszkularizációs kezelés feltételeinek megteremtésétől várható az ACS túlélésének további javítása.

Irodalom

1. Van de Werf F, 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 Jan;24(1):28-66.
2. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP, et al. Guidelines for the diagnosis and the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2007 Jul;28(13): 1598-660
3. Antman EM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2004 Aug 31; 110(9):e82-292.
4. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction et al. Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation* 2007 Nov 27; 116(22):2634-53.
5. Topol, Eric J. Title (eds.): *Textbook of Cardiovascular Medicine, 3rd Edition, Lippincott Williams & Wilkins.* 2007.
6. Cantor WJ, et al. Bleeding Complications in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Early Invasive Management Can Be Reduced With Radial Access, Smaller Sheath Sizes, and Timely Sheath Removal. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2007; 69:73–83.

A cardiogen shock patomechanizmusa, klinikuma és komplex kezelése

(TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0001)

Patomechanism, clinical characteristics and complex treatment of cardiogenic shock

Zima Endre

Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ

Kulcsszavak: cardiogen sokk, akut coronaria szindróma, percutan coronaria interventio, szívsebészeti kezelés, intenzív kezelés
Keywords: cardiogenic shock, acute coronary syndrome, percutan coronary intervention, cardiac surgery, intensive care

A cardiogen shock (CS) az akut szívelégtelenség leg-súlyosabb és legnehezebben kezelhető klinikai megjelenése, mely a szív pumpafunkció-elégtelensége miatt bekövetkező progresszív keringési elégtelenségben jelenik meg. A keringés romlása a szervezet oxigénigényével szemben inadekvát szervi és szöveti perfúziót és hypoxiát hoz létre, adekvát intravascularis volumen és bal kamrai töltőnyomás mellett, mely metabolikus „kisikláshoz” vezet.

A CS incidenciája jelentős csökkenést mutat az akut myocardialis infarctus (MI) ellátásában első vonalbeliként elterjedt primer percutan coronariaintervenció (PCI) érájában. A CS az ST-elevációs MI (STEMI) 5–8%-ában (1, 2), a non-STEMI esetek 2,5%-ában jelentkezik (3).

Patomechanizmus

A CS definíciója nemzetközi konszenzus alapján:

- ▶ a *systolés vérnyomás* kevesebb mint 90 Hgmm, ill. a középnyomás-csökkenés az alapértékhez képest >30 Hgmm tartósan (min. 30 perc) intra-aorticus ballonpumpa (IABP) és katekolamin kezelés nélkül
- ▶ a *tüdő kapilláris éknyomás (PCWP)* >18 Hgmm (pulmonalis arteria katéterezéssel)
- ▶ a *centrális vénás szaturáció* alacsony (< 65%);
- ▶ a *szívfrekvencia* >100/ perc,
- ▶ centralizált keringés, szervi hipoperfúzió jelei
 - ▶ renalis hipoperfúzió: oligo-anuria, vizelet <30 ml/h,
 - ▶ perifériás hipoperfúzió és hypoxia: hűvös végtagok, megnyúlt kapilláris telődési idő,
 - ▶ agyi hipoperfúzió: központi idegrendszeri zavar, alterált tudat, coma.

A CS leggyakoribb oka a balszívfél-elégtelenséggel járó akut coronaria szindróma (ACS), ezen belül az AMI és annak közvetlen szövődményei. Mechanikus károsodás miatt is létrejöhet keringési elégtelenség, amennyiben a keringés „egyenirányítása” zavart szenved pl. kamrai septumdefectus, papilláris izomruptúra vagy kiáramlási pálya obstructio esetén. A CS AMI-hoz kapcsolódó okait a 1. táblázat, egyéb okait a 2. táblázat foglalja össze.

AMI-hoz társuló CS akkor alakul ki, ha a *szív izomtömegének minimálisan 40%-a funkcióját veszti* (stunning

vagy necrosis miatt). A CS megjelenése lehet elsődlegesen szervi hipoperfúzióval járó „előre ható” elégtelenség, ill. tüdőoedemával járó „hátraható” elégtelenség, vagy ezek kombinációja.

Az előreható elégtelenség, systolés diszfunkció alatt a perctérfogat (cardiac output), az artériás vérnyomás jelentősen csökken. A fixált vagy csökkenő verőtérfogat miatti reflexes tachycardia csökkenti a diastolés coronariatelődési időt, tovább rontja a coronariarezervet, a myocardialis perfúziót. Szervezeti szinten kompenzatorikus, mégis maladaptív neurohumoralis válasz jön létre, a vegetatív

1. táblázat

A cardiogen shock okai

AKUT MYOCARDIALIS INFARCTUS

- ▶ Pumpaelégtelenség
 - ▶ Nagy infarctus
 - ▶ Kis infarctus már meglévő bal kamra diszfunkció mellett
 - ▶ Akut vagy korábbi infarctus kiszélesedése
 - ▶ Súlyos visszatérő ischaemia
- ▶ Mechanicus szövődmények
 - ▶ Papillaris izomruptura okozta mitralis regurgitatio
 - ▶ Kamrai septumdefectus
 - ▶ Szabad kamrafali ruptura
 - ▶ Pericardialis tamponád
- ▶ Jobb kamrai infarctus

2. táblázat

A cardiogen shock nem infarctushoz kapcsolódó okai

- ▶ Végstádiumú cardiomyopathia
- ▶ Myocarditis
- ▶ Myocardialis contusio
- ▶ Hosszú cardiopulmonalis bypass műtét
- ▶ Szeptikus shock súlyos myocardialis depresszióval
- ▶ Bal kamrai kiáramlási pálya obstructio: aortastenosis, hypertrophiás obstruktív cardiomyopathia
- ▶ Bal kamrai beáramlási obstructio: mitralis stenosis, bal pitvari myxoma
- ▶ Akut mitralis regurgitatio – chordaruptura
- ▶ Akut aortainsufficiencia
- ▶ Akut masszív tüdőembolisatio
- ▶ Akut stressz-cardiomyopathia
- ▶ Pheochromocytoma (arrhythmia és hypertensiv crisis)

egyensúly a sympathicotonia felé tolódik el, fokozottan aktiválódik a renin-angiotensin rendszer. A kompenzatorikus vazokonstriktió és volumendeplició tovább növekszik az utóterhelést, következményesen a végsystolés és végdiastolés volumenterhelést, a kamrai falfeszülést, így a szív oxigénigényét. A megnövekedett előterhelés miatt a bal kamrai végdiastolés térfogat és nyomás növekszik. A Frank–Starling-törvénynek megfelelően a verőtérfogat átmenetileg mérsékelt növekedést mutat, a tartós és fokozódó falfeszülés alatt azonban a myocardialis rostfeszülésen alapuló kompenzációs képesség csökken. A myocardialis relaxációs zavar, diastolés diszfunkció következtében emelkedik a bal kamrai töltőnyomás, tovább csökken a coronariaperfúzió. A myocardium oxigénigénye és ellátása közti egyensúlyzavar miatt a kontraktilitás tovább romlik.

A verőtérfogat csökkenésével az egyes szervek perfúziója is csökken, kezdetben reverzibilis szervfunkció-zavar, hosszabb ideig fennálló hipoperfúzió esetén a irreverzibilis károsodás jöhet létre (több szervi diszfunkció, ill. elégtelenség). Az inadekvát oxigénszállítás sejtszinten anaerob metabolizmust, fokozott laktáttermelést, metabolikus acidosist hoz létre, mely kezdetben respiratoricusan kompenzálható. A hipoperfundált vese sem képes funkcióját ellátni. Az acidosis során a keringő endogén és exogén catekolaminok hatástalanná válnak.

A „hátraható hiba” miatt a tüdőben congestio, oedema alakul ki, a gázcsere insufficienciája további arteriális

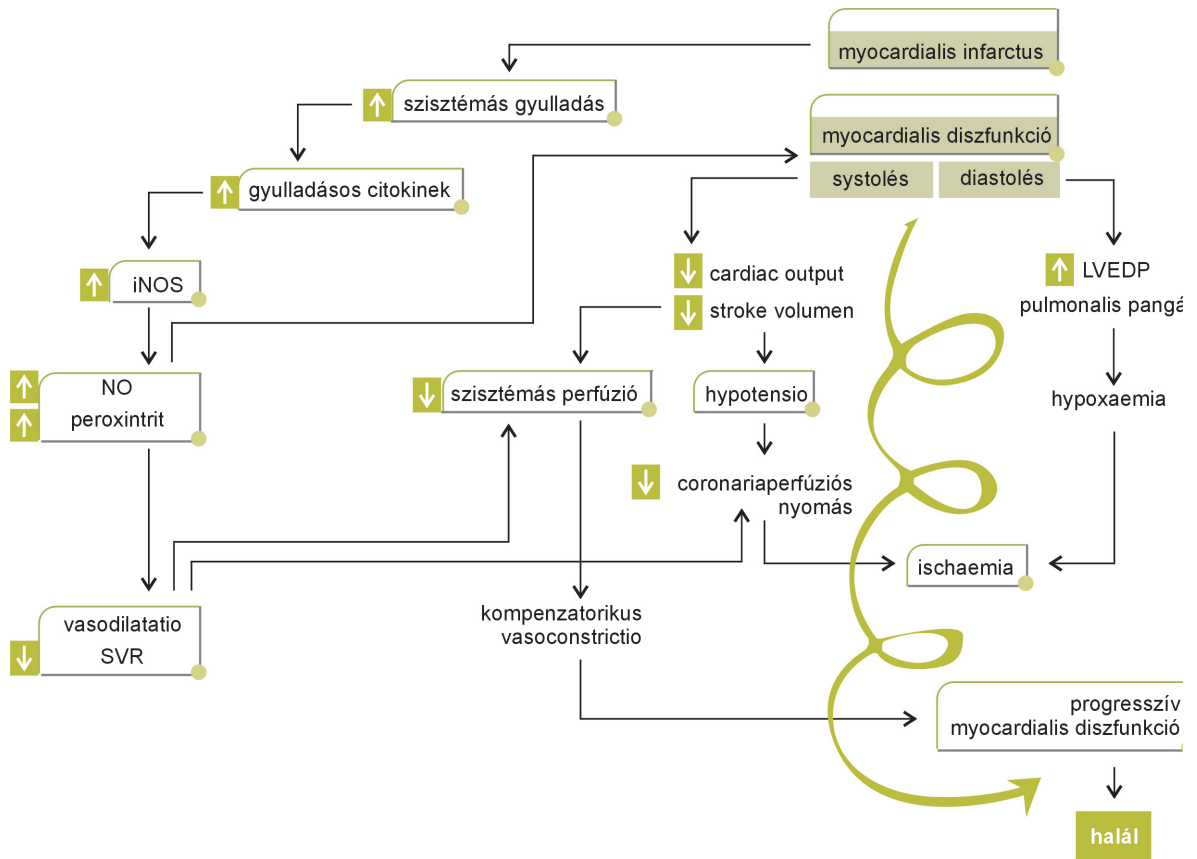
hypoxaemiát és hyperkapniát okoz, a metabolikus acidosis kevertté válik, a következményes fokozott légzési munka az oxigénigényt növeli.

A betegek kb. egyötödénél szisztémás inflammatoricus válasz szindróma (SIRS) lép fel (leukocytosis, láz, alacsony periferiás ellenállás). Amennyiben a progresszív myocardialis diszfunkció, kompenzatorikus vazokonstriktió, globális ischaemia, acidosis circulus vitiosushoz vezet, generalizált vasoplegia, terápia refrakteritás vezet a beteg halálához (1. ábra) (1, 4, 5-7).

Kezelés

A CS prognózisát az állapot és a kiváltó ok gyors felismerése, differenciáldiagnózis és a korai adekvát ellátás, azaz időben megkezdett oki terápia és a következményes többszervi elégtelenség megelőzése, illetve intenzív kezelése határozza meg.

Az etiológia és a beteg aktuális állapota meghatározza a kezelést, a felismerésben a gyors fizikális vizsgálat (szívélegtelenség, szöveti hipoperfúzió jelei, shock-index, psychés állapot, vesefunkció stb), (hetero-)anamnézis felvétel, mellkasröntgen, EKG és echokardiográfia alapvető. Mellkasröntgen felfedheti a congestiót, pneumoniát, egyéb shockhoz vezető extracardialis okot. Az EKG akut myocardialis ischaemiát vagy infarctust, arrhythmiát fed-



1. ábra

A cardiogen shock mechanizmusa

het fel. Echocardiographia regionalis és globális funkció-ról, lehetséges mechanikus okról (billentyűbetegség, pericardialis folyadék, myocardium-ruptura, tüdőembolia, aortadissectio stb.) nyújt információt.

Felmérendő, hogy a betegnél sedatio, intubatio, gépi lélegeztetés szükséges-e a szabad légút, fiziológiás gázcserre biztosítása (oxigénigény-ellátás és szén-dioxid elimináció) végett.

A CS kezelési alapelve a rendezhető okok gyors, adekvát rendezése, azaz ACS-ben reperfüziós kezelés (PCI, CABG) és kombinált antithromboticus-anticoagulans terápia. Az előző év fontos hozadéka az ESC 2010-es revaszkularizációs ajánlása, mely egyértelműen kimondja, hogy CS esetében a perkután koronararia intervenció időablaktól és életkortól függetlenül elvégzendő (8)

Mechanikus okok, ill. szövődmények esetén azok műtéti ellátása (szívsebészeti műtét pl. pulmonalis embolia, aorta dissectio, septumdefectus esetében, pericardialis drainage tamponade-nál) szükséges. Ritmuszavarok kezelése elektrolitrendezéssel, antiarrhythmikumokkal, pacemaker és defibrillátor kezeléssel kezdendő, refrakteritás esetén supraventricularis és ventricularis arrhythmia-ablatio indokolt (9).

Az alacsony perctérfigattal, szöveti hipoperfüzióval és congestioval (a klinikai képet tekintve hideg perifériák, pulmonalis pangás) jellemezhető CS gyógyszeres kezelésében első helyen a keringéstámogató katekolaminok (dopamin, dobutamin) állnak az ajánlás által meghatározott kritériumoknak megfelelően. Ugyancsak választhatóak a Ca^{2+} -érzékenyítők (pl. az inodilator levosimendan) az újabb adatok szerint. Fontos tudni, hogy az inotrop és vasoconstrictor szerek kétélű fegyverek, cardiotoxicus, proarrhythmias, ill. oxigénigény-fokozó mellékhatásukkal mindig számolni kell a kezelés során (dózisfüggő mértékben nő a frekvencia, az inotropia, az afterload, azaz az oxigénigény növekszik, míg csökken diasztolés coronariate-lődés). A kezelési elv a katekolaminok esetében: minél kisebb dózisban és minél kevesebb ideig kell alkalmazni. (10-13). Hypotonia esetén a *norepinefrin* az ajánlás szerint akkor választandó, ha a progresszív CS sem volumen-, sem inotrop-kezelésre nem reagál, illetve, ha az szepszissel együtt áll fenn. Egy friss, nagy randomizált vizsgálat a dopamin és *norepinefrin* kezelés – mint első vonalbeli szerek – 28 napos mortalitásra kifejtett hatását állította szembe shock-állapotú betegek ellátása során. A 2 csoport mortalitása nem különbözött, azonban a dopamin szignifikánsan több aritmias eseménnyel volt összefüggésbe hozható, mint a *norepinephrin*. A CS betegek (n=280) esetében elvégzett alcsoport analízis azonban kimutatta, hogy a dopamin szignifikánsan magasabb mortalitással járt együtt, megkérdőjelezve utóbbi biztonságosságát ebben a betegpopulációban (14).

CS-os betegnél folyamatos monitorozás szükséges: arteriális és centrális vénás nyomás, vérgáz- és elektrolit-analízis. Az *invazív hemodinamikai monitorozás* „gold-standardjaként” elfogadott pulmonalis arteriális katéterezés, mely valójában a preload volumenét nyomásmérésre alapozva indirekt módon becslő értékeket szolgáltat. E beavatkozás még avatott kezekben is számos szövőd-ményhez vezethet, másrészt a nem megfelelően mért és in-

terpretált adat révén vezethet nem megfelelő terápia-vezetéshez. Emiatt egyre több szakértő indítványozza a kevésbé felhasználó-függő „semi-invazív” (PiCCO, FlowTrak) monitorozási lehetőségeket a „hemodinamikai szemléletű” terápiai stratégia beteghez való „illesztéséhez”.

Ideiglenes mechanikus keringéstámogatásként alkalmazott intraaortikus ballon pumpakezelés előnye a coronariaperfüzió javítása diastole alatt, ill. az afterload csökkentése. IABP használata kontraindikált súlyos aorta-insufficienciában, súlyos perifériás verőérbetegségben, aortaaneurysmában, bár a. axillaris felől ugyancsak bevezethető érsebészeti beavatkozással (15). Egy új metaanalízis az ACS-t súlyosbító CS-ban ajánlásoknak megfelelően alkalmazott IABP kezelés hatását elemezte, percutan coronariaintervenció, CABG-n és thrombolysisen átesett betegek esetében. Kimutatta, hogy CS-ban az IABP-val végzett kezelés a 30 napos mortalitást illetően hatékonyabb, mint az IABP nélküli kezelés, azonban magasabb a stroke és a major vérzéses szövődmények aránya (16).

Az IABP kezelés kiváltására vagy alternatívájaként számos sebészi és nem sebészi keringéstámogató eszköz jelent meg az elmúlt 10 évben, azonban randomizált vizsgálatok szerény számban állnak rendelkezésre. Az ESC 2010 revaszkularizációs ajánlása az angiológiailag sikeres intervenciót követően inotrop és IABP kezelés mellett is fennálló hemodinamikai instabilitás esetén az extracorporalis membrán oxigenizáció megkezdését javasolja (8). A cardiogen shockban végzett ECMO-kezelés egy vizsgálatban 42%-os kórházon belüli mortalitással járt, míg a betegek 57%-ában találtak minimum egy, ECMO-hoz kapcsolt komplikációt. Biztató tény, hogy ezen betegek egyharmada infarktus talaján kialakult shock miatt került ECMO kezelésre, ő mortalitásuk „csak” 31% volt (17)

Ideiglenes kezelési alternatíva az ECMO mellett az Impella Recover, a folyamatos aortaáramlás-augmentációs Cancion-rendszer, ill. a TandemHeart, de hazánkban egyelőre rutinszerűen nem hozzáférhetőek. A hazánkban egyedi elérhetőségű bal-, jobb-, ill. kétkamrai assist device-ok szívsebészeti beavatkozással behelyezhető keringéstámogató eszközök, gyakorlatilag „bridge”-terápiát biztosítanak a CS ugyancsak reális kezelési alternatívájaként alkalmazott szívtranszplantációig.

A 2008-as ESC ajánlásban foglalt oxigénkezelés, *neminvazív* pozitív nyomású légzéstámogatás (CPAP, BiPAP), ill. *invazív respirátor kezelés* feladata a adekvát gázcserre (oxigenizáció és szén-dioxid-elimináció) fenntartása, légzési munka csökkentése. A CS-ben szűk indikációs körrel bíró *neminvazív* lélegeztetés számos vizsgálat szerint nem csökkentette a mortalitást, csak az intubáció gyakoriságát, annak szövődmenyekkockázatával együtt. A frissen lezárt C3PO Trial, mely a jelenleg ismert legnagyobb randomizált, kontrollált vizsgálat (n=1016) azonban már kedvező hatást mutatott ki a mortalitás tekintetében is *noninvazív* légzéstámogatás esetén az egyszerű oxigénadagolással szemben akut kardiogén tüdőödema ellátásában (5, 18). CS-ban gyakran kényszerülünk *invazív* lélegeztetésre. A tüdőprotektív lélegeztetés kis (6–8 ml/ttkg) légzési volumennel való lélegeztetést alkalmaz, míg a mellette beállított közepes vagy emelt végkilégzési

pozitív nyomás (PEEP) mind az elő-, mind az utóterhelést csökkenti (19).

A többszervi elégtelenség kezelésében az intermitáló haemodialysis és a folyamatos veseépítő kezelés bármikor elérhető, májelégtelenség eszközös kezelése hazánkban egyelőre rutinban nem megoldott (6, 7, 20).

A CS mellett kialakuló többszervi elégtelenségben a szupportív kezelés (infekció-, ulcus-, thromboembolia-, decubitusprofilaxis, infekciókontroll, parenterális táplálás, volumenterápia, adott esetben postresuscitációs komplex kezelés) mellett a szervspecifikus intenzív kezelés alapvető fontosságú (4, 10, 21-23).

Összefoglalás

A CS betegek kórházi mortalitása a közel 80%-ról jelentős mértékben (akár 50%-ra) csökkenthető adekvát terápiával. A károsodott, de még életképes myocardium működésének, a mechanikus eltérések miatti hemodinamikai hiba helyreállításában az oki terápia alapvető fontosságú. A következményes többszervi elégtelenség megelőzése, kialakulása esetén annak ellátása, prognózisának javítása érdekében az oki terápia mellett a maximális gyógyszeres és eszközös intenzív terápia alkalmazása szükséges.

Irodalom

- Babaev A, Frederick PD, Pasta DJ, Every N, Sichrovsky T, Hochman JS. Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA*. 2005;294:448-454.
- Fox KA, Anderson FA Jr, Dabbous OH, Steg PG, Lopez-Sendon J, Van de Werf F, Budaj A, Gurfinkel EP, Goodman SG, Brieger D. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart*. 2007;93:177-182
- Hasdai D, Harrington RA, Hochman JS, Califf RM, Battler A, Box JW, Simoons ML, Deckers J, Topol EJ, Holmes DR Jr. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade and outcome of cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:685-692
- Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parrillo JE: Cardiogenic shock. *Ann Intern Med* 1999; 131:47-59
- Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology, Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mehazza A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K; ESC Committee for Practice Guidelines, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008; 29(19):2388-442.
- Reynolds HR, Hochman JS: Cardiogenic Shock: Current Concepts and Improving Outcomes. *Circulation*. 2008;117:686-697
- Topalian S, Ginsberg F, Parrillo JE: Cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2008; 36:S66-S74
- Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Kolh P, Wijns W, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirllet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schlij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;38:S1-S52.
- Gellér L: Kamrai tachycardiák katéterablációs kezelése. *Cardiol. Hung* 2008; 38: C7-10
- Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *ACC/AHA Practice Guidelines* 2004. <http://www.acc.org/clinical/guidelines/>
- García Gonzalez MJ, Dominguez Rodriguez A: Pharmacologic Treatment of Heart Failure due to Ventricular Dysfunction by Myocardial Stunning: Potential Role of Levosimendan. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2006;6(2):69-75.
- Follath F, Franco F, Cardoso JS.: European experience on the practical use of levosimendan in patients with acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005 Sep 19;96(6A):80G-5G.
- Alhashemi JA. Treatment of cardiogenic shock with levosimendan in combination with beta-adrenergic antagonists. *Br J Anaesth*. 2005 Nov;95(5):648-50.
- De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL; SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362:779-89.
- Szabó Gy, Laczkó Á, Becker D, Molnár L, Fülöp G, Szilágyi Sz, Szeberin Z, Acsády Gy, Merkely B: Kardiogén sokk szövődményes miokardiális infarktus primer PCI-t követő intraaorticus ballonpumpa kezelése bilaterális arteria iliaca communis elzáródás miatt bal arteria axillaris felőli behelyezéssel. *Cardiol Hung* 2007, 37(4), 276-282
- Sjauw KD, Engström AE, Vis MM, van der Schaaf RJ, Baan J Jr, Koch KT, de Winter RJ, Piek JJ, Tijssen JG, Henriques JP. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur Heart J*. 2009;30:459-68.
- Engström AE, Sjauw KD, Henriques JP. Percutaneous assist devices vs. intra-aortic balloon pump for cardiogenic shock: evidence under construction vs. expert opinion. *Eur Heart J*. 2010;31:502-3.
- Gray A, Goodacre S, Newby DE, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *NEJM*. 2008; 359: 142-151
- Cassidy SS, Mitchell JH. Effects of positive pressure breathing on right and left ventricular preload and afterload. *Fed. Proc*. 1981; 40:2178-2181.
- Kale P, MD; Fang JC: Devices in acute heart failure. *Crit Care Med* 2008; 36: S121-S128
- Ellis TC, Lev E, Yazbek NF, et al: Therapeutic strategies for cardiogenic shock, 2006. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2006; 8:79-94
- Duvernoy CS, Bates ER: Management of cardiogenic shock attributable to acute myocardial infarction in the reperfusion era. *J Intensive Care Med* 2005; 4:188-198
- Mann HJ, Nolan PE Jr: Update on the management of cardiogenic shock. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:431-436.



Medtronic

Make the complex simple



Resolute Integrity

ZOTAROLIMUS-ELUTING CORONARY STENT SYSTEM

Introducing Resolute Integrity DES: designed to simplify your complex procedures. Resolute Integrity combines the clinical advantages of Resolute DES with the groundbreaking continuous sinusoid technology of Integrity BMS.

The result is a revolutionary new DES that provides superior deliverability¹ and powerful clinical performance,² making it even easier for you to address the needs of your complex cases. Find out more at www.medtronicstents.com

Innovating for life.

Resolute Integrity DES now has expanded indications for diabetes mellitus, multivessel disease, long lesions and small vessels.

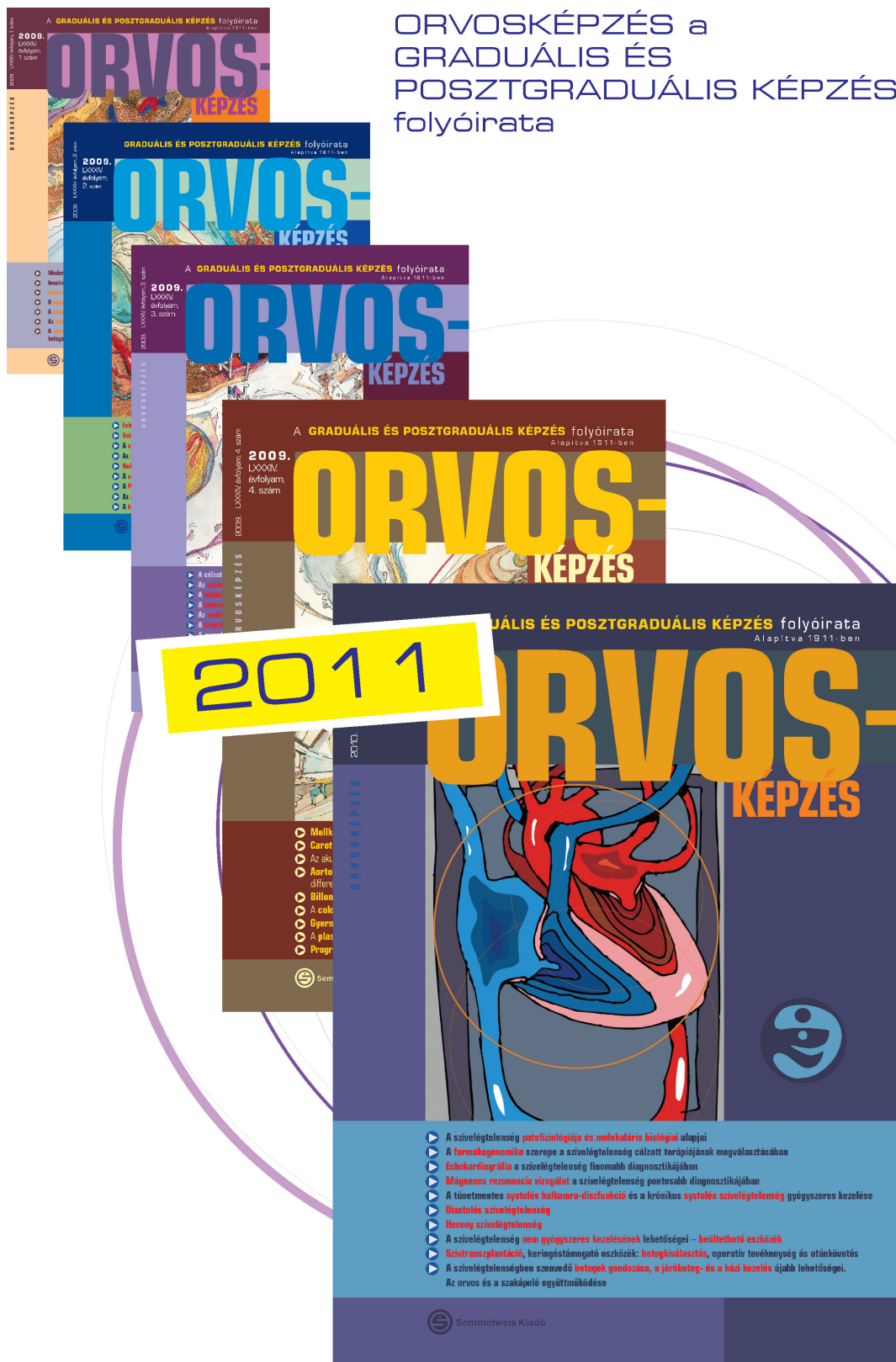
¹Bench test data vs. Abbott Xience Prime and Boston Scientific Promus Element DES on file at Medtronic, Inc.

²These tests are not indicative of clinical performance.

³RESOLUTE All Comers 12-month data. RESOLUTE All Comers evaluated the Resolute stent.

For distribution only in markets where Resolute Integrity DES is approved. Not for distribution in the USA or Japan. © 2010 Medtronic, Inc. All rights reserved. UC201103368EE 10/10

ORVOSKÉPZÉS a GRADUÁLIS ÉS POSTGRADUÁLIS KÉPZÉS folyóirata



MEGRENDELHETŐ a Semmelweis Kiadótól
vagy **e-folyóiratként** letölthető a kiadó honlapjáról!

www.semmelweiskiado.hu



ORVOSKÉPZÉS szerkesztőség
Tel.: 215-1401
orvoskepzes@semmelweiskiado.hu

<http://www.semmelweiskiado.hu/folyoiratok/>

100 éves

ORVOSKÉPZÉS a
GRADUÁLIS ÉS
POSZTGRADUÁLIS KÉPZÉS
folyóirata

2011. LXXXVI. évfolyam, 1. szám

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

ORVOS- KÉPZÉS

ORVOSKÉPZÉS


KIADJA
AZ ORVOSI TOVÁBBKÉPZÉS KÖZPONTI BIZOTTSÁGA:

A bizottság elnöke: Tóth Lajos dr., miniszeri tanácsos, a magyar királyi vállalat- és közérdekeltségű vállalatok képviselője; alelnöke: Grósz Emil dr., egyetemi tanár, a budapesti kir. magyar tud.-egyetem orvosi fakultásának egyik képviselője; titkára: Scholtz Kornél dr., egyet. magántanár. A bizottság tagjai: Téry Odón dr., min. o. tanácsos, a m. kir. hadügyminiszter; Sallási József dr., m. kir. főorvosorvos, a magyar kir. honvédelmi miniszter; Fogarassy Viktor dr., os. és kir. főorvosorvos, a sz. kir. királyi hadügyminiszter; Dollinger Gyula dr., Liebermann Leó dr., és báró Korányi Sándor dr., egyet. tanárok, a budapesti kir. magyar tudományegyetem; Buday Kálmán dr., Makara Lajos dr., és Imre József dr., egyetemi tanárok, a kolozsvári Ferenc József tud.-egyetem orvosi fakultásának; báró Müller Kálmán dr., egyetemi tanár, az orsz. közegészségi tanács; Récey Imre dr., egyetemi tanár, az igazságügyi orvosi tanács; Angyán Béla dr., egyet. tanár és Ludvik Endre dr., kórházi igazgató, Budapest sz. kir. közközhatalmának; Schmid Hugo dr., kórházi főorvos, a pesti magyar királyi állami kórház; Erős Gyula dr., egyetemi tanár, a budapesti poliklinika; Magyarovits Mladen dr., tiszti főorvos, Budapest sz. kir. fővárosi kórházának; Kéty Karoly dr., egyetemi tanár, az országos orvos-egészségügy, Lenhossék Mihály dr., egyetemi tanár, a magyar orvosi lapok szerkesztésének; Tóth István dr., egyet. tanár, az ellátás szociális orvosi cseréinek elnöke; Petz Lajos dr., igazgató főorvos, a vidéki kórházvezetők képviselője.

EGYETEMI TANÁROK ÉS MAGÁNTANÁROK KÖZREMŰKÖDÉSÉVEL
SZERKESZTIK
GRÓSZ EMIL dr. és SCHOLTZ KORNÉL dr.
egyetemi tanár, alelnök. egyetemi magántanár, titkár.

Jubileumi lapszám

Az „orvosképzés” folyóirat **első száz éve**
A mellkas kopogtatásától a huszonegyedik századi **tüdőgyógyászatig**
Az **anesteziológia** és intenzív terápia fejlődése a XX-XXI. században
A **sebészet** az elmúlt 100 évben
A hazai **szervátültetések** kezdeteiről
Az **epilepsia** gyógyításáról. Mit tudunk erről 100 év után?
A **fotoceptor-kutatás** 100 éve
Gyermekorvoslás a XXI. század elején,
A korszerű terápia és genetika hatása a **bőrgyógyászat** fejlődésére

 Simmelweis Kiadó

MEGRENDELHETŐ a Simmelweis Kiadótól
vagy **e-folyóiratként** letölthető a kiadó honlapjáról!

www.simmelweiskiado.hu



ORVOSKÉPZÉS szerkesztőség
Tel.: 215-1401
orvoskepzes@simmelweiskiado.hu

<http://www.simmelweiskiado.hu/folyoiratok/>