

## A resuscitatio kérdései

*Current concepts in cardiopulmonary resuscitation*

### Rudas László

Szegedi Tudományegyetem, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet

Kulcsszavak: hirtelen halál, resuscitatio  
Key words: sudden death, resuscitation

A hirtelen halál gyakori jelenség. Incidenciája Észak-Amerikában és egyes európai országokban 50–65/100 000 lakos/év. Az OMSZ adatai hasonló arányokat tükröznek, de a hazai szív-, érrendszeri betegségek incidenciája alapján ez a szám a valóságban magasabb lehet. A kórházon kívüli hirtelen halál túlélése még mindig csak 5–6%. A gyógyszeres kezelések fejlődése megtorpant, a figyelem az alternatív lehetőségekre összpontosul. Az új fejlemények közül az első a kamrafibrilláció időfüggő szemlélete, a második a coronaria perfúziós nyomás központba helyezése, a harmadik a defibrilláló shockok új stratégiája, a negyedik pedig a félautomata defibrillátorok (AED-k) térnyerése.

### A kamrafibrilláció háromfázisú, időfüggő modellje

Felnőttkorban a szemtanúk által látott hirtelen halál hátterében zömmel kamrafibrilláció áll. A defibrillálás esélye resuscitatio híján a ritmuszavar kezdetétől percenként 7–10 százalékkal csökken. Teendőinket a „háromfázisú, időfüggő modell” határozza meg (1). Az első 4–5 perc az „elektromos” fázis. Ekkor a defibrillálás nagyon hatékony. Amerikai kaszinókban a fibrilláció kezdetétől számított 3 percen belül defibrillált betegek 70%-a kórházi hazabocsátásra került. A „keringési” fázis az 5-től 10-dik percig terjed. Ekkor az elsődleges cél a coronaria- és agyi perfúziós nyomás fenntartása mellkas kompresszióval. Ezzel a disztendált szív kiürülését és létfontosságú szubsztrátumok ellátását biztosítjuk. A fibrilláció 10-dik perce után jelentkező „metabolikus” fázisban komplex problémával állunk szemben, melyben a globális hypoxia és a reperfüziós károsodás játszik szerepet.

### A coronariaperfúzió fenntartása

A coronariaperfúziós nyomás (CPP) a kompresszió relaxációs fázisában az aorta és a jobb pitvar nyomása közt mért gradiens. Meghatározói között a megfelelő kompresszió mellett a vaszkuláris rezisztencia és volumen, valamint az intrathoracalis nyomás szerepel. 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

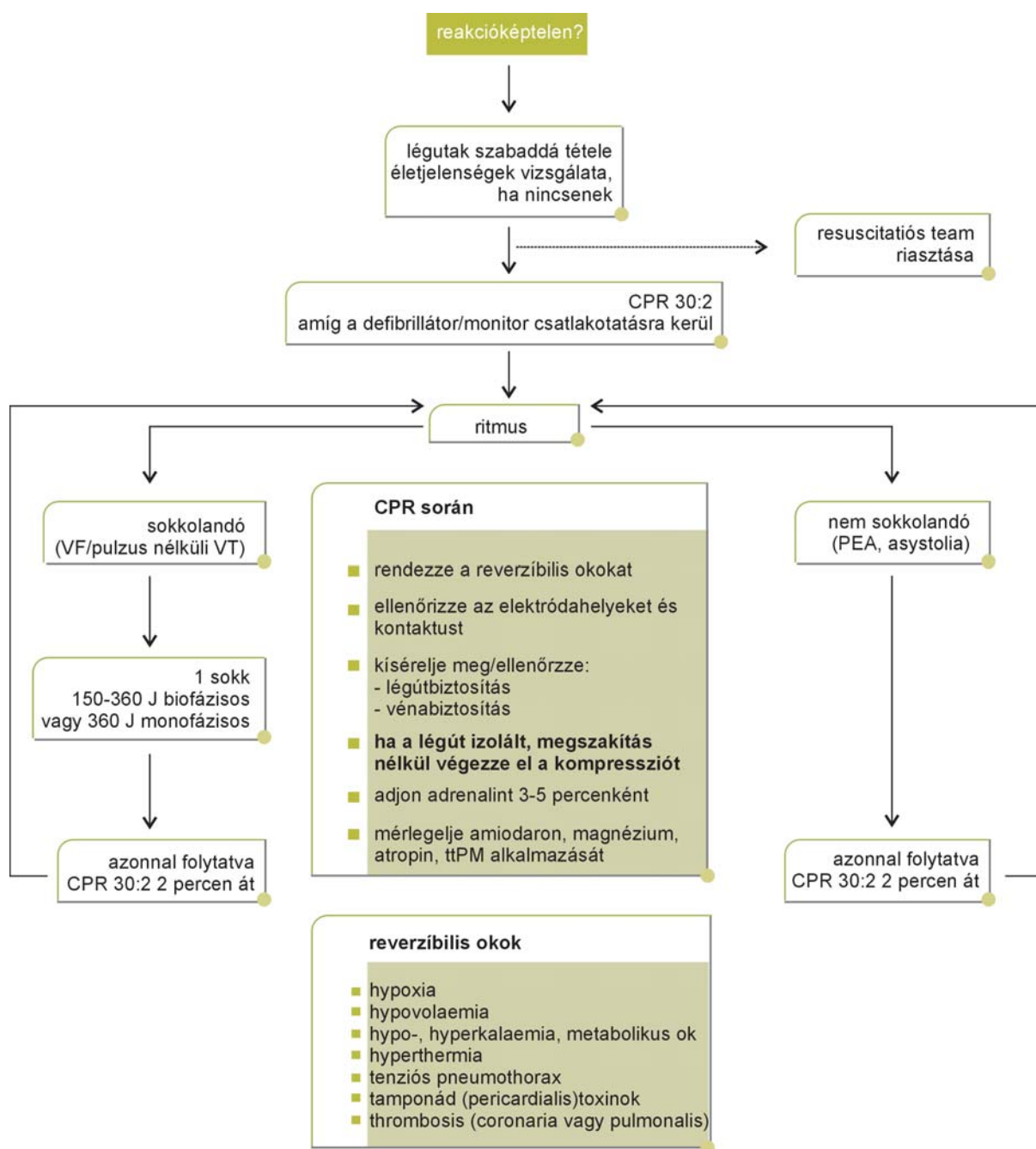
áramlás gyorsulásával fokozatosan nő a CPP. A kompressziók leállításakor az áramlás lecsökken, és vele elvész a perfúziós nyomás. A paúzák alatti alacsony CPP a kompressziók újraindítását követően még több cikluson keresztül a kritikus érték alatt marad. Így hatnak az alapszintű újraélesztés során a szájból szájba végzett befújásra fordított szünetek, melyek a való életben az elvártnál (4 s) lényegesen hosszabb ideig tartanak.

### A defibrilláló shockok stratégiái

Hazánkban még több helyen használunk olyan defibrillátort, amely monofázisos shock leadására alkalmas. A korábbi stratégia az alacsonyabb hatékonyságú monofázisos shockokhoz alkalmazkodott. A növekvő energiával, sorozatban leadott shockoktól a transthoracalis impedancia csökkenését és növekvő siker-arányt reméltünk. A sorozat-shock legnagyobb hátránya, hogy a procedura, illetve a csatlakozó ritmus ellenőrzések jelentősen megnövelték a kompressziókat megszakító paúzákat. A korszerűbb defibrillátorok bifázisos shockot adnak le. Ezeknél a siker aránya az első, alacsonyabb energiájú shocknál is 90% körüli. *Az új irányelveket mindkét defibrillátor típus esetén a minél rövidebb paúzával (egyszeri shockokkal) járó ciklusokból felépülő algoritmusok határozzák meg.*

### Az AED szerepe

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%. Az AED kifejlesztése a CPR bevezetése óta a legnagyobb lépés a kamrafibrillációs hirtelen halál kezelésében. Új távlatokat nyit a közterületeken elhelyezett AED (public access defibrillator=PAD). Tágabb értelemben a PAD programok része a rendfenntartó, illetve tűzvédelmi szervezetek AED-vel való ellátása és kiképzése. Hozzájuk csatlakoznak olyan csoportok, mint például a repülők személyzete, akik helyzetüknél fogva kerülhetnek újraélesztő szerepbe. A szűkebb értelemben vett PAD programok két irányban fejlődnek. A programok egy része AED elhelyezését célozza meg olyan helyeken, ahol nagyon sok ember fordul meg. Ezt a lehetőséget példázza a chicagói repülőtereken végzett



1. ábra

Felnőtt ember emelt szintű újraélesztési ajánlás sémája (4)

vizsgálat. Két év alatt 18 kamrafiibrillációt kezeltek átutazók, illetve reptéri alkalmazottak, s a 11 sikeres esetből 6-ban az életmentő nem rendelkezett korábbi újraélesztési ismerettel. A PAD programok másik iránya az AED kihelyezés mellett laikus csoportok szervezésén alapul. A 2004-ben közzétett „PAD vizsgálatot” csaknem ezer észak-amerikai központban folytatták (2). Olyan egységeket vontak be, ahol legkevesebb 250 idősebb ember, napi 16 órán keresztül tartózkodott, illetve a

kérdéses helyen a korábbi 2 évben hirtelen halálest történt. Az egységeket „csak CPR”, illetve „CPR + AED” csoportokba randomizálták. Kiképzésük, irányításuk és tudásuk ellenőrzése megfelelt az érvényes ajánlásoknak. Igazolódott, hogy az AED-vel felszerelt egységek által resuscitált betegek közül szignifikánsan több éri meg a kórházi hazabocsátást. A túlélési haszon olyan egységekben mutatkozott meg, amelyek repülőtereken, sportlétesítményekben, ipari üzemekben, be-

vásárló- és rekreációs központokban szerveződtek (2). A vizsgálat nyomán az amerikai kardiológus testületek szakértői bizottságai megerősítették korábbi állásfoglalásaikat: Az egészségügyi szakemberek által irányított programok a „PAD vizsgálat” bevonási kritériumainak megfelelő egységekben szerveződjenek. Az AED-t gyorsan elérhető helyre telepítsék, és az újraélesztői válasz tervezett, begyakorolt tevékenység legyen. A cél az, hogy a kritikus időszakban (a tömeg jelenlétekor), mindig 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 fenti irányelvekkel a PAD programok költséghatékonyak.

### A laikus újraélesztők szerepe

Az, hogy a hirtelen halál jelenségét a környezetben lévő laikusok felismerik-e, a túlélés döntő meghatározója. Féltreértést okozhat a beteg gaspoló légzése, melyet avatatlanok „életjelenségnek” vélhetnek. A laikusok kevésbé képesek a carotispulzus megítélésére, erre sok időt vesztegettek (*ezért már nem várjuk tőlük ezt*). A következő lépés, hogy az észlelő segítséget hívjon, és megkezdje az újraélesztést. A „bystander” resuscitatio megduplázza, megháromszorozza a túlélést. E hallatlan előnyhöz képest a tényleges újraélesztési aktivitás alacsony, a különböző összefoglalókban 20–56% között változik. A kedvezőnek tűnő hazai adatok (35%) értelmezésénél figyelembe kell vennünk, hogy polgártársaink újraélesztési tevékenysége igen heterogén. Tény, hogy a laikusok tartózkodásának jelentős oka, hogy

ődzkodnak a szájtól-szájba lélegeztetéstől. A vezérfonalak elfogadják, hogy ők csak kompressziót végezzenek!

### A 2006. évi magyar felnőtt újraélesztési ajánlások

A fentiekben leírt új koncepciókra és kihívásokra adott válaszok az új resuscitációs ajánlásokban jelennek meg. A Magyar Resuscitációs Társaság által kibocsátott vezérfonalak, a „2006. évi felnőtt alapszintű újraélesztési, valamint a külső automata defibrillátor használatára vonatkozó irányelvek”, továbbá a „2006. évi felnőtt emelt szintű újraélesztési irányelvek” (3, 4), az európai és nemzetközi ajánlásokhoz igazodnak. A korábbiakhoz képest a legfontosabb változások az alábbiakban foglalhatók össze:

1. Az áttekinthetőség és a jobb taníthatóság érdekében egyszerűsödtek, egységesedtek az ajánlások.
2. Az ajánlások a háromfázisú, időfüggő modell alapján készültek.
3. Számos módosítás szolgálja a lehető legrövidebb pauzákkal megszakított folyamatos mellkaskompressziót, nagy súlyt fektetve a kompresszió frekvenciájának és minőségének biztosítására. Változott a mellkaskompresszió-befújás arány és a defibrillációs stratégia (beleértve az AED protokollt is). Az idővesztéssel járó pulzus-, és EKG-ellenőrzések jelentősen csökkentek.
4. Nagy hangsúlyt kap a postresuscitációs kezelés, különösen a terápiás hipotermia.

A felnőtt emelt szintű újraélesztési ajánlás sémáját az 1. ábra szemlélteti.

### Irodalom

1. Weisfeldt ML, Becker LB. Resuscitation after cardiac arrest: a 3-phase time-sensitive model. *JAMA* 2002;288:3035-3038.
2. Hallstrom AP, Ornato JP, Weisfeldt M és mtsai. Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2004; 351:637-646.
3. Tóth Z, Diószeghy Cs, Göbl G és mtsai. A Magyar Resuscitációs Társaság 2006. évi felnőtt alapszintű újraélesztési (BLS), valamint a külső automata 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.

## A szívelégtelenség patomechanizmusa\*

*Pathophysiology of chronic heart failure*

Édes István<sup>1</sup>, Édes István Ferenc<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Kardiológiai Intézet, <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Kardiológia Központ

*Kulcsszavak:* szívelégtelenség, béta-adrenerg receptorok, Ca<sup>2+</sup>-anyagcsere  
*Key-words:* heart failure, beta-adrenergic receptors, Ca<sup>2+</sup> 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 [angiotenzinkonvertáló 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 oedemakészséget csökkentik, a pozitív inotrop szerek az intracelluláris Ca<sup>2+</sup>-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 (oedemakészség, 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, bemutatóva a várható új kutatási irányvonalakat, felvillantva a jövő terápiás lehetőségeit.

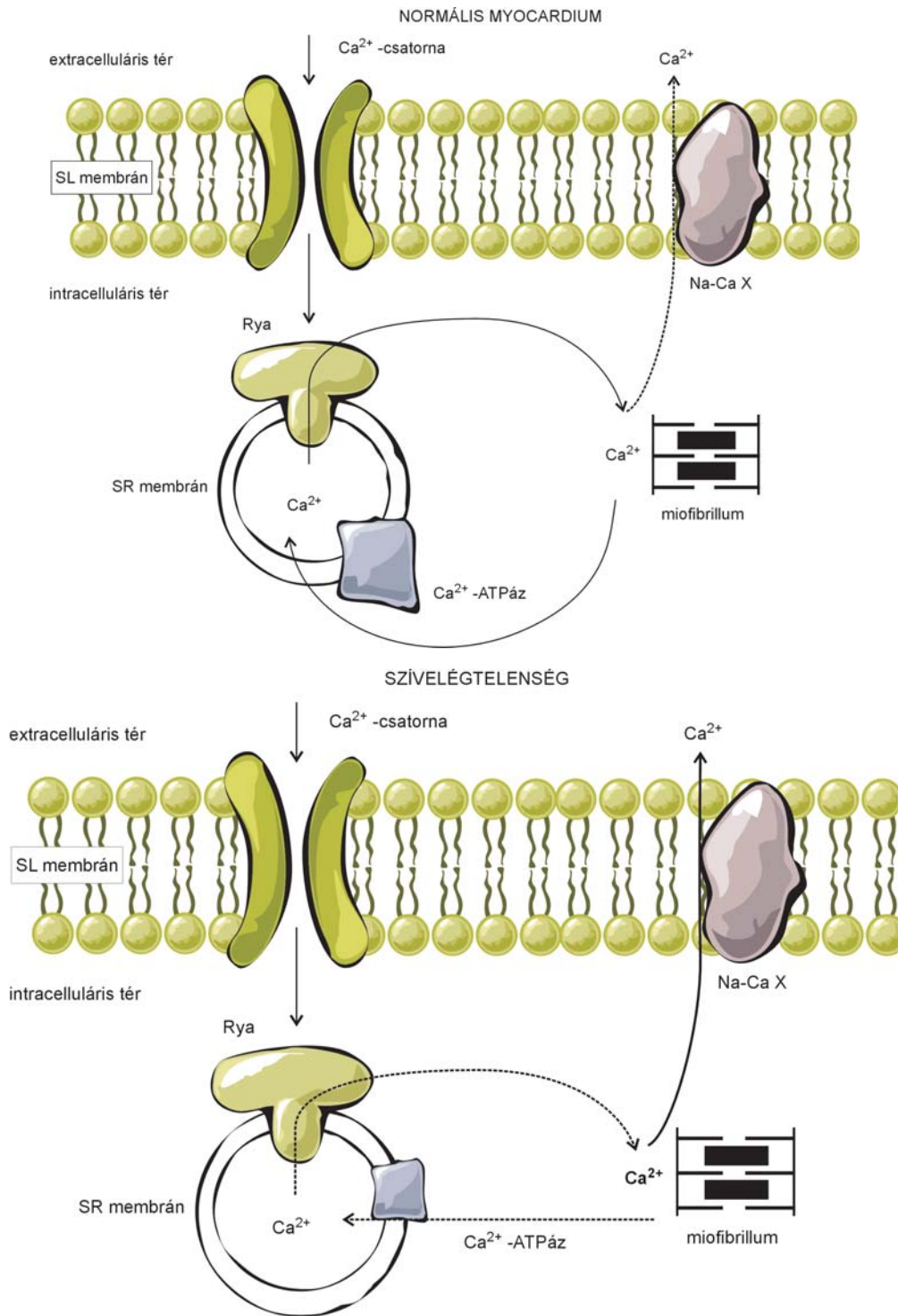
### Szívelégtelenség kialakulásának genetikai háttere

A genetika nagy mértékű fejlődése (Human Genom Project) váratlan 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 hypertrophias cardiomyopathia

(HOCM) esetében egyszerű a helyzet, mivel a jelenleg rendelkezésre álló neminvaszív diagnosztikus lehetőségek (echocardiographia) 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 alap kutatás.

A HOCM etiopatogenezisével kapcsolatban tisztázódott, hogy ez a familiáris betegcsoport a miofibrilláris fehérjékben (béta-miozin nehéz lánc, tropoin 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 nukleotidra korlátozódó deléciós eltérésekre (1). Feltételezték, hogy a béta-miozin nehéz lánc érintettsége esetében a töltéssel rendelkező aminosavak mutációja klinikailag rosszindulatúbb, gyorsabb lefolyású kórfomat 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 állapota 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 publikáció létrejöttét a „Semmelweis Híd Projekt”  
TÁMOP-4.2.2-08/01/KMR-2008-0004 támogatta.



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  $\text{Ca}^{2+}$ -anyagcserében. A szarkoplazmatikus retikulum (SR)  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPáz pumpájának a csökkent mennyisége és/vagy lelassult működése miatt növekszik diasztolében az intracelluláris  $\text{Ca}^{2+}$ -szint, ami inkomplett relaxációhoz, majd súlyos kontraktilitászavarhoz (károsodott  $\text{Ca}^{2+}$ -szekréció, az SR  $\text{Ca}^{2+}$  tartalmának csökkenése miatt) vezet. A  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  ioncserélő mennyiségének növekedése valószínűleg kompenzatorikus jelenség, ami a megnövekedett intracelluláris, citoplazmatikus  $\text{Ca}^{2+}$ -koncentráció következménye. Rövidítések: SR=szarkoplazmatikus retikulum, Rya=ryanodin receptor (SR  $\text{Ca}^{2+}$  szekréciós csatorna), Na-Ca X= $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  ioncserélő, SL=szarkolemma.

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) egyelőre lényegesen nehezebben halad előre.

### Szívelégtelenség krónikus hemodinamikai túlterhelés következtében

#### ► A szarkoplazmatikus retikulum funkció változása szívelégtelenségben

A HOCM genetikai okainak tisztázása mellett a krónikus túlterhelés okozta cardialis dekompenzáció az a másik experimentális terület, ahol lényeges előrehaladás történt a szívelégtelenség során bekövetkező molekuláris szintű folyamatok tisztázására. Ebbe az általánosított csoportba több különböző cardialis betegségforma is beletartozik (ischaemiás cardiomyopathia, billentyűbetegség okozta szívelégtelenség, nem familiaris dilatatív cardiomyopathia stb.). Jelenleg egyöntetű a vélemény, hogy a myocardium  $Ca^{2+}$ -anyagcserejének a felborulása a szívelégtelenség 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 diastolában növekszik az intracelluláris  $Ca^{2+}$ -szint (1. ábra), ami inkomplett relaxációhoz, majd súlyos kontraktilitászavarhoz vezet. A magas citoplazmatikus  $Ca^{2+}$ -szint magyarázza a szívelégtelenség 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 szívelégtelenségben

A krónikus túlterhelés okozta cardialis dekompenzáció és pumpafunkció károsodás kapcsán több patológiás 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 szérum-katecholamin-szint miatt bekövetkező deszenzibilizálódás (down regulation) magyaráz. Érdekes módon a béta-2-adrenerg receptorokat a szívelégtelenség (és a magas catecholaminszint) 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 kialakulását követően. Szívelégtelenségben szenvedő betegekben leírt eltérések valószínűleg inkább következményei és nem okozói a szívelégtelenség kialakulásának.

### Akut szívelégtelenség

Az akut szívelégtelenség 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 exacerbációja is hirtelen súlyosbíthatja a beteg állapotát olyan mértékben, ami akut szívelégtelenséghez 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 kezeltlen magas vérnyomás (következményes, elsősorban diastolés szívelégtelenség) alkotja. Az alapbetegség sokszor nem vagy csak nehezen deríthető ki. Az akut szívelégtelenség patofiziológiai szempontból különbözik attól függően, hogy krónikus szívelégtelenség talaján vagy megelőzően normál balkamra-funkcióval rendelkező egyéneken alakul ki. Krónikus szívelégtelenségben 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 nagyvérköri pangás, a sympathicotonia és RAS aktiváció jelei. Az akut szívelégtelenség 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 patológiás történésekkel kapcsolatos adatok, ismeretek lehetőséget teremtenek alapvetően új terápiás beavatkozások (gyógyszerek) kialakítására. Valószínű, hogy a genetikai háttérű szívelégtelenség is a myocardium  $Ca^{2+}$ -anyagcseréjének felborulása következtében alakul ki és a szívelégtelenség sejtszintű végső közös folyamata megegyezik a két kórforma (genetikus és krónikus megterhelés) között.

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 megelőzésére 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

*Key-words:* heart diseases, cardiomyopathy, myocarditis, heart failure; genetics

A cardiomyopathia a szívizom heterogén betegség, mely számos – gyakran genetikai – tényező következtében lép fel, mechanikai vagy/és 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), és restriktív (vastag, merev kamraizomzattal, mely telődési nehezítettséget okoz), a jobb kamra falát involváló arrhythmogen jobb kamrai dysplasia, valamint a nem osztályozhatóak (2). A definíció szerint cardiomyopathiának primeren csak a szívizmot érintő elváltozásokat tekintjük, az egyéb okból kialakuló, de gyakran egyező végső klinikai képet mutató elváltozásokat *specifikus cardiomyopathiának* nevezzük. Ez utóbbiak közé tartoznak az ischaemiás szívbetegség, billentyűbetegség, hypertonia, gyulladássos, 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. A legújabb amerikai (AHA) osztályozás, melyet az európai (ESC) kritikával illet (3), figyelembe veszi a molekuláris, illetve celluláris mechanizmusokat is, az új definíció szerint a szekunder kórformák mellett megkülönböztetünk primer genetikai (ebbe beletartozik a balkamrai non-compact cardiomyopathia és az ionsatorna rendellenességek is, pl. a rövid és hosszú QT, a Brugada-szindróma, és a catecholaminerg polymorph 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 fel-tárása.

A leggyakoribb cardiomyopathia a dilatatív cardiomyopathia (DCM), amely egyik vagy mindkét kamra dilatációjával, systolés (diastolés is!) diszfunkcióval jár, gyakran a klinikai tüneteket megelőzően. DCM-nek megfelelő klinikai kép alakulhat ki számos, a szív-

izmot 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, mitokondriális vagy X-hez kötött) eredetet feltárni. További fontos tényezők lehetnek korábbi gyulladásoz szívizombetegségek (pl. myocarditis) melyek genetikai predispozíció vagy/és autoimmun patomechanizmus alapján vezethetnek DCM-hoz. Keringő szívizomellenes antitestek, cytokin, valamint szabadgyök-károsító hatások is gyakran kimutathatók. 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. Manifeszt súlyos szívelégtelenség esetén korábban az egy éves halálozás akár 50% is lehetett (CONSENSUS), manapság 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 aktiváció, az emelkedett BNP-szint, kamrai vezetési és ritmuszavarok, alacsony szérum-Na-szint, S3 galopp és magas töltőnyomás. A klinikai tünetek változatosak, a szívelégtelenség jelei fokozatosan vagy progresszíven alakulhatnak ki. A neminvaszív és invazív kivizsgálás legfontosabb célja a szekunder kórformák feltárása és az etiológia alapján a kórkép célzott kezelése. A diagnosztikában és az utánkövetésben az echokardiográfiának kiemelkedő szerepe van, de a szív MRI (ARVD, myocarditis, restrictiv 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), 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 szívtranszplantációt is ideértve (4).

A restrictiv cardiomyopathiák (RCM) különösen a fejlett országokban ritkán fordulnak elő. A kórkép patofiziológiai szempontból merev, megvastagodott kamrafalakkal, a diastolés telődés nehezítettségével jellemezhető. A betegség progressziója során a systolés funkció is károsodik. Igen fontos a kórkép elkülönítése a hasonló klinikai tüneteket mutató constrictiv pericarditistól.

Az idiopathiás formák mellett az esetek mintegy felében specifikus klinikai betegségek társulnak RCM-val. Megkülönböztetünk myocardialis és endomyocar-

dialis 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-át. A prognózis és a klinikai tünetek az etiológiától függenek. Terhelési intolerancia, gyengeség, fulladás, szívelégtelenség (elsősorban jobb!) jelei csaknem mindig jelen vannak, a hypotensív hajlam (diuretikus kezelés!) és a pitvarfibrilláció (dilatált pitvarok!) gyakori. A diagnosztikában nagy szerepe van az echokardiográfiának (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 (constrictiv pericarditis elkülönítése!). 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 jobb kamra kötő- és zsírszövetes átépülésével, következményes tágulatával járó genetikai háttérű (desmoplakin, plakoglobin, plakophyllin-2 gén) szívizombetegség. Gyakran okoz malignus kamrai ritmuszavart, hirtelen szívhalált, és jobbszívfél-elégtelenséghez is vezethet. Jellegzetes EKG, echocardiographiás és szívizom-biopsiás eltérések mellett az MRI szerepe döntő a diagnosztikában. Béta-blokkoló és antiarrhythmias kezelés 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. Legalább 12 genetikai eltérést ismerünk, melyek közül gyakoriságuk és prognosztikus jelentőségük miatt a béta-miozin nehéz lánc, a miozinkötő 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, illetve praesyncope. Az éves mortalitás 1–2%, magas rizikójú, szelektált betegcsoportban azonban a 3–6%-ot is elérheti. Prognózis szempontjából kedvezőtlen tényező a súlyos kamrai ritmuszavar (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. 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 grádiens jelentősen fokozódik, illetve provokálható olyan élettani és gyógyszeres manőverekkel, melyek a balkamrai végdiastolés térfogatot csökkentik vagy fokozzák a myocardium kontraktilitását. A kezelés célkitűzése a tünetek enyhítése, a szövődmények 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 kerülendő, 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 myectomya és az alkoholos septumablatio (5).

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%-ában 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, ill. T2 súlyozott felvételek) szerepe is felértékelődött. Myocarditis esetén elsősorban a szupportív terápiának, a szívelégtelenség adekvát kezelésének van szerepe, de egyes esetekben indokolt lehet az interferon, az immunglobulin, valamint az immun-suppresszív, immunmoduláns vagy immunadszorpció kezelés (6).

#### Irodalom

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE and Young JB. *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 BJ. *Hypertrophic Cardiomyopathy. In: Braunwald E, eds. Heart Disease. 8th ed. Saunders-Elseviers, 2008; 1763-1774.*
6. 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

Állami Egészségügyi Központ, Kardiológiai Osztály

*Kulcsszavak:* systolés szívelégtelenség, diastolés szívelégtelenség, gyógyszeres kezelés

*Key-words:* 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).

### 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). Mind az ACEi-k (1. táblázat), mind a BB-k (2. táblázat) vonatkozásában a nagy tanulmányokban vizsgált, bizonyítottan kedvező hatású készítmények valamelyikét kell alkalmazni, lehetőleg ezekben a vizsgálatokban meghatározott céldózisokban, vagy a beteg által tolerált legmagasabb adagokban. Törekedni kell minél hamarabb az optimális dózisú ACEi + BB kombináció alkalmazására. Amennyiben

nem sikerül mindkét szer esetében a céldózsist elérni, a BB céldózis elérését kell preferálni.

*Aldoszteronreceptor-antagonista kezelés.* Az ACEi-k és BB-k mellett harmadik neurohormonális szerként aldoszteronreceptor-antagonistát (AldRA) kell alkalmazni. A RALES tanulmány (4) eredményei alapján NYHA III-IV. stádiumú szívelégtelenségben, az EPHEBUS vizsgálat (5) eredményeinek megfelelően diabetsessel, illetve szívelégtelenség tüneteivel járó systolés balkamra-diszfunkcióval szövődött akut myocardialis infarctust követően. A RALES tanulmányban spironolactont, az EPHEBUS vizsgálatban szelektív AldRA eplerenont alkalmaztak.

Enyhe krónikus szívelégtelenségben (NYHA II.) a jelenleg folyó EMPHASIS tanulmány vizsgálja az eplerenon hatását.

*Angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB).* ARB alkalmazható ACEi-intolerancia esetén, ha az intolerancia oka türethetetlen köhögés vagy angioödéma. Amennyiben az intolerancia oka hypotonia vagy vesefunkcióromlás, nem ésszerű az ACEi-t ARB-re váltani, hiszen az ARB-k hypotonizáló, illetve vesefunkcióromlást

#### 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

okozó mellékhatása megegyezik az ACEi-k ilyen jellegű hatásával. Ezekben az esetekben az ésszerű terápiás alternatívát a direkt vazodilatátor kombináció alkalmazása jelenti.

Az ARB-k másik indikációs területét az jelenti, amikor a beteg az optimális kezelés ellenére panaszos marad, de valami miatt aldoszteronantagonista kezelést nem kaphat. Az ACEi-k, az aldoszteronantagonisták és az ARB-k együttes alkalmazása ugyanis olyan mértékben növeli a hyperkalaemia és a vesefunkció-károsodás veszélyét, hogy mai tudásunk szerint a három szer együttes alkalmazása nem javasolható.

A rendelkezésünkre álló evidenciák alapján ma krónikus szívelégtelenségben alkalmazható ARB-k: a valsartan és a candesartan.

A jelenleg folyamatban lévő HEAAL vizsgálat az alacsony és a magas dóziszú losartan hatásait hasonlítja össze krónikus szívelégtelenségben.

*Vizsgálatok újabb neurohormonális antagonistákkal.* A vazopresszinantagonisták (tolvaptan, conivaptan) számos vizsgálatban kedvező hatásának bizonyultak mind akut, mind súlyos krónikus szívelégtelenségben. A tolvaptannal végzett EVEREST tanulmány (6) rövid távon kedvezően befolyásolta a folyadékretencióval összefüggő tüneteket, miközben nem károsította a vesefunkciót, nem okozott hypotensiót, s kedvezően befolyásolta a hyponatraemiát. Hosszú távon azonban semleges hatású volt a morbiditásra és a mortalitásra. Mindezek ellenére a vazopresszinantagonisták alkalmazása ígéretes terápiás alternatívának tűnik, hiszen egy olyan diuretikus hatású gyógyszercsoportról van szó, amely nem rendelkezik a klasszikus diuretikumok kedvezőtlen mellékhatásaival (nem okoz vesefunkció-károsodást, ioneltéréseket, distalis tubularis hypertrophiát). Bár hazánkban a vazopresszinantagonisták még nem elérhetők, a rendelkezésre álló eredmények alapján az FDA elfogadta a conivaptan és a tolvaptan alkalmazását hypervolaemiás, illetve euvolaemiás hyponatraemiában.

A *direkt renininhibitor* aliskiren krónikus szívelégtelenségben végzett fázis II vizsgálatban (ALOFT tanulmány) (7) biztonságosan alkalmazhatónak bizonyult. Alkalmazása során nem károsodott a vesefunkció, nem alakult ki hyperkalaemia, miközben jelentős mértékben csökkent a mitralis regurgitáció mértéke és a bal pitvari töltőnyomás. Azt, hogy az aliskiren rövidtávú alkalmazása során észlelhető BNP, illetve NT-proBNP csökkenés konvertálódik-e kedvező morbiditási és mortalitási hatásokká, a jelenleg folyamatban lévő ATMOSPHERE vizsgálatból fogjuk megtudni.

A *natriuretikus peptid analógok* közül a nesiritid (humán rekombináns BNP) a közelmúltban befejeződött FUSION II vizsgálatban (8) a placebohoz képest nem csökkentette az összmortalitást és a cardiorenalis hospitalizációt. Kedvező hemodinamikai hatásai (artériás és vénás vazodilatáció), valamint diuretikus, illetve natriuretikus hatása miatt azonban ígéretes gyógyszer-

csoportnak tűnik, amely a legutóbbi ESC irányelvben már szerepel az akut szívelégtelenségben alkalmazható vazodilatátorok között.

#### ► **Kombinált értágító kombináció (hydralazin/dihydralazin és nitrát) kezelés**

Alkalmazásuk javasolt ACEi, illetve ARB intolerancia esetén, elsősorban akkor, ha az intolerancia oka hypotonia, vagy vese funkció romlás, hiszen a direkt vazodilatátor kombináció az ACEi-nál és az ARB-nél kisebb fokú hypotoniát okoz, kevésbé rontja a vesefunkciót és nem okoz hyperkalemiát.

Az optimális kezelés ellenére is tünetes betegeknek javasolt a kezelést hydralazin, illetve dihydralazin + nitrát kombinációval kiegészíteni. A direkt vazodilatátor kombináció, az ARB-kel ellentétben, ebben az esetben AldRA-k mellett is alkalmazható. A közelmúltban befejeződött A-HeFT vizsgálatban (9) 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 betegeken is.

#### ► **Digitaliskezelés**

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 (10) 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 időkig rutinszerűen alkalmazott digoxindózis mellett gyakran 0,9 ng/ml feletti a betegek szérumdigoxin-szintje. Mindez arra figyelmeztet bennünket, hogy a digoxin alkalmazása mellett a szérumdigoxin-szintet ellenőrizni kell, és alacsony digoxindózisokat (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 frekvenciacsökkentéshez szükséges dózis növelheti a betegek halálozásának rizikóját. Ezért az alkalmazott dózist a szérumdigoxin-szint és a szívfrekvencia együttes figyelembevételével kell meghatározni.

#### ► **Diuretikumkezelés**

A szívelégtelenség legtöbbször folyadék retencióval jár együtt, melynek megszüntetésére diuretikumokat kell alkalmaznunk. Kerülni kell azonban a széleskörben megfigyelhető diuretikum- (elsősorban kacsdiuretikum) abúzust. Törekedni kell a folyadékretenció megszüntetéséhez szükséges legkisebb diuretikum dózis alkalmazására. Fontos, hogy szekvenciális nephronblokádot alkalmazzunk, részben a diuretikumkezelés

effektivitásának növelése, részben a distalis tubularis hypertrophia elkerülése céljából. A diuretikumkezelés során megfigyelhető mellékhatások kiküszöbölésében, illetve diuretikumrezisztencia esetén jelenthetnek a későbbiekben terápiás alternatívát: a vazopresszinantagonisták, az adonozinreceptor-blokkolók, a natriuretikus peptid analógok, illetve a venovenosus ultrafiltráció (11).

### 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 folyadékretenció 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. Czuriga I, Dékány M, Édes I, Lengyel M, Mohácsi A, Nyolczas N, Préda I. A krónikus szívelégtelenség diagnózisa és kezelése. *Kardiológiai Szakmai Kollégium Irányelve. Kardiológiai Útmutató 2007. Budapest, Medition Kiadó 117-155.*
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. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007 Mar 28; 297(12):1319-31. Epub 2007 Mar 25.
7. Cleland JGF, Tageldien A, Khaleva O et al. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Congress 2007: 3CPO, ALOFT, PROSPECT and statins for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:1070-1073
8. Cleland JGF, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American College of Cardiology 2007: ALPHA, EVEREST, FUSION II, VALIDD, PARR-2, REMODEL, SPICE, COURAGE, COACH, REMADHE, pro-BNP for the evaluation of dyspnoe and THIS-diet. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:740-745
9. 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.
10. 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.
11. Constanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Feb 13;49(6):675-83. Epub 2007 Jan 26. Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 2007 Mar 13; 49(10):1136.

## Akut jobbszívfél-elégtelenség és tüdőembolia

*Acute right heart failure and pulmonary embolism*

### Kerkovits András

Fővárosi Önkormányzat Szent Imre Kórház, Belgyógyászati Mátrix, Kardiológiai profil

*Kulcsszavak:* jobbkamra-diszfunkció, d-dimer, spirál-CT, echokardiográfia, akut pulmonalis embolia, antikoaguláció, thrombolysis, vena cava inferior szűrő, embolectomia

*Key-words:* right ventricular dysfunction, d-dimer, angiography spiral CT, echocardiography, acute pulmonary embolism, anticoagulation, thrombolysis Inferior vena caval filter, embolectomy

Az akut jobbszívfél-elégtelenséghez vezető leggyakoribb ok a pulmonalis embolia. Akut pulmonalis embolia (PE) gyakori és gyakran halálos betegség. Mortalitást a gyors diagnózis és kezelés csökkentheti. A klinikai megnyilvánulás változatos a diagnózis felállítására nehéz.

### Definíció

A pulmonalis embolia (PE) a tüdő artériás rendszerének obstructiója. Masszív tüdőemboliáról beszélünk, ha az 90 Hgmm alatti systolés tenzióval jár, vagy az alap systolés vérnyomás  $\geq 40$  Hgmm feletti esést mutat több mint 15 percen át, és nem magyarázható mással (hypovolaemia, sepsis vagy új keletű ritmuszavar). Gyakran akut jobbszívfél-elégtelenséghez és halálhoz vezet. Minden olyan tüdőemboliát, mely nem éri el a masszív PE kritériumait, szubmasszív pulmonalis emboliának hívjuk. A lovagló PE esetén az embolus a főtrözs-bifurcatióban helyezkedik el. A legtöbb lovagló PE szubmasszív.

### Epidemiológia

A tüdőemboliában szenvedők kb. fele kerül felismerésre, a valódi incidencia, és prevalencia alábecsült. A PE az akut ischaemiás szindróma és a stroke után a harmadik leggyakoribb cardiovascularis betegség. A PE incidenciája a populációban 50–100/100 000 lakos/év.

### Prognózis

A tüdőembolia mortalitása kezelés nélkül megközelíti a 30%-ot, főleg az ismételt embolizáció okán. Amennyiben a pontos diagnózist hatékony antikoaguláció követi, a mortalitás 2–8%-ra csökken. A tüdőembolia mortalitását növelő tényezők: *jobbkamra-diszfunkció*, a jobbkamra-diszfunkció és BNP-szint-emelkedés ( $\geq 527$  pg/ml), *jobbkamra-thrombus* és a *szérumtroponin-emelkedés* és ha a diagnózis során oxigén adása nélkül mért pulzoximetriás érték  $< 95\%$ .

### Patofiziológia

A tüdőembolia thrombusai kb. 60–90%-ban az alsó végtagok mélyvénáiból (lassú áramlás területén) szár-

maznak; bár a kismencedei, renalis, felső végtagok vénáiból és a jobb szívfélből is eredhetnek. Az arteria pulmonalis bifurcatióban lerakódó vagy lobaris ágakban megakadó thrombus hemodinamikai veszélyt okoz. A hypotensio a csökkent cardiac output (CO) következtében alakul ki, melyet a thrombus és a gyulladásos mediátorok által megemelkedett pulmonalis vascularis rezisztencia (PVR) okoz, elnyomva a jobb kamrai kiáramlást, mely csökkenti a bal kamrai preload-ot. Normális esetben meglévő pulmonalis artéria nyomása és a thrombus mérete közötti korreláció behatárolódik a tüdőembolia során a változó vasoconstrictióval. Az ép jobb kamra ezt nem tudja végrehajtani, így kialakul a jobbszívfél-elégtelenség. A cardiopulmonalis betegségben szenvedők vagy coronariabetegyek súlyosabb CO-csökkenéssel és gyakoribb jobbszívfél-elégtelenséggel reagálnak, mint az egészségesek.

*Rizikófaktorok:* immobilizáció, sebészeti beavatkozás 3 hónapon belül, stroke, paresis vagy paralysis, vénás thromboembolia a kórtörténetben, malignitás, dohányzás, centrális vénás eszköz 3 hónapon belül, légúti betegségek, krónikus szívbetegségek, 4 órás vagy hosszabb idejű utazás 1 hónapon belül. További rizikófaktorok, nőkben: obesitas (BMI  $\geq 29$  kg/m<sup>2</sup>), jelentős dohányzás ( $> 25$  cigaretta /nap), hypertonia.

Fenti rizikófaktorok hiányában (idiopathiás vagy primer vénás thromboembolia) az alábbi tényező hajlamosíthatnak: V-ös faktor Leiden-mutáció (az esetek 40%-ában észlelhető), megemelkedett VIII-as faktor-szint (a nyugati populáció 11%-ában észlelhető és hatszoros rizikóemelkedéssel jár).

### Tünetek / jelek

Specifikus panaszok, tünetek, jelek nem mindig segítik a diagnózist. Nyugalmi vagy terhelésre jelentkező dyspnoe (73%), pleuralis fájdalom (44%), köhögés (34%),  $> 2$  párnamagasságnál magasabb orthopnoe (28%), vádli- vagy combfájdalom (44%), vádli- vagy combvastagodás (41%), zihálás (21%). A dyspnoe általában másodperceken belül (46%) vagy perceken belül (26%) kezdődött. Tachypnoe (54%), tachycardia (24%), szörtyözörejek (18%), csökkent légzési hang (17%), accentuált pulmonalis komponensű második szívhang (15%) és jugularis vénatágulat (14%) A keringés-összeesés nem gyakori (8%). Akut jobbszívfél-

elégtelesség: a jugularis véna nyomás emelkedéssel, jobb oldali S3 és parasternalis emelkedéssel. Az alsó végtagi mélyvénás thrombosis (DVT) tünetei és jelei gyakran jelentkeznek (47 %).

### Diagnosztikus vizsgálatok

*Rutin laboreltérések* nem specifikusak. Az *artériás vérgáznak és pulzoximetriának* limitált a szerepe a PE diagnózisban. Az ASTRUP-ban jellemző a hypoxaemia, hypocapnia és respiratorikus alkalosis.

*BNP-szint* jellemzően magasabb a tüdőemboliás betegekben, bár specifitása és szenzitivitása nem jó.

Az NT-proBNP szintet a troponinszinttel lehet kombinálni a prognózis pontosításához.

*Troponin* – a szérum-troponin-I és troponin-T 30–50%-ban emelkedik meg a közepesen vagy a jelentősen kiterjedt tüdőemboliában, feltételezhetően az akut jobbszívfél-túlterhelés kapcsán. A troponinszint-emelkedés általában 40 órán belül megszűnik a tüdőemboliában, szemben az akut myocardialis infarctussal.

*EKG* – több tüdőemboliás betegben előforduló nem specifikus ST- és T-eltérések diagnosztikai értéke vitatott. Az hagyományosan jelentősnek tartott EKG-eltérések (S1Q3T3 forma, jobb kamrai strain, új inkomplett jobb Tawara-szár-blokk) tüdőemboliában valójában nem gyakoriak, szemben masszív akut PE-ban és cor cor pulmonaleban. A mellkasi elvezetésekben észlelhető T-hullám-inverzció súlyosabb jobb kamrai diszfunkcióval járhat.

Rossz prognózist jelző EKG-eltérések: pitvari arrhythmia, jobb Tawara-szár-blokk, inferior Q-hullám, T-hullám-inverzció és ST-segment-változás a mellkasi elvezetésekben

*Mellkasröntgen* – eltérései nem segítik a diagnózist, mert ezek az eltérések előfordulhatnak PE nélkül is (atelectasia és/vagy pulmonalis parenchymalis elváltozás, pleuralis folyadék).

*Ventilációs-perfúziós tüdőizotóp-scan* – diagnosztikus pontossága akkor a legnagyobb, ha a ventilációs és perfúziós izotópvizsgálatot a klinikai valószínűséggel kombinálják. Amennyiben a klinikai valószínűség és izotópos valószínűség is nagy, akkor 95% a valószínűsége a PE-nak. A normális izotópos lelet, V/Q scan szinte kizárja a PE-t.

*Ultrahang* – az alsó végtagi UH nem nélkülözhető a PE diagnózisa során. Tekintettel arra, hogy a teljes alsó végtagi vénás UH minősége vizsgálófüggő, csak nagy tapasztalattal rendelkező intézetekben tanácsos azt elvégezni.

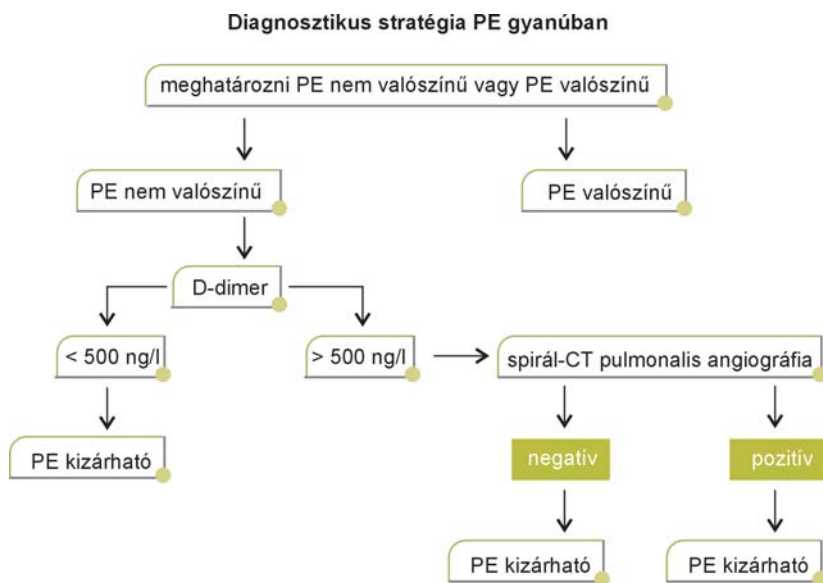
*D-dimer* – degradációs terméke a fibrinhálónak. A szérumból határozzák meg kvantitatív (enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA) vagy félig kvantitatív (latex agglutination assay) módszerrel. A D-dimer használata alaposan tanulmányozott és jól jellemzett kiváló szenzitivitása és negatív prediktív értéke az igen szegényes specifitása mellett.

*Angiográfia* – pulmonalis angiográfia döntő diagnosztikai módszere a tüdőemboliának, illetve a „gold standard” az akut tüdőembolia diagnózisban. A negatív pulmonalis angiogram kizárja a klinikai PE relevanciáját.

## ÚJ ÁBRA RAZJOLÁS

1. ábra

*Diagnosztikus algoritmus nagy rizikójú tüdőembolia gyanúban. Diagnosztikus stratégia PE gyanúban (Bella A, et al. JAMA 2006; 295:172.)*



2. ábra

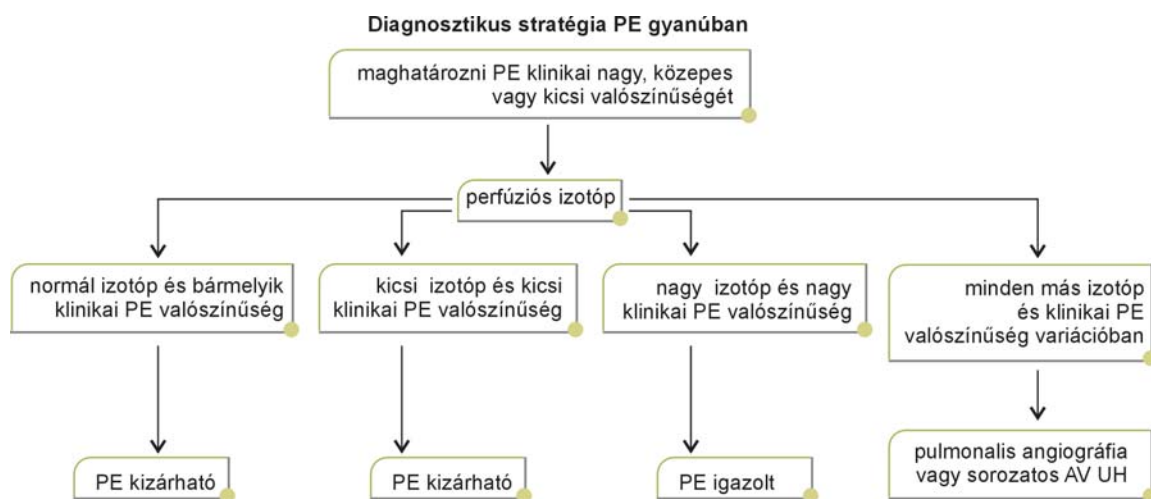
A klinikai valószínűség módosított Wells kritériuma, spirál-CT pulmonalis angiográfia és d-dimer szerinti algoritmus. Diagnosztikus stratégia PE gyanúban (Bella A, et al. JAMA 2006; 295:172.)

*Spirál-CT* – köszönhetően széleskörű elérhetőségének, a spirál-CT-t intravénás kontrasztanyag adásával (nevezetesen pulmonalis CT-angiográfia, CT-PA) növekvő számban használják a PE diagnosztikájában. Az egyik legfontosabb előnye, hogy a CT-PA képes más tüdőelváltozást is észlelni, megmagyarázva a beteg klinikai állapotát

*MR-angiográfia* – tüdőemboliás betegekben a mágneses rezonanciás angiográfia (MRA) használatát behatárolja a légzési és cardialis mozgási műtermék, a

szuboptimális felbontás, komplikált véráramlási mintázatok és a szomszédos levegőtartalmú tüdő mágneses leárnyékoló hajlama.

*Echokardiográfia* – a tüdőemboliás betegek csak az esetek 30–40%-ában mutatnak eltérést (magnagyobbított jobb kamra, csökkent jobb kamra funkció, tricuspidalis regurgitatio), mely akut PE-ra (elsősorban masszív PE) utalhat. További, ritkábban észlelt echokardiográfias elváltozások PE-ban: jobbkamra-thrombus, szegmentális falmozgás. A jobb kamra echokar-



3. ábra

A klinikai valószínűség módosított Wells-kritériuma, tüdőizotóp szerinti algoritmus. Diagnosztikus stratégia PE gyanúban (Bella A, et al. JAMA 2006; 295:172.)

diográfiával kimutatott diszfunkciója és/vagy a jobb-kamra-thrombus prognosztikai jelentőséggel bír.

*Diagnosztikus algoritmus* – A nagy rizikójú, shockos vagy hypotoniás állapottal járó tüdőembólia esetén az 1. ábrán lévő algoritmus használható. A 2. ábra mutatja azt a stratégiát, amikor a CT a jobban elérhető, és az intézet ebben tapasztaltabb. Ekkor a klinikai valószínűség módosított Wells kritériuma szerint, spirál CT pulmonalis angiográfia és d-dimer alapján dől el a diagnózis.

Amennyiben PE-t feltételezünk, a módosított Wells-kritérium alkalmazását javasoljuk annak meghatározására, hogy a PE nem valószínű (score <4) vagy valószínű (score >4). A módosított Wells-kritériumok a következők:

- ▶ mélyvénás thrombosis tünetei (DVT) (3 pont),
- ▶ más diagnózis mint PE kicsi (3 pont),
- ▶ szívfrekvencia >100 (1,5 pont),
- ▶ immobilizáció vagy sebészi beavatkozás az előző 4 héten belül (1,5 pont),
- ▶ korábbi DVT/PE (1,5 pont),
- ▶ haemoptysis (1 pont),
- ▶ malignitás (1 pont).

A tüdőizotópos vizsgálat jobb elérhetősége, a vizsgálat izotópos vizsgálatban nagyobb jártassága esetén javasolt a 3. ábrán látható algoritmus.

Amennyiben PE-t feltételezünk, a módosított Wells-kritériumot javasoljuk alkalmazni annak meghatározására, hogy a PE klinikai valószínűsége kicsi (score <2), közepes (score 2-6) vagy nagy (score >6).

### Kezelés

A PE klinikai súlyossága igen változatos lehet, az aszimptomás megjelenéstől a súlyos hypoxaemián át a shockos állapotig. Ettől függően a kezelés betegről betegre változhat, és klinikai döntést igényel.

- ▶ *Stabilizáció, szupportív* terápia.
- ▶ Szisztémás hypotoniában *keringéstámogatás*, vazopresszor kezelés (N javasolt elsőként, *2C ajánlás*). Dopamin, epinephrin és a dobutamin, norepinephrin kombinációja is hatékony lehet.
- ▶ *Antikoaguláció* azonnali bevezetése a tüdőembólia erős klinikai gyanúja esetén és folytatása a diagnosztikai vizsgálatok alatt (*1B ajánlás*) subcutan alacsony molekulású (SC LMWH) vagy intravénás nem fracionált heparinnal (iv. UFH). Hemodinamikai stabil tüdőembóliás betegben az SC LMWH javasolt (*1A ajánlás*). Azonban PE okozta tartós hypotonia (masszív PE) vagy súlyos veseelégtelenség esetén IV UFH választandó (*2C ajánlás*).
- ▶ *Thrombolysis* kezelés alkalmazása a PE okozta tartós hypotoniában (masszív PE) javasolt, ha nincs kontraindikáció (*2C ajánlás*).
- ▶ *Inferior vena cava filter* felhelyezése antikoaguláció kontraindikációja, szövődménye esetén (vérzés) vagy a terápiás antikoaguláns kezelés ellenére recidiváló PE esetén javasolt (*2C ajánlás*).
- ▶ Ha a thrombolysis sikertelen vagy kontraindikált, javasolt a katéteres vagy sebészi *embolectomia* (*2C ajánlás*). A helyi tapasztalat alapján dől el, hogy a katéteres vagy sebészi embolectomiát végzik.

### Irodalom

1. *Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008; 29:2276-2315.*
2. *MKT Szakmai Kollégium Irányelve, Pulmonalis embolia, Balikó Tamás, Batthyány István, Bodor Elek, Losonczy Hajna, Radnai Béla, Sárosi István (munkacsoport-vezető), Zámbo Katalin. Cardiologia Hungarica 2007; 37:58-67.*
3. *Kucher, N, Goldhaber, SZ. Management of massive pulmonary embolism. Circulation 2005; 112:e28.*
4. *Bergqvist, D, Lindblad, B. A 30-year survey of pulmonary embolism verified at autopsy: An analysis of 1274 surgical patients. Br J Surg 1985; 72:105.*
5. *Ryu, JH, Pellikka, PA, Froehling, DA, et al. Saddle pulmonary embolism diagnosed by CT angiography: frequency, clinical features and outcome. Respir Med 2007; 101:1537.*
6. *Horlander, KT, Mannino, DM, Leeper, KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. Arch Intern Med 2003; 163:1711.*
7. *Carson, JL, Kelley, MA, Duff, A, et al. The clinical course of pulmonary embolism: One year follow-up of PIOPED patients. N Engl J Med 1992; 326:1240.*
8. *Nijkeuter, M, Sohne, M, Tick, LW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: Clinical outcome and risk factors in a large prospective cohort study. Chest 2007; 131:517.*
9. *ten Wolde, M, Sohne, M, Quak, E, et al. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. Arch Intern Med 2004; 164:1685.*
10. *Pieralli, F, Olivetto, I, Vanni, S, et al. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. Am J Cardiol 2006; 97:1386.*
11. *Grifoni, S, Vanni, S, Magazzini, S, et al. Association of persistent right ventricular dysfunction at hospital discharge after acute pulmonary embolism with recurrent thromboembolic events. Arch Intern Med 2006; 166:2151.*
12. *Torbicki, A, Galie, N, Covezzoli, A, et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. J Am Coll Cardiol 2003; 41:2245.*
13. *Becattini, C, Vedovati, MC, Agnelli, G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. Circulation 2007; 116:427.*
14. *Kistner, RL, Ball, JJ, Nordyke, RA, Freeman, GC. Incidence of pulmonary embolism in the course of thrombophlebitis of the lower extremities. Am J Surg 1972; 124:169.*

15. Le Gal, G, Testuz, A, Righini, M, et al. Reproduction of chest pain by palpation: diagnostic accuracy in suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005; 330:452.
16. Rodger, MA, Carrier, M, Jones, GN, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2105.
17. Stein, PD, Fowler, SE, Goodman, LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354:2317.
18. Quiroz, R, Kucher, N, Zou, KH, et al. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism: a systematic review. *JAMA* 2005; 293:2012.
19. Anderson, DR, Kahn, SR, Rodger, MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298:2743.
20. Konstantinides, S, Geibel, A, Heusel, G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347:1143.
21. Buller, HR, Agnelli, G, Hull, RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:401S.

## Szívtranszplantáció krónikus szívelégtelenségben és a hazai eredmények

Heart transplantation in chronic heart failure – latest results in Hungary

**Karlócai Kristóf**

Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika

*Kulcsszavak:* szívelégtelenség, szívtranszplantáció, várólista  
*Key-words:* heart failure, heart transplantation, waiting list

A szívtranszplantációra leggyakrabban végstádiumú szívelégtelenség miatt kerül sor. A háttérben ischaemiás, vagy nem ischaemiás cardiomyopathia állhat, ritkábban inoperabilis billentyű betegség, vagy congenitalis betegség az ok. Minden beteget először szívtranszplantációs várólistára kell helyezni. Maga a várólista nem annyira lista, mint inkább egy adatbázis, ami az egyes betegek részletes adatait tartalmazza annak érdekében, hogy segítse a sebészt annak a betegnek a kiválasztásában, akinél a feljánlott szerv transzplantációja a legnagyobb haszonnal jár. Életkor, nem, diagnózis, vércsoport, testméretek és a sürgősségi csoport a legfontosabb paraméterek, melyek befolyásolják a választást. A listán lévő betegek szoros követése feltétlenül szükséges. A transzplantáció után az elkezdett immunszuppresszív kezelés célja a beültetett szív rejekciójának kivédése. Az akut celluláris rejekció felismerésének legbiztosabb módja a rutin endomyocardialis biopsia. A késői érkárosodás, az ún. cardiac allograft vasculopathy (CAV) a késői halálozás legfőbb oka a szívtranszplantáltak körében. Minél több akut rejekciós epizód zajlik le a korai szakaszban, annál korábban alakul ki a CAV. A hazai szívtranszplantációs program 15 éve indult és 2009. június 30-ig 149 betegen 151 szívtranszplantáció történt. Jelenleg 95 beteget gondozunk.

### A szívtranszplantáció definíciója

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

### A szívtranszplantáció technikája

#### ▶ Várólistára kerülés

A szívtranszplantáció csak olyan személyen végezhető el, aki transzplantációs várólistára előzőleg felkerült. Ennek a szigorú szakmai és egyben jogszabályi követelménynek több oka is van. Az egyik, hogy minden alkalmas donor szerv esetén át kell tekinteni valamennyi szóba jövő beteget és az összes párosítási – allokációs – lehetőség átgondolása után szabad csak hozzá beteget kiválasztani (1). Ezt az áttekintést épp a várólista teszi lehetővé. Másik ok, hogy a gondos transzplantáció előtti kivizsgálást a listára kerülés szigorú előírt pontjainak végrehajtása garantálja, így kerülhető el a legbiztosabban, hogy hibás kivizsgálás, illetve feledékenység miatt emelkedjék a beteg kockázata. Harmadik ok, hogy a listára mindig a várólista bizottság helyezi a beteget és több szakember együttesen nagyobb eséllyel hozza meg a legjobb szakmai döntést. Negyedik ok, hogy az egységes listázási szempontok az egész transzplantációs tevékenység tudományos feldolgozását és időszakos korrigálását hatékonyá teszik (1. táblázat).

1. táblázat

Miért jó a kötelező várólista?

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

A betegeket tehát a később részletezett kivizsgálás után várólistára helyezi a Szívtranszplantációs Várólista Bizottság (2). Sürgős esetben is szükséges a listára helyezés, ilyenkor is el kell végezni a megfelelő kivizsgálást, csak gyorsított ütemben. Annak nincsen akadálya, hogy akár már néhány órán belül a műtét megtörténhessen. Ugyancsak a bizottság jogosult a várólistáról való levételre. Erre akkor kerülhet sor, ha nincs már indikáció vagy kontraindikáció lép fel.

A várólistára helyezett betegnek már a felkerülés-kor mindent meg kell tennie annak érdekében, hogy az átültetés-kor kapott szervvel „jól gazdálkodjon”, az minél tovább működjön. Ha életmódján nem tud változtatni, az kontraindikációt jelent. Teljesen és véglegesen el kell hagynia a dohányzást. Legalább fél éves dohányzásmentes időszak szükséges ahhoz, hogy a szervezetből kiürüljenek a toxinok, és hogy esély legyen az állapot tartósságára. A poszttranszplantációs vasculopathia esélye dohányzás mellett olyan nagy, hogy értelmét veszti a transzplantáció. Hasonlóan teljes alkoholtilalom is szükséges. Az immunosuppresszív gyógyszerek a májban metabolizálódnak, az ugyancsak májban lebomló alkohol ezt jelentősen befolyásolja. Az immunosuppresszió nem lesz tartós és egyenletes, ami graftvesztést okozhat. A beteg táplálkozásának megváltoztatásához diétás szakember segítségére szükség lehet. Sószegény diéta a folyadékretenció veszélye miatt műtét előtt és utána is kötelező. Fel kell készülni a szteroidok étvágygerjesztő és diabétogén hatásának megfelelő táplálékbevitellel való ellensúlyozására. A rendszeres torna a műtét előtt a vázizomzat megőrzését célozza, a cardialis cachexia jelentős halálozást növelő tényező. A tréning segít a korai posztoperatív időben is. Amennyiben cukorbetegség vagy hypertonia is fennáll, ezek gondos gyógyszeres beállítása és a gyógyszerek előírás szerinti szedése feltétlenül szükséges (3) (2. táblázat).

2. táblázat

A beteg kötelessége a várólistán

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

#### ▶ Várólista

Nem lehet előre megmondani, ki mennyi időt tölt a várólistán. A donorjelentés értelemszerűen kiszámíthatatlan. Mégis, mennél nagyobb egy szívtranszplantációs központhoz tartozó lakosságszám, annál nagyobb eséllyel lehet megbecsülni a beérkező szervek számát. A listáról nem a felkerülés sorrendjében kerülnek a betegek transzplantációra. A listát helyesebb lenne adatbázisnak nevezni, amely a betegek törzsadatait, a kiválasztás szempontjait és minél részletesebb klinikai adatokat tartalmazza. A kiválasztás fő szempontja a beteg

neme, életkora, betegsége, vércsoportja, testsúlya, súlyossági állapota. Másodlagos szempont a társbetegségek, a korábbi mellkasi műtéti beavatkozások típusa és száma, a beteg elérhetősége. A nemzetközi adatok szerint a várólistán az átlagos várakozási idő 200 nap. Ez az idő a beteg vércsoportjától, a súlyától és a sürgősségi állapottól is függ. A listán várakozás nehéz próbatétel a betegek számára. A transzplantációs központ munkatársain túl ehhez a betegszervezet tagjai is nagy hatékony lelki segítséget tudnak adni.

#### ▶ Várólista-gondozás

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

3. táblázat

Szívtranszplantációs várólistára való felkerülés kritériuma

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

4. táblázat

A szívtranszplantációs várólistáról való levétel kritériuma

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

#### ▶ Donor szervek

Beültethető szívet agyhalottból lehet eltávolítani. Az agyhalált a kezelésben nem érintett, független, háromtagú bizottság mondja ki, a szív alkalmasságát a kórelőzmény, az EKG, az echokardiográfia, esetleg koronarográfia és az explantációkor a szívsebész közvetlen vizsgálata dönti el. A nagy donorhiány miatt egyre jobban terjed a világban a nem hibátlan szívek felhasználása is (4).

► **A szívtranszplantáció**

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

5. táblázat

*Szívallokáció szabályai*

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

Ha a legesélyesebbnek kiválasztott beteg alkalmaságával kapcsolatban a legkisebb kétely is felmerül, a sebész két beteget hív be a klinikára. A behívás, a lehetséges közeli műtét izgalma és annak elmaradása törvényszerűen nagy lelki terhet jelent a másik betegnek, de azért érdemes ezt mégis vállalni, mert csak így biztosítható, hogy minden jó szerv felhasználásra kerüljön. Mire a műtét előtti gyors vizsgálatok eredménye megérkezik, mely esetleg kontraindikálja a beavatkozást, már késő új beteget otthonról riadóztatni.

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

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

Az új szív alapritmusa magasabb, és fizikai vagy lelki terhelésre csak fokozatosan képes a frekvenciát emelni. Ez a denervált állapot általában jól elviselhető, kevés panaszt okoz (5). Évek múlva sok esetben reinnerváció igazolható. A szívtranszplantációval különösen sok lelki zavar, néha klinikai depresszió társulhat, ezt szakember és a segítő család segítsége jó eredménnyel győzi le.

A jó túlélési eredményekben a cyclosporin nevű immunsuppresszív szer 1983-as bevezetése alapvető volt. A készítmény ma is forgalomban van, és kítűnő eredményekkel alkalmazzák. Közeli rokona az egyik legújabb gyógyszer, az everolimus, mely biztonságos alternatívát kínál, kevésbé nefrotoxikus. Másik bázis kényítmény lehet az ugyancsak calcneurin-inhibitor tacrolimus. Ezek az immunsuppresszív szerek gátolják az idegen szövetnek felismert új szív elleni T-sejt inváziót (6). A készítmények kézremegést, magasabb koleszterinszintet, magas vérnyomást okozhatnak. Grapefruit fogyasztása kerülendő, mert a gyógyszer szintet emeli. Újabb készítmények (daclizumab) várhatóan tovább csökkentik a rejeckió miatti klinikai események számát. Ma már szinte minden beteg kap mycophenolsavat, ami jól bevált proliferáció gátló szer.

► **Szövődmények**

A **rejeckió** az esetek legnagyobb részében klinikailag néma. Mellkasi fájdalom, nehézlégzés, influenza-szerű tünetek, láz utalhat kilökődésre. Felismerésének alap módszere az endomyocardialis biopsia. A biopótót általában a jobb oldali v. jugularis internán, ritkábban a v. femoralison, illetve v. subclavián át vezetjük a kamrai septum jobb oldalához. A meglehetősen invazív biopsiás rejeckió felismerő módszer nem-invazív helyettesítése régóta kutatott terület. Igéretes eredmények várhatók a vértesztekből, de ma még az enzimemelkedés és a molekuláris genetikai azonosítás is kutatási fázisban van. Az echokardiográfia jó eséllyel kiszűri a súlyos rejeckiókat, ha szöveti Doppler és falmozgás-analizáló üzemmódokat választunk. Az első évben a betegek 80%-ának 2-3 kisebb-nagyobb rejeckió epizódja lezajlik.

Az immunsuppresszív kezelés fokozza a **gyulladás** hajlamot. Láz, izzadás, szédülés hívhatja fel figyelmünket gyulladásos szövődményekre.

A korai rejeckiók és gyulladásos szövődmények mellett a **koszorúér-betegségre való hajlam** is jelentősen nagyobb a transzplantált szíven, mint a nem transzplantálton. Ennek kivédésére rutin statinkezelést alkalmazunk.

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

### A szívtranszplantáció előnyei és kockázatai

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

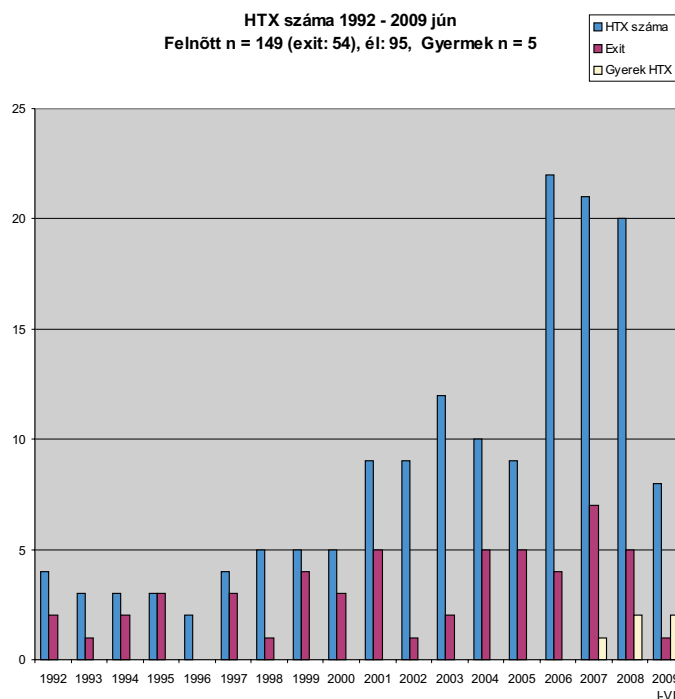
### Korszerű eredmények a szívtranszplantációban

Számos alternatív eljárást ismerünk, ami azt célozza, hogy a súlyos szívbeteg tovább életben maradjon, amíg megfelelő szervet számára fel nem ajánlanak. Ilyen a korszerű gyógyszeres kezelés (7), de ide tartozik a biventricularis pacemaker és az automata defibrillátor is. Sebészeti eljárás a megnagyobbodott szív hálójával való beburkolása, ami a dilatációt akadályozza, il-

letve fékezi. A legnagyobb beavatkozást a mechanikus keringéstámogató eszközök, kamrai pumpák beültetése jelenti, melyek folyamatos nagy- (és kis-) vérköri keringést biztosítanak, jelentősen megemelik a perctérfogatot és drámai klinikai javulást okoznak (8). Az eljárás szövődményekkel terhes, de ma már nem nélkülözhető a várólistán lévő súlyos betegek számára. A súlyos szívelégtelenség kezelése és a transzplantáció előtti kivizsgálás, gondozás az utóbbi évtizedben a kardiológián belül új szakmát hozott létre, a transzplantációs kardiológust (9).

Jelentős kutatások zajlanak a végstádiumú szívelégtelenségben alkalmazható genetikai módszerekkel. Arra ma még nincs túl biztató adat, hogy az évek során elpusztult szívizomzat helyett katéteres génterápiával új, működő szívizmot lehetne létrehozni, ahogy az talán friss szívinfartusban előbb-utóbb elérhetővé válik. Ellenben arra talán reálisabb az esély, hogy a beteg számára szövetkulturában „tenyésztett” szívizomzatot kb. 1 hónap alatt elő lehet állítani, ami talán használható lesz egy nem túl távoli jövőben.

Ma világszerte kb. 80 000 emberen végeztek szívtranszplantációt újszülöttől 70 éves korig. Az átlagos túlélési idő már 12 évre növekedett. Jó néhány beteg több mint 20 éve él új szívvel, sőt akadnak 30 éves túlélők is. A 20 év fölötti túlélésre a betegek 20%-a számíthat (10).



1. ábra

Az elvégzett hazai szívtranszplantációk és a halálozás alakulása évenkénti bontásban

## Hazai eredmények

2007-ben a hazai szívtranszplantáció elindításának 15 éves jubileumát ünnepeltük. 2009. június 30-ig 149 betegen 151 transzplantáció történt. A két retranszplantáció közül az egyik 7 év után diffúz coronaria-vasculopathia miatt volt szükséges, a másik akut graft elégtelenség miatt 2 napos korban. Kombinált transzplantáció is történt szív és vese egyidejű beültetésével, szekvenciális transzplantáció pedig szív, majd vese, illetve szív, majd csontvelő formájában. 95 beteg él, mai átlagos életkoruk 50,5 év, a transzplantációjuk idején átlagosan 46 évesek voltak. A gondozott betegek közül 17-nél szignifikáns koszorúér-betegséget állapítottunk meg, amit 14 esetben stentbeültetés is követett. Perifériás – főképp carotis – szűkület 9 betegnél igazolódott. Rosszindulatú betegség a mostani gondozottak közül 3 esetben alakult ki, veseelégtelenséget 20-nál találtunk. 2007-ben elindult a hazai gyermekszívtranszplantáció is (1. ábra), mára 5 sikeres transzplantáció történt, 1 gyermek hirtelen halállal meghalt.

## Betegkiválasztás szívtranszplantációhoz

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

6. táblázat	Transzplantációs kivizsgálás feltételei
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Szignifikáns, funkcionális korlátozottság max. terhelés mellett, NYHA III-IV.</li> <li>▶ Hagyományos sebészi és bal kamra volumenredukciós műtéttel nem kezelhető szívbetegség</li> <li>▶ Refrakter, életet veszélyeztető angina maximális kezelés és/vagy maximális sebészi próbálkozás mellett</li> <li>▶ 56 évnél fiatalabb életkor (56 és 65 év között egyéni elbírálás szükséges)</li> <li>▶ Együttműködő, orvosi kezelést elfogadó beteg, aki a komplex gyógyszeres előírásokat családi segítséggel végre tudja hajtani</li> <li>▶ Segítő családi hálózat a beteg lakásában vagy a közelében sz.sz. rendelkezésre áll</li> </ul>

### ▶ Indikációk és kontraindikációk

Ha a kivizsgálás feltételei adottak, a végstádiumú ischaemiás vagy nem ischaemiás eredetű szívelégtelenség, vagy egyéb ritka ok (intractabilis ritmuszavar) és a súlyos funkcionális korlátozottság fennáll, meg kell becsülni a beteg prognózisát. A súlyos állapot és rossz prognózis együttesen indokolják a transzplantációt. A

prognosztikai becsléshez optimális terápia eredmény elérése szükséges (11) (7. táblázat).

7. táblázat	A prognózis meghatározása
A prognózis meghatározás feltétele az optimális terápia. Optimális terápia a szívelégtelenség gyógyszereinek széleskörű és dózisu beállítását jelenti, valamint a nem farmakológiai kezelési lehetőségek (ICD, kamrai reszinkronizáció) indikálását és alkalmazását a megfelelő módszertani ajánlások szerint. Csak a megfelelően beállított betegek funkcionális vizsgálata nyújt valós prognosztikai képet.	
FUNKCIONÁLIS VIZSGÁLATOK	ROSSZ PROGNÓZIS
▶ NYHA stádium meghatározás	NYHA IV
▶ 6 perces járás teszt	300 m alatti járástávolság
▶ ergospirometria	10 ml/kg/min alatti maximális oxigénfogyasztás
HFSS PONTRENDSZER	7,2-nél alacsonyabb

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

8. táblázat	Szívtranszplantáció indikációi
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Ischaemiás szívbetegség</li> <li>▶ Nem ischaemiás eredetű cardiomyopathia</li> <li>▶ Billentyűbetegségek</li> <li>▶ Congenitalis szívbetegség</li> </ul>
	<p>miatti szívelégtelenség rossz prognózissal</p>
Ritkán:	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ intractabilis arrhythmia</li> <li>▶ incurabilis szívtumor</li> </ul>
Ha a szívelégtelenség akut, pl. akut szívinfarktusban, cardiogen shockban, befolyásolhatatlan anginák és életveszélyes ritmuszavarok mellett, az akut szakban indokolt lehet a szívtranszplantáció. Az akut szak elmúltával az indikáció megszűnik, illetve a krónikus kezelés beállítása utáni újabb kivizsgálással újra indikálható.	

9. táblázat

Végleges abszolút kontraindikációk
1. Súlyos irreverzibilis extracardiális szervkárosodás
2. Vascularis stroke súlyos maradványtünetekkel
3. Fixált kisvérköri hypertonia (vazodilatáció után is PVR >5 WU)
4. Súlyos fokú krónikus, gyógyszerrel és sebészileg nem korrigálható légzési elégtelenség, súlyos fokú obstruktív ventilációs zavar (FEV1/FVC <40%), súlyos intrapulmonalis AV shunt (FIO <sub>2</sub> = 100%, 30 perc után pO <sub>2</sub> <200 Hgmm)
5. Súlyos diabetikus szervkárosodás
6. Súlyos fokú perifériás érbetegség
7. HIV antitest pozitívítás
8. Tartós pszichés instabilitás: <ol style="list-style-type: none"> <li>aktív psychosis, amelyben pszichiátriai szakvélemény alapján megfelelő kooperáció kezelés mellett sem érhető el</li> <li>kooperáció hiányával járó karakteropátia, pszichiátriai szakvélemény alapján</li> </ol>
9. Súlyos cardialis cachexia
10. Rehabilitációt akadályozó neuromuscularis állapot
11. Életkor >56 év (e fölött beteg állapota alapján egyedi kivétel lehetséges)
12. Súlyos osteoporosis
13. Műtéttechnikai ok: korábbi szívűtét következményei, sternum-osteomyelitis
14. Valamelyik ideiglenes kontraindikáció tartóssá válása

10. táblázat

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

11. táblázat

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

A kivizsgálás menete

► **Teendő súlyos szívelégtelenségben lévő betegnél**

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

► **A recipienskivizsgálás összefoglalása**

I. *Klinikai, laboratóriumi vizsgálatok*

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

II. *Egyéb eszközös vizsgálatok*

- EKG
- Echokardiográfia, rossz echókép esetén izotóp-EF
- Koronarográfia (ha szükséges)
- Jobbszívfél-katéterezés – hemodinamika
- Mellkasröntgen (kétirányú) – méret, alak, szív- és tüdő struktúrája
- Ergospirometria
- Spirometria

- ▶ Carotis Doppler
- ▶ Ormelléküreg-felvétel
- ▶ Hasi ultrahangvizsgálat
- ▶ Perfúziós tüdőscintigráfia (tüdőembolia esetén)
- ▶ Viabilitásvizsgálatok: SPECT, PET, DSE
- ▶ Transzplantáció utáni kezelést befolyásoló vizsgálatok szűrése
  - ▶ Toxoplasma titer (IgG)
  - ▶ CMV IgG titer – átvészeltséget mutat
  - ▶ Rubeola titer
  - ▶ Herpes simplex (HSV) IgG titer – átvészeltséget mutat
  - ▶ Varicella zooster (VZV) titer (ha negatív, vakcina adása szóba jön)
  - ▶ Epstein–Bar-vírus (EBV) IgG titer – átvészeltséget mutat.

### III. Konzíliumok

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

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

- ▶ Transzplantációt befolyásoló vizsgálatok
  - ▶ Hepatitis B felületi antigén
  - ▶ Hepatitis C antigen, ha pozitív, PCR
  - ▶ HIV szűrés
  - ▶ RPR vagy VDRL
  - ▶ PPD (Mantoux) bőrpróba

### A transzplantáció helye a krónikus szívelégtelenségben

A szívtranszplantáció Magyarországon már 15 éve elérhető gyógyító eljárás. A transzplantációk száma még nem éri el a becsült hazai igényeket, de az utóbbi években öröndetesen szaporodott. A műtét eredményesség a nemzetközi adatokkal összevethető, azok átlagához közeli. Részletes kivizsgálás szükséges, hogy az indikációk és a kontraindikációk ismeretében a listára helyezésről jó döntés szülessen. Donorjelentés esetén a listán lévő betegek minél frissebb adatainak áttekintése biztosíthatja a célt, hogy minél kisebb legyen a lista- és a műtét halálozás. A műtét utáni immunosuppresszív kezelés a kilökődés veszélyét jelentősen mérsékli, de egyéb szövődményekhez, pl. krónikus veseelégtelenséghez, graft-vasculopathiához, daganatos betegségekhez vezethet. Összességében a jól szervezett transzplantációs program jelentős életminőség-növekedést és meghosszabbított életet kínál a programban részt vett betegeknek.

### Irodalom

1. Komoda T, Hetzer R, Lehmkühl HB. Influence of new Eurotransplant heart allocation policy on outcome of heart transplant candidates in Germany. *J Heart Lung Transplant* 2008 Oct; 27(10):1108-14.
2. Kardiológiai Útmutató – Kardiológiai Szakmai Kollégium ajánlása: Szívtranszplantáció-jelöltek kiválasztása, pre- és posztoperatív kezelése, Budapest, 2009.
3. Ortiz V, Martínez-Dolz L, et al. Clinical and hemodynamic profile of patients with advanced heart failure considered for heart transplantation. *Transplant Proc* 2007 Sep; 39(7):2341-3.
4. Wittwer T, Wahlers T. Marginal donor grafts in heart transplantation: lessons learned from 25 years of experience. *Transpl Int* 2007 Dec 6.
5. Doesch AO, Celik S, et al. Heart rate reduction after heart transplantation with beta-blocker versus the selective If channel antagonist ivabradine. *Transplantation*. 2007 Oct 27; 84(8):988-96.
6. Weng X, Zhong M, et al. Peptide-dependent inhibition of alloreactive T-cell response by soluble divalent HLA-A2/IgG molecule in vitro. *Transplantation*. 2007 Nov 27; 84(10):1298-306.
7. The tailored medical therapy in patients with advanced heart failure referred for cardiac transplantation. Campana C, Alessandrino G, Striuli L, Agnesina L, Dequarti MC, Ghio S, Scelsi L, Tavazzi L. *Transplant Proc*. 2008 Jul-Aug; 40(6):1999-2000.
8. Wilson SR, Mudge GH Jr, Stewart GC, Givertz MM. Evaluation for a ventricular assist device: selecting the appropriate candidate. *Circulation*. 2009 Apr 28; 119(16):2225-32.
9. Advanced heart failure and transplant cardiology: a subspecialty is born. Konstam MA, Jessup M, Francis GS, Mann DL, Greenberg B. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Mar 10; 53(10):834-6.
10. Lietz K, Miller LW. Improved survival of patients with end-stage heart failure listed for heart transplantation: analysis of organ procurement and transplantation network/U.S. United Network of Organ Sharing data, 1990 to 2005. *J Am Coll Cardiol* 2007 Sep 25; 50(13):1282-90.
11. Hsu RB. Heart transplantation in patients with end-stage heart failure and cardiac ascites. *Circ J* 2007 Nov; 71(11):1744-8.

## A szívtranszplantációs sebészet\*

*The surgical aspects of cardiac transplantation*

### Szabolcs Zoltán

Semmelweis Egyetem, Ér- és Szívsebészeti Klinika, Budapest

*Kulcsszavak:* szívsebészet, transzplantáció

*Key-words:* cardiac surgery, transplantation

A szívátültetés (HTX) a cornea és a vesetranszplantációt követően a negyedik leggyakrabban végzett szervátültetés. Igen kedvező rövid és hosszú távú eredményei miatt a HTX az akut és krónikus cardiomyopathiák végstádiumának elfogadottan leghatékonyabb terápiájává vált. A Nemzetközi Szív és Tüdő Transzplantációs Társaság (ISHLT) adatai szerint 1982 és 2006 között 78 255 szívátültetés történt a világban (1). A HTX aktivitás kívánt szintre emelésének egyetlen akadálya a krónikus donorhiány.

### Történeti áttekintés

A szívátültetés első igazi mérföldköve az volt, amikor 1967. december 3-án *Christiaan Barnard* a dél-afrikai Fokvárosban sikeresen ültette át egy közlekedési balesetben elhalt 27 éves nő szívét egy 53 éves férfi mellkasába. Betege 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 mérföldköveként értékelhető, amikor 1976-ban felfedezték a cyclosporin immunszuppressziós hatását, és azt 1983-tól bevezették a klinikai gyakorlatba. A Cyclosporin -A megjelenése új lendületet adott a szervtranszplantációnak és ezen belül a szívátültetésnek. Magyarországon 1992. január 3-án, Szabó Zoltán végezte el az első sikeres szívátültetést a Semmelweis Egyetem, Ér- és Szívsebészeti Klinikáján.

Amikor szívátültetésről beszélünk, azon nemcsak magát a beültetési aktust értjük. A HTX rövid és hosszú távú eredményessége szempontjából persze ennek is meghatározó szerepe van, de ugyanilyen jelentőséggel bír a donációs és szervkivételi 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 donormenedzsment; 3: a szervkivétel.

#### ► Donorkiválasztás

Donáció céljára csak olyan agyhalott alkalmas, akinél a szív felhasználásnak nincsenek abszolút, esetleg relatív ellenjavallatai (1. táblázat).

1. táblázat

#### A beteg kötelessége a várólistán

1. Anamnézisében szív- és tüdőbetegség
2. Kamrai ritmuszavarok
3. Echokardiográfiás eltérések: bal kamra hypo-,akynesis, jelentős hypertrophia, billentyűbetegségek
3. Súlyosabb mellkasi trauma, újraélesztés
4. Tumoros elváltozás (kivéve agytumor)
5. Szeptikus állapot
6. Hepatitis- C, Hepatitis-B sAG, HIV pozitívitas
7. Súlyos keringési elégtelenség, dopamin >10 µg/min

A szerv felhasználásának *relatív* ellenjavallatát a halott életkora képezheti. 45 évnél idősebb halottból csak igen erős szervigény esetén (terminális keringési állapot felé sodródó várólistás beteg) fogadunk el szívet.

#### ► Donormenedzsment

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 normális testhőmérséklet fenntartása és a másodlagos infekció elleni védelem.

#### ► Szervkivétel

A donor szív kivétele az esetek többségében multiorgan donáció keretében történik. A szervkivevő csapatoknak szoros együttműködésben kell ténykedniük. A szívsebész feladata akkor kezdődik, amikor az eltávolítandó hasi szervek (vesék, máj, hasnyálmirigy) kivételéhez szükséges sebészi preparációk és a szervperfúziókat lehetővé tevő kanülálások már megtörténtek. A szívsebész, a tüdőt eltávolító mellkas-

\* A publikáció létrejöttét a „Semmelweis Híd Projekt” TAMOP-4.2.2-08/01/KMR-2008-0004 támogatta.

sebéssel együtt, egymásnak asszisztálva végzi a szív kivételre történő előkészítését. A heparinizációt követően az aorta ascendens és mindkét vena cava lefogásával egy időben indítják el a hasi szervek, a tüdők protektív perfúzióját, valamint a szívet megállító, a myocardium védelmét szolgáló cardioplegiás oldatnak (2 liter Custodiol) a beadását. Az egyes szervek védelmére lokális jegelést is alkalmazunk. Miután a cardioplegiás oldat lefolyt, átvágjuk a két vena cavát, az aorta ascendens, az arteria pulmonalist. A bal pitvar dorsalis falának, a vena pulmonalisok beömlésével együtt történő visszahagyása mellett a szívet kiemeljük a mellkasból. Az eltávolított szívet egymásután három, hideg oldattal töltött, gondosan lezárt műanyag zacskóba helyezzük, majd ezekkel együtt, jégkásába ágyazva hűtődobozba zárjuk. Ebben történik a szerv szállítása. A donor szív hideg ischaemiás ideje 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 plakkoktól mentes, épnek tűnő koszorúerek.

### Szervallokáció

A HTX várólistán lévő betegek közül kiválasztjuk azt, akibe a donor szívet be kívánjuk ültetni. A recipienselekció több szempont figyelembe vételével történik. Vércsoport és testsúly ( $\pm 20\%$  eltérés) egyezőség esetén a cardialis állapot súlyossága dönt. Megközelítően azonos cardialis állapotú recipiensek esetén pedig a várólistán eltöltött idő hossza a mérvadó. Ezen főszempontok mellett azonban vannak további kritériumok, melyek befolyásolhatják a recipiens kiválasztást. Nőből származó szervet lehetőleg csak nőbe vagy csak kisebb testsúlyú férfiba ültetünk. Amennyiben a recipiens pulmonalis vascularis rezisztenciája magasabb, úgy eredményes műtetre akkor számíthatunk, ha a donor testsúlya jelentősen nagyobb, ha a donor fiatalabb és ha relatíve rövid hideg ischaemiás idő mellett kerülhet sor a beültetésre. Ellenkező esetben akut graftéltelenség kialakulására számíthatunk.

### Szervbeültetés sebésztechnikai vonatkozásai

A recipiens műtéti előkészítését, anesztéziáját, a műtét megkezdését, a mellkas megnyitását, a szükséges kanülálásokat, az extrakorporális 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 „batrialis” módszer. Újabban az úgynevezett „bivalvis” technikát részesítjük előnyben. Ez utóbbinál öt

varratsort kell elkészíteni: a bal pitvar, és a négy nagy ér vonatkozásában (cava inferior  $\rightarrow$  cava superior  $\rightarrow$  arteria pulmonalis  $\rightarrow$  aorta ascendens). A módszer előnye, hogy gyorsabb és ritkábban okoz jobb pitvari funkció zavart. Technikai nehézséget okozhat a recipiens és donor szív között nemritkán meglévő jelentős méretbeli diszkrepancia. Ilyenkor a pitvarok és az erek feszülésmentes egyesítésére magunk is számos plasztikai megoldást dolgoztunk ki. Alapvető sebészi követelmény, hogy a varratsoroknak jól és vérzésmentesen kell zárniuk. Gondos légtelenítés, aortafelengedés, 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 extrakorporális perfúzióról.

### Immunszuppresszió

A recipiens humán leukocytá antigén (HLA) státusának ellenőrzése a kivizsgálás során történik. A rövid ischaemiás idő (kb. 4 óra) miatt szívátültetés esetén prospektív HLA-meghatározást rutinszerűen nem végzünk.

Sikeres grafttúlélés csak aránylag kis hisztokompatibilitás eltérés esetén lehetséges. Így is nehéz megtalálni az egyensúlyt a szuppresszió elégsége és a fertőzés kialakulása között. A leggyakrabban alkalmazott immunszuppresszív gyógyszereket a 2. táblázat foglalja össze.

2. táblázat	
Transzplantációk immunszuppresszív terápiaja	
<b>BÁZIS (TARTÓS) IMMUNSZUPPRESSZIÓ</b>	
1.	IL-2 szintézis gátlók Cyclosporin-A Tacrolimus Rapamycin
2.	Lymphocytá proliferáció gátló Azathioprin Mycophenolate-mofetil
3.	Kortikoszteroidok
<b>IDŐSZAKOS IMMUNSZUPPRESSZIÓ</b>	
1.	Poliklonális immunglobulinok Antithymocytá globulin (ATG) Antilymphocytá globulin (ALG)
2.	Monoklonális immunglobulinok anti-CD3 IgG (okt-3)

### Szövődmények

A korai (30 napon belüli) posztoperatív időszakban fellépő szövődmények részben megfelelő medikációval gyógyíthatók. Terápiarezisztens esetben többnyire

a recipiensek elvesztéséhez vezetnek. A korai szövődmények közül leggyakoribb a donor szív működési zavara (akut graftelégtelenség – 40%), melynek számos oka lehet: túl hosszú hideg ischaemiás idő; méretbeli diszkrépancia; elégtelen myocardium protekció; a donor szív fel nem ismert betegsége, károsodása; a recipiens magas pulmonalis vascularis rezisztenciája (>4 Wood) stb. A szövődmények között, csökkenő gyakoriságban az infekció és a korai (akut) rejekeció következik (1). A 30 napon túli, de egy éven belüli szövődmények között a különböző eredetű (de nem CMV) fertőzések a leggyakoribbak, és ezeket követik csökkenő gyakoriságban a graft elégtelenségből, az akut rejekecióból, a coronariamegbetegedségből, a CMV-fertőzésből és a különböző rosszzindulatú elváltozásokból kialakuló szövődmények.

### Eredmények

Az ISHLT 1993 óta gyűjtött adatai szerint a szívtültetések eredményességét, elsősorban a korai (első éven belüli) eredményességet alapvetően befolyásolja az adott szívsebészeti 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 több beavatkozást, évente akár 100-at is végrehajt, ott már valamelyest romlanak az eredmények. 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 történő donáció szintén befolyással lehet a posztoperatív morbiditásra és mortalitásra (1).

Napjainkra az egyéves túlélés eléri a 90%-ot, míg a 3-5 éves túlélés 70, a 10-12 éves pedig 40%-os. A Semmelweis Egyetem Ér- és Szívsebészeti Klinikáján 1992-ben transzplantált első két betege 16 év elteltével is teljes egészségnak örvend.

### Ventricular Assist Device (VAD)

Jelenleg bal kamrai vagy biventricularis VAD implantációjára rutinszerűen olyan, transzplantációs várólistán lévő betegeknél kerül sor, akiknél keringés-összeomlás fenyegető jelei mutatkoznak vagy súlyos többszervi működészavar lép fel a keringési elégtelen-

ség szövődményeként (3). A HTX várólistára kerülő betegek 10–20%-ánál számolhatunk ilyen terminális állapot kialakulásával. A krónikus donorhiány miatt a várólistás betegek számára ez a veszély egyre fenyegetőbb. Sokak számára az egyetlen esélyt jelentheti, ha terminális állapotukban keringéstámogató eszköz beültetésére van lehetőségük. 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 extracorporalis elhelyezkedésűek, és támogatják az egyik (LVAD, RVAD) vagy mindkét kamra (BiVAD) működését. Az eszköz pneumatikusan vagy elektromosan működtetett pumpája pulzatis 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. a beteg optimális kezelése a beültetést követő időszakban.

**Kontraindikációk:** általánosságban elmondhatjuk, hogy VAD alkalmazásának ellenjavallatát képezik mindazon betegségek, melyek a szívtültetés elvégzésének is ellenjavallatát jelentik, de van néhány olyan ellenjavallat is, amelyik csak a VAD beültetéseknel jelenik meg:

- ▶ szérumkreatinin >440  $\mu\text{mol/l}$ ,
- ▶ szérumurea >17  $\text{mmol/l}$ ,
- ▶ totál 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 (4). Európában legerjedtebben alkalmazott VAD rendszerek: a Berlin Heart, a Thoratec és a Medos. Magyarországon először a Semmelweis Egyetem Ér- és Szívsebészeti Klinikáján ültettek be kétkamrás VAD rendszert (MEDOS Exacor) 2008. február 15-én (5).

### Irodalom

1. Annual report of heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27:937-983.
2. Yanto S Tjang, Geert JMD, van der Heiden et al. Survival analysis in heart transplantation: results from an analysis of 1270 cases in a single center. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33:856-861.
3. Dale G, Renlund MD. Building a bridge to heart transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351:9.
4. 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.
5. Szabolcs Z, Hartyánszky I, Gál J és mtsai. A Ventricle Assist Device (VAD) terápia első magyarországi alkalmazása – esetbemutató (közlés alatt)