

Krónikus szívelégtelenség csökkent bal kamra funkcióval (szisztolés szívelégtelenség)

Hőgye Márta dr. ■ Forster Tamás dr.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged

A krónikus szívelégtelenség hazánkban is népegészségügyi probléma. Magas halálozással járó, rossz prognózisú kór-kép, amelynek incidenciája folyamatosan növekszik. A szisztolés szívelégtelenség prognózisát többféle gyógyszerrel és eszközös kezeléssel lehet javítani a jelenleg érvényben lévő (európai, amerikai) szakmai irányelvek megjelenése óta. Súlyos szisztolés diszfunkció esetén angiotenzinkonvertálóenzim-gátlók vagy angiotenzinreceptor-blokkolók, béta-receptor-blokkolók, illetve aldosteronantagonista kezelés bizonyítottan csökkenti a szívelégtelenség miatti halálozást és a hospitalizációt. Bizonyos kritériumok fennállása esetén eszközös terápia (intracardialis defibrillátor, reszinkronizáció), illetve a bal kamrát támogató eszközös eljárások (intraaorticus ballonpumpa, ventricular assist device, műszív), végül terminális szívelégtelenség stádiumában szívtranszplantáció is szóba jöhetnek. Jelen tanulmányban a szerzők a krónikus szisztolés szívelégtelenségben alkalmazható gyógyszeres és eszközös terápiás lehetőségeket tekintik át, kiemelve a terápia legújabb (Európai Kardiológiai Társaság, 2012) ajánlásait és lehetőségeit. Orv. Hetil., 2012, 153, 2021–2029.

Kulcsszavak: krónikus szisztolés szívelégtelenség, a diagnózis elemei, terápiás lehetőségek (gyógyszeres és eszközös), szakmai útmutatók ajánlásai, Európai Kardiológiai Társaság

Chronic heart failure with impaired left ventricular function (systolic heart failure)

Chronic heart failure is a common public health problem. The disease has a poor prognosis with high mortality rate and the incidence increases continuously. Prognosis of chronic systolic heart failure can be improved by several different medications as well as by special cardiac interventions based on the newly-published European and American guidelines. In case of severe systolic dysfunction, hospitalization and mortality can be reduced using angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blocking drugs, beta-receptor blocking agents and aldosterone antagonists, as evidenced in multicentric studies. In selected cases different cardiac interventions, such as intracardial defibrillator and/or cardiac desynchronization device implantation can be used for supporting the failing left ventricle. In terminal stage, special devices (ventricular assist device, intra-aortic balloon pump, artificial heart) and, finally, heart transplantation can be applied. In this paper, the authors highlight therapeutic options of chronic systolic heart failure referring to recommendations of the latest, 2012 guideline from the European Society of Cardiology. Orv. Hetil., 2012, 153, 2021–2029.

Keywords: chronic systolic heart failure, diagnosis, therapeutic options, guideline, European Society of Cardiology

(Beérkezett: 2012. október 12.; elfogadva: 2012. november 4.)

A szerkesztőség felkérésére készült közlemény.

Rövidítések

6MWT = hatperces sétateszt; ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; ACE-gátló = angiotenzin-konvertálóenzim-gátló; ARB = angiotenzinreceptor-blokkoló; AT₁-receptor = 1-es angiotenzinreceptor; BNP = brain natriuretic peptide; CHF = krónikus szívelégtelenség; CRP = C-reaktív fehérje; CRT = cardiac resynchronization therapy; EF = ejekciós frakció; ESC = European Society of Cardiology; IABP = intraaortikus ballonpumpa; ICD = intracardialis defibrillátor; N-terminal-pro-BNP = brain natriuretic peptide prekursor N-terminális szakasza; RF = reuma-faktor; VAD = ventricular assist device

A krónikus szívelégtelenség (chronic heart failure – CHF), akárcsak a nyugat-európai államokban és Amerikában, hazánkban is népegészségügyi probléma. A felnőtt lakosság körülbelül 3%-át érinti, míg a 65 év felettiek legalább 6%-át, 80 évesek közül akár minden ötödik embert [1]. Prevalenciája folyamatos növekedést mutat. Az Amerikai Egyesült Államokban végzett becslések szerint 2050-re 40–50%-kal növekedhet a szívelégtelenségben szenvedők száma, különösen a 65 év feletti lakosság körében. A betegség rossz prognózisú és magas halálozással jár; korábbi felmérések szerint a diagnózistól számítva a szívelégtelenségben szenvedő betegek 50%-a öt éven belül meghal, a közepesen súlyos daganatos betegségekhez hasonlóan [1]. A kórházi kezelés költségei jelentős összeget emésztene fel. Az Amerikai Egyesült Államokban például az egészségügyi kiadások több mint 5%-át a szívelégtelenség kezelésére fordítják.

Definíció

A szívelégtelenség olyan komplex klinikai szindróma, amelyet bármely strukturális vagy funkcionális cardialis rendellenesség okozhat, amely károsítja a kamra szisztolés és/vagy diasztolés funkcióját [2].

Etiológia

Számos kórkép vezethet szívelégtelenséghez [1, 3, 4]. Az utóbbi években az ischaemiás szívbetegség (gyakran szívinfarktust követően) és a hypertoniáé a vezető szerep, amelyek mintegy kétharmad részben okként szerepelnek. Kapcsolódó probléma a felnőttek mintegy negyedét érintő alvási apnoe, de elhízottak körében akár 50% feletti prevalenciával is számolhatunk. Az idiopathiás dilatatív cardiomyopathia (10%) mellett a toxikus ártalmak (alkohol, adriamycin, ciklofoszfamid, kokain) okozta szívinfarktust, peripartum cardiomyopathia, vírusos myocarditisek, HIV-cardiomyopathia, autoimmun betegségek, pajzsmirigybetegek, szerzett billentyűbetegségek (10%), congenitalis vitiumok és tachycardiával járó ritmuszavarok, tachyarrhythmia oki szerepe emelhető ki [1].

A szívelégtelenség kialakulását több *kockázati tényező* is elősegítheti [3]. A balkamra-hypertrophia mintegy 15-szörös incidencianövekedést eredményezhet. A diabetes mellitus négyszeres kockázattal növeli.

A szisztolés szívelégtelenségben szenvedő betegek körülbelül 70%-ában kiváltó tényezőként koszorúér-betegség, myocardialis infarctus, billentyűbetegség, cardiomyopathiák szerepelnek.

Diagnosztikus kritériumok

A diagnózishoz a klinikai tünetek mellett a cardialis diszfunkció nyugalomban történő objektív igazolása szükséges [2]. Klinikai megjelenés alapján *akut* és *krónikus* szívelégtelenséget különböztetünk meg. Az akut szívelégtelenség az esetek 80%-ában krónikus szívelégtelenség dekompenzációját jelenti, míg 20%-ban új keletű a szívelégtelenség.

A cardialis diszfunkció típusa szerint *szisztolés* és *diasztolés* szívelégtelenséget különböztetünk el. Szisztolés szívelégtelenségre a csökkent (<40–45%) bal kamrai ejekciós frakció (EF) a jellemző, de a szisztolés diszfunkció többnyire diasztolés diszfunkcióval is jár.

Jelen munkánkban elsősorban a krónikus szisztolés szívelégtelenséggel foglalkozunk. A kórkép diagnosztikájának és terápiájának irányelveit az elmúlt években az Európai Kardiológiai Társaság [2] és az amerikai kardiológusok két nagy szervezete (American College of Cardiology és az American Heart Association, ACC/AHA) is meghatározta [5, 6]. A hazai ajánlás elsősorban az európai ajánlást követi, de tükröződnek benne a hazai lehetőségek, specialitások is [1]. Először 2001-ben jelent meg európai és amerikai guideline a CHF diagnózisával és kezelésével kapcsolatban, amelyeket 2005-ben, 2008-ban, 2009-ben, majd legutóbb 2012-ben is megújítottak [2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. A legújabb ESC-irányelv 2012 májusában készült el, amelynek új megállapításait is áttekintjük [12].

A diagnózis folyamata

A szisztolés szívelégtelenség jellemzői a cardiomegalia, pulmonalis pangás, szívüreges nyomás- és térfogatváltozása, a pulmonalis vascularis rezisztencia emelkedése, a bal kamra teljesítményének csökkenése (bal kamrai EF <40%).

Típusos panaszok a nyugalomban vagy terhelésre jelentkező nehézlégzés, fáradékonyság, palpítatio, nycturia, boka-duzzanat), amelyek ráirányíthatják a figyelmet a szívelégtelenség lehetőségére. A panaszok mellett azonban a cardialis diszfunkció igazolása is szükséges.

A *fizikális jelek* objektívizálhatják a panaszokat. *Inspekcióval* sápadtság vagy cyanosis, illetve telt nyaki vénák láthatók. *Tapintással* ki- és lehelyezett szívcsúcslökést, megváltozott pulzusminőséget, hepatomegáliát és oedemát találhatunk. A *kopogtatás* pleuralis folyadékra, ascitesre utalhat. *Auscultációval* galoppitmust, szívzö-

rejt, pulmonalis pangást észlelhetünk. Mindezek hiánya azonban nem zárja ki a szívelégtelenséget.

A *laboratóriumi vizsgálatok* közül a rutinvizsgálatok mellett hasznos információt jelenthet a C-reaktív fehérje (CRP), húgysav, vas, HIV-szerológia, reumafaktor (RF), továbbá a pajzsmirigyfunkció és a vizeletalbumin-ürítés meghatározása is. Ma még nem tekinthető rutineljárásnak a natriureticus peptidek, mint a brain natriureticus peptid (BNP) és hormonálisan inaktív formájának (N-terminal-pro-BNP) meghatározása. A natriureticus peptidek hasznos segítséget nyújthatnak a nehézlégzés elkülönítő diagnosztikájában (cardialis vs. pulmonalis eredet) [2].

Az *eszközös vizsgálatok* közül az EKG és a *mellkasröntgen* könnyen elérhető módszerek. Szívelégtelenségben ritka a normális EKG; lezajlott myocardialis infarctus jeleit, balkamra-hypertrophiát, bal-Tawara-szár-blokkot, ritmuszavart találhatunk. A röntgenvizsgálattal észlelt normális szív nagyság nem zárja ki a szívelégtelenséget. A *Holter-EKG* ritmuszavarok észlelésében, valamint a tünetmentes esetek feltérzésében bír jelentőséggel. A terheléses EKG a szívelégtelenség súlyosságának és prognózisának megítélésében kaphat szerepet. A „hatperces sétateszt” (6MWT) rutinszerű módszer, jól alkalmazható a szívelégtelenségben szenvedő betegek funkcionális stádiumainak követésére.

A noninvaszív vizsgálómódszerek között az *echokardiográfia* a legfontosabb. Irányadó lehet az etiológia és a funkcionális állapot megítélésében, továbbá a követésben. A szívelégtelenség típusáról is (szisztolés vagy diasztolés) objektíven tájékoztat. Meghatározhatjuk a bal kamrai ejekciós frakciót, továbbá bizonyos hemodinamikai paramétereket (billentyűgradiens, pulmonalis hypertonia stb.).

A *szívizom-szcintigráfia* a myocardiumperfúzió, az ischaemia kimutatásában, a szívizom-életképesség megítélésében hasznos módszer.

A *cardiovascularis MRI* a szívizom strukturális elváltozásainak (például arrhythmogen jobb kamrai dysplasia, hypertrophiás cardiomyopathia, myocarditis), továbbá a pericardium betegségeinek kimutatásában, a szívizom életképességének meghatározásában, míg a *coronaria-CT* a koszorúér-betegség kizárásában nyújthat segítséget. Ischaemiás eredet gyanúja, angina pectoris esetén indokolt az *invazív koronarográfia* elvégzése, mivel ennek terápiás konzekvenciája is lehet. Szívelégtelenségben javasolt az invazív koronarográfia akkor is, ha az ischaemiás szívbetegség mellett több kockázati tényező is jelen van, illetve, ha a szívelégtelenség eredete nem tisztázott.

Stádiumbeosztás

A jól ismert NYHA-funkcionális stádiumbeosztás (európai) mellett az ACC/AHA stádiumbeosztás (amerikai) is ma már egyaránt szerepel a szakmai ajánlásokban, amelyekben hangsúlyozottan kifejezésre jutnak a kór-

kép keletkezésére vonatkozó predisponáló tényezők és a betegség progressziójának folyamata (cardiovascularis kontinuum). Jól meghatározható a beteg helye a folyamatban, a szükséges kezelési és prevenciós stratégiával.

A stádium: Nagy kockázatú betegek, strukturális szívbetegség nélkül (például hypertonia, diabetes mellitus).

B stádium: Szívelégtelenség szempontjából még panaszmentes egyének, de balkamra-diszfunkció és/vagy strukturális szívbetegség jelei már kimutathatók (például hypertonia balkamra-hypertrophiával, ischaemiás szívbetegség, posztinfarktusos betegek).

C stádium: Strukturális szívbetegség és balkamra-diszfunkció aktuálisan fennálló panaszokkal.

D stádium: Végstádiumú, refrakter szívelégtelenség, amikor a beteg már nyugalomban is panaszos és speciális intenzív kezelést igényel.

Az ACC/AHA stádiumbeosztás azonban nem teszi nélkülözhetővé a már jól ismert, évek óta használt NYHA (I–IV) funkcionális beosztást, amely a panaszok és tünetek létrejöttéhez vezető fizikai aktivitási szintek közötti összefüggésen alapul. A szubjektivitástól kevésbé mentes, amelyet a beteg életstílusa is döntően befolyásol.

NYHA I. osztály: A fizikai aktivitás nem korlátozott.

NYHA II. osztály: A fizikai aktivitás enyhén korlátozott, nyugalomban panaszmentesség. A szokásosnál nagyobb fizikai aktivitás fáradtságot, nehézlégzést vagy palpitiót okoz.

NYHA III. osztály: A fizikai aktivitás kifejezetten korlátozott. Bár a beteg nyugalomban panaszmentes, de a szokásosnál kisebb fizikai aktivitás már tüneteket okoz.

NYHA IV. osztály: Bármilyen fizikai aktivitás kivitelezhetetlen panasz jelentkezése nélkül. Nyugalomban is vannak szívelégtelenségre jellemző panaszok.

Krónikus szisztolés szívelégtelenség terápiaja

A kezelés célja

A szívelégtelenséghez vezető megbetegedések megelőzése.

Strukturális károsodás vagy igazolt balkamra-diszfunkció esetén a további progresszió megakadályozása.

- Az életminőség jobbítása, tünetek kezelése.
- Az életkilátások javítása (túlélés javítása).

Terápiás elvek az ACC/AHA stádiumbeosztás alapján

Az A és B stádium gyakorlatilag a szívelégtelenség preklinikai stádiumának felel meg. Az *A stádiumban* a nagy kockázatú betegek megfelelő kezelése, azaz a kockázati tényezők felderítése szűréssel és azok eliminálása, a primer prevenció a cél. Ennek értelmében a magas vérnyomás optimális csökkentése, a célvérnyomásra való törekvés a feladat. Megfelelő kezeléssel redukál-

ható, késleltethető a strukturális elváltozások kialakulása, és 50%-kal is csökkenthető a szívelégtelenség kockázata [1].

A *B stádiumban* a strukturális szívbetegség és/vagy a balkamra-funkció károsodásának korai kimutatására és az ajánlásokban leírtak szerinti kezelésére kell törekedni. A balkamra-diszfunkció megelőzését szolgálja a szekunder prevenció alkalmazása is (angiotenzinkonvertálóenzim-gátlók, béta-blokkolók, statinok és a thrombocytaaggregáció-gátlók) [13, 14, 15, 16, 17].

A *C stádium* foglalja magába a tünetekkel járó szívelégtelenséget. A szívelégtelenség patomechanizmusában a kóros neurohormonális aktiváció játszik kulcsszerepet. Az angiotenzinkonvertálóenzim-gátlók (ACE-gátlók), angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB) és béta-blokkolók, aldosteronantagonisták tehát a kezelés sarkkővet jelentik [1, 4, 18, 19]. Ezek mellett tüneti szerek (diuretikumok, digitális) is alkalmazhatók.

D stádiumú (végstádiumú, refrakter) szívelégtelenségben kórházi kezelés szükséges. Parenterális terápia (intravénás diuretikum, pozitív inotrop szerek és/vagy értágítók) adása válik szükségessé.

Szelektált betegeken esetleges kamraműködést segítő eszközök (ventricular assist device – VAD; intraaorticus ballonpumpa – IABP), műszív, illetve szívtranszplantáció jelenthet végső megoldást, amelyekre már két évtizede hazánkban is lehetőség van.

A gyógyszeres kezelés gyakorlata

A kezelés részben evidenciákon alapul (például ACE-gátlók, ARB, béta-receptor-blokkolók, aldosteronreceptor-antagonisták, direkt vasodilatátorok), részben nagy tanulmányok nélküli tapasztalatokon (például diuretikumok, digitális, antithromboticus kezelés).

A kezelés célja a túlélés javítása neurohumorális szerekkel (ACE-gátló, ARB, béta-blokkoló, aldosteronantagonisták), illetve a tünetek javítása (digitális, diuretikumok).

A túlzott, kóros neurohumorális aktivitás csökkentésére ható szerek

ACE-gátlók

Az 1990-es évek elejétől kezdve az ACE-gátlók forradalmasították a szívelégtelenség kezelését, jelentősen javítva a túlélést. Az ACE-gátlók az angiotenzin-II-képződés gátlásával hatnak. Mindemellett a bradikinin-lebontás mérséklésével a prosztaglandinszintet növelik. Az ACE-gátló-tanulmányok szerint (CONSENSUS, SOLVD, ATLAS, SAVE, AIRE, TRACE) 25–30%-os mortalitáscsökkentés mellett mérséklik a betegség progresszióját, redukálják a panaszokat, a tüneteket és a hospitalizáció szükségességét is [20, 21, 22]. Szisztolés diszfunkció (EF <40%) esetén mindegyik NYHA-osztályban (I–IV.) javasolt az adásuk, adagjukat feltittrálva

a legnagyobb, tolerálható dózissal (ajánlás/evidencia: I/A). A korábbi angiooedema, ACE-gátló-túlérzékenység, kétoldali arteria renalis stenosis, graviditas és súlyos vagy ismeretlen okú szívelégtelenség *ellenjavallatot* képez. A járóbeteg-ellátásban a 100 Hgmm alatti vérnyomás, 150 µmol/l feletti szérumkreatinin- és 5,5 mmol/l feletti szérumkálium-érték *relatív kontraindikációt* képez.

A kezelést alacsony dózissal kell kezdeni, és fokozatosan kell emelni az adagot; a dózisemelés a beteg reakciójától függ. Cél a legnagyobb tolerálható dózis elérése, a megadott dózisoknak megfelelően.

A kezelés során *mellékhatásokkal* is számolnunk kell. Hypotensio esetén a 90 Hgmm körüli szisztolés vérnyomásérték, ha aszimptomatikus, még elfogadható lehet. A veseműködés romlása a dózis csökkentését indokolja, 300 µmol/l szérumkreatinin-érték pedig a szer felfüggesztésével jár. A szérumkáliumszint gyakori ellenőrzése is szükséges a terápia kezdetén és dózisemelés-kor [23]. Dóziscsökkentés, esetleg a készítmény elhagyása szükséges 5,5 mmol/l feletti értéknél. Köhögés miatti ACE-gátló-intolerancia az esetek 5–30%-ában fordul elő, de a köhögésnek egyéb okai is lehetnek (például pulmonalis pangás, légúti betegség). Az angiooedema ritka, de életveszéllyel járhat. Mindkét esetben célszerűtlen másik ACE-gátlóra váltani, ARB adása jön szóba [2].

Angiotenzinreceptor-blokkolók

Az enzimen (ACE-n) kívül egyéb úton is képződhet angiotenzin-II, amely ACE-gátló hatásban növekedhet, és magas angiotenzin-II-szint jöhet létre. Az ARB-k az angiotenzin-II-hatást az 1-es angiotenzinreceptorok (AT₁-receptorok) szintjén képesek gátolni, függetlenül a képződés útjától, míg az AT₂-receptorok stimulációjával járó egyéb kedvező hatás megmarad és érvényesül. ACE-gátló-intolerancia esetén ARB-k alkalmazandók (ajánlás/evidencia: I/B).

A kezelés során a vese-funkció és szérumelektrolit-szintek rendszeres ellenőrzése szükséges. A szívelégtelenségben ajánlott ARB-k: candesartan (CHARM) [24, 25] (kezdő dózisa 4–8 mg, céldózisa 32 mg) és a valsartan (Val-HeFT) [26] (kezdő dózisa 2×40 mg, céldózisa 2×160 mg). Kedvező hatásúak a losartan és a telmisartan is [15, 27]. A legújabb ajánlás szerint azonban jelentőségük nem növekszik [12].

Béta-receptor-blokkolók

A béta-receptor-blokkolók a sympathoadrenalis rendszer kóros aktivációjának gátlásával fejtik ki hatásukat. A szívfrekvenciát csökkentik, amely során csökken a myocardium oxigénigénye, nő a diasztolés idő, javul a coronariaperfúzió. Antiarrhythmias, antifibrilláns hatást is kifejtenek. Ha nincs kontraindikáció és intolerancia, 40% alatti ejekciós frakció esetén minden, szívelégtelenségben szenvedő betegnek béta-blokkolót kell szedni. Adagjuk a tolerálható, legmagasabb úgynevezett cél-

dózis eléréséig fokozatosan feltitrálendő. A béta-blokád hatására javul a kamraműködés és a betegek közérzete, csökken a romló szívelégtelenség miatti kórházi felvételek száma, és javul a túlélési esély (ajánlás/evidencia: I/A) [1].

Szívelégtelenségben több randomizált, kontrollált tanulmányt végeztek béta-blokkolókkal. A mérföldkő vizsgálatokban (CIBIS II, COPERNICUS és MERIT-HF) [28, 29, 30] összesen közel 9000, enyhétől a súlyos fokú szívelégtelenségben szenvedő beteget randomizáltak a béta-blokkolók (bisoprolol, carvedilol, metoprolol-szukcinát CR) és a placebo hatásának összehasonlítása céljából. Mindhárom vizsgálat kimutatta, hogy a béta-blokkoló kezelés csökkentette a mortalitást (35%-kal) és a krónikus szívelégtelenség miatti hospitalizációt a kezelés megkezdését követő egy éven belül. Ezeket az eredményeket nebivolollal egy másik tanulmány (SENIORS) is alátámasztotta idős betegekben [31]. A különböző szerek közül választást a társbetegségek és fellépő mellékhatások szabhatják meg. Kardioszelektivitásban a bisoprolol és a nebivolol a vezető szerep, míg a carvedilol és nebivolol rendelkezik vasodilatator aktivitással is. A béta-blokkoló kezelés csak intolerancia vagy ellenjavallat esetén hagyható el. A jelenlegi irányelvek szerint a kezelést stabil állapotú betegen, kis dózissal kezdjük, amely fokozatosan emelhető (általában kéthetente duplázható). Törekedjünk a céldózis elérésére és a szívfrekvencia – tolerálható – csökkentésére.

Szívelégtelenségben az optimális dózisban alkalmazott kombinált neurohormonális blokádnak (ACE-gátló vagy ARB és béta-blokkoló) nyújtja a legkedvezőbb hatást. A cél tehát, hogy mindkét gyógyszerrel mielőbb együtt szedje a beteg.

Aldoszteronantagonisták

Súlyos (NYHA III–IV.) szívelégtelenségben (EF $\leq 35\%$) a standard kezelés (ACE-gátló, béta-receptor-blokkoló) mellett az aldoszteronantagonista spironolacton adása javasolt, amelynek kedvező a neurohumorális hatása és egyben kálium-visszatartó diuretikum is (RALES tanulmány) [32]. A kezelt csoportban a mortalitás 30%-kal csökkent. A napi 12,5 mg kezdő dózist fokozatosan emeljük 25 mg-ig, a szérumkálium- és -kreatininszint ellenőrzése mellett. A szelektív aldoszteronreceptor-antagonista eplerenon szívinfarktusban ajánlott, ha az szívelégtelenséggel vagy diabetes mellitussal társul; kezdő dózisa 25 mg, céldózisa 50 mg (EPHESUS tanulmány) [33]. Az eplerenon kevésbé kötődik progeszteron/androgén receptorhoz, így nem okoz gynecomastiát és impotenciát, szemben a spironolactonnal. Az EMPHASIS-HF tanulmányban enyhébb NYHA-stádiumokban (II) is előnyös hatása volt az eplerenonnak [34].

Direkt vasodilatátorok

Hydralazin/dihydralazin+isosorbid-dinitrát

Szívelégtelenségben akkor javasolt direkt vasodilatátorok adása, ha az ACE-gátló/ARB ellenjavallt, vagy e sze-

rekkel szemben intolerancia (hypotonia, vesefunkcióromlás) áll fenn (ajánlás/evidencia: IIa/B). NYHA III–IV. funkcionális osztálynak megfelelő panaszok esetén az ACE-gátló/ARB, béta-blokkoló, diuretikum és digitáliszerápia kiegészítéseként is szóba jöhetnek (ajánlás/evidencia: IIa/B) [1]. Csökkentik a bal pitvari töltőnyomást, így hemodinamikailag kedvezőek szívelégtelenségben. Kedvező hatásukra a V-HeFT és az A-HeFT tanulmányok szolgáltattak bizonyítékokkal [35, 36].

Szisztolés szívelégtelenségben alkalmazható tüneti szerek

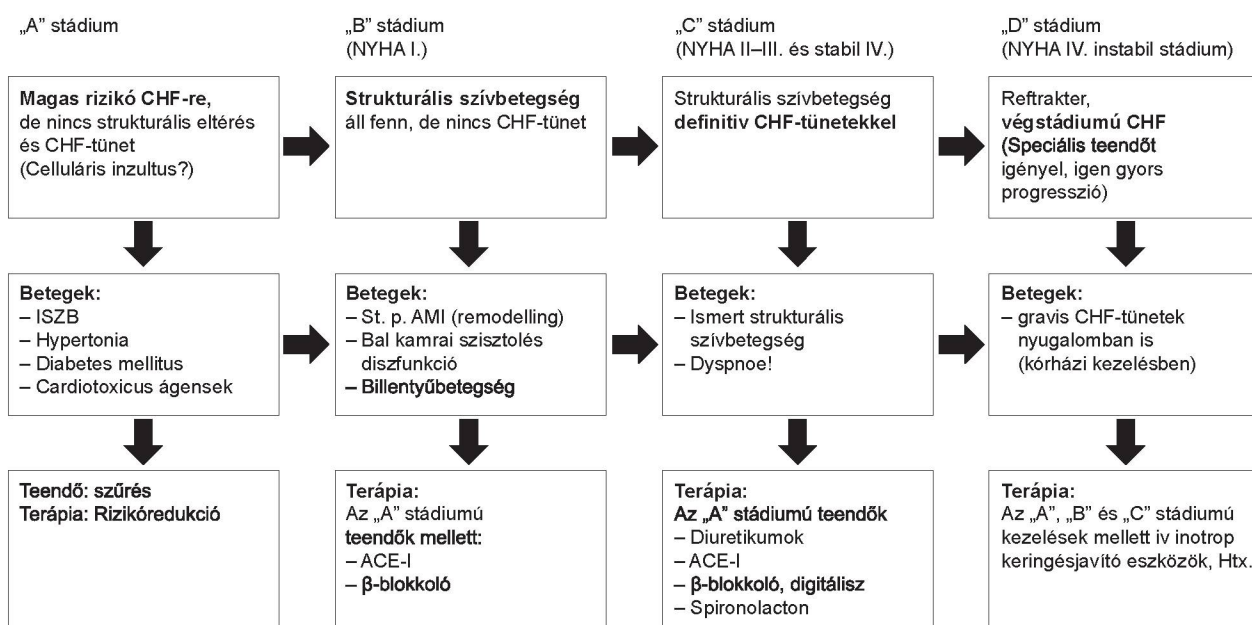
Diuretikumok

A folyadékretenció megszüntetésére diuretikumokat alkalmazunk. Súlyos szívelégtelenségben célszerű parenterálisan, bolus injekcióban vagy akár infúziós pumpával folyamatosan, orálisan kombinálva többféle diuretikumot adni. Kacsdiuretikumok, thiazid típusú vagy káliumspóroló vízajtók együttesen vagy külön-külön intermitálva, vagy naponta a tapasztalat szerint alkalmazhatók. Forszírozott diuretikus terápia esetén azonban a vízajtók mellékhatásával, vesefunkció-beszűküléssel, elektrolitdepleció lehetőségével egyaránt számolni kell, amelyek miatt gyakori laboratóriumi kontroll és az elektrolitek megfelelő pótlása szükséges. Terápiarefrakter oedémák esetén azok kiürítésére ultrafiltráció is szóba jöhet.

Digitálisz

A digitálisz a szívelégtelenség kezelésében több mint 200 éves múltra tekint vissza. A szívelégtelenség kezelésében tüneti szerként tartják számon, mivel a túlélést az eddigi tanulmányok alapján (DIG vizsgálat) nem javította, csak az életminőséget és a hospitalizációt befolyásolta [37]. Az utólagos elemzésekből (post-DIG-analízis) azonban az derült ki, hogy a 0,9 ng/ml alatti szérumszintek esetén a mortalitás jelentősen csökken [38]. Az 1,0 ng/ml feletti szérumszintnél azonban az arrhythmogen hatás fokozódik, növelve a mortalitást. Optimális érték a 0,5–0,9 ng/ml. Döntően a vesefunkció határozza meg a vesén át kiválasztódó digoxin vér-szintjét. Napi adagja nem több mint 0,25 mg (egy tabletta) vagy inkább 0,125 mg (fél tabletta). Telítődózis és hétvégi szünet sem szükséges. A szérumelektrolitok, vesefunkció ismerete célszerű a kezeléshez. Kifejezetten ajánlott magas kamrafrekvenciával járó pitvarfibrillációval társuló szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében a béta-blokkoló kiegészítéseként, vagy abban az esetben, ha béta-blokkoló nem adható.

Hypokalaemia, WPW-szindróma, komplex kamrai arhythmiaik esetén nem javasolt a digitálisz. Jelentős vesefunkció-károsodáskor a májban metabolizálódó digitoxin adása jön szóba.



1. ábra Az európai (ESC 2008) és amerikai (ACC/AHA 2001, revízió: 2005 és 2009) szívelégtelenség-ajánlások által megadott diagnosztikus és terápiás teendők összefoglalása

Szívelégtelenségben szenvedő betegekben a diagnosztikus és terápiás teendőkkel kapcsolatos európai és amerikai ajánlások összefoglalását az 1. ábra mutatja be.

Új gyógyszeres lehetőségek

A krónikus szisztolés szívelégtelenség gyógyszeres kezelési lehetőségei között új mérföldkövet jelenthet a SHIFT vizsgálat [39], amelyben az alap gyógyszeres kezeléshez *ivabradint* adtak a szívfrekvencia csökkentésére. A SHIFT vizsgálat kedvező eredményei alapján, az ivabradin (*I_f-csatorna-blokkoló*) szignifikánsan (18%) csökkenti a morbiditást és mortalitást a béta-blokkoló kezelés ellenére is magas szívfrekvenciájú betegek esetén. Ismert tény, hogy 70/perc szívfrekvencia felett a pulzusszám cardiovascularis kockázati tényező. A 2012-es új ESC-ajánlás kiemelkedően fontos szerepet tulajdonít a frekvenciacsökkentésnek, amelyet terápiás célként jelöl meg (célfrekvencia: 50–60/min). Ennek elérésére az additív ivabradinkezelést javasolja, amely új hatóanyagként került be a megújult, 2012-es szívelégtelenség-irányelv terápiás javaslatok közé [12].

Minden olyan szívelégtelenségben szenvedő betegnél, akinek a nyugalmi szívfrekvenciája ≥ 70 /min, EF $\leq 35\%$ és céldózisú neurohormonális gátlóterápia (ACE-gátló, béta-blokkoló, aldosteronreceptor-antagonista) ellenére szívelégtelenség tüneteivel rendelkezik, ivabradin adása javasolt. Az ivabradinkezelés visszafordíthatja a cardialis remodeling folyamatát és a túlélés javításán kívül az életminőség javítását is eredményezi. Pitvarfibrilláció, illetve pacemakerterápia mellett ivabradin adása nem javasolt.

A diuretikumok terápiás alternatívájaként, kiegészítésként *vazopresszinantagonisták* (*tolvaptan*, *conivaptan*), *natriureticuspeptid-analógok* (*nesiritid*) kerülhetnek a

terápiás palettára [18]. A direkt reningátló *aliskiren* szívelégtelenségben történő alkalmazása még további nagy vizsgálatok függvénye.

A szívelégtelenség szövődményeinek megelőzése

Thromboemboliás komplikációk, stroke-prevenció

Stabil szívelégtelenségben a thromboemboliák előfordulása 1–3%, míg a vérzéseké 1–2,7%, nemritkán fatális kimenettel. A rutinszerű antikoaguláns terápia haszna nem bizonyított, viszont pitvarfibrilláció, bal kamrai thrombus, fülcséthrombus esetén, továbbá, ha a kórelőzményben thromboemboliás esemény szerepel vagy echokardiográfiával spontán echokontrastrót mutatnak ki, indokolt az antikoaguláns adása (Syncumar vagy Warfarin) [1, 40].

Ritmuszavarok antiarrhythmias kezelése

A szívelégtelenségben szóba jövő antiarrhythmias gyógyszerek között első helyen a béta-blokkolók állnak, ugyanis bizonyított, hogy nemcsak a mortalitást, hanem a hirtelen halál kockázatát is csökkentik. A hazánkban forgalomban levő egyéb antiarrhythmias szerek közül csupán az amiodaron nem rendelkezik negatív inotrop hatással, szervtoxikus hatásai azonban (pajzsmirigy, máj, tüdő, ideg) jelentősek lehetnek.

A *pitvarfibrilláció* szívelégtelenségben szenvedő betegek 20–30%-ában fordul elő és a betegség súlyosságát jelezheti [41]. A tachyarrhythmia viszont súlyos-

bíja a szívelégtelenséget. Az ismeretlen eredetű stroke hátterében gyakran áll tünetmentes ritmuszavar.

A terápiás stratégiát a beteg panaszai és az aktuális hemodinamikai státus határozza meg [40, 41, 42]. Idősebb, a ritmuszavart jól toleráló betegekben a kamrai frekvenciakontroll a választandó módszer (ajánlás/evidencia: I/A). A ritmuszavar első jelentkezésekor, illetve hemodinamikai instabilitást okozó esetben ritmuskontroll, cardioversio (elektromos) szükséges. Sinusrhythmus-fenntartásra csak az amiodaron alkalmazható. Az ACE-gátló/ARB természetesen nem maradhat el. Az antikoaguláns kezelés részleteit illetően utalunk a vonatkozó irodalomra [40, 43].

A kamrai ritmuszavarok szintén gyakori kísérői a szívelégtelenségnek [43, 44]. A hirtelen szívhalál relatív gyakorisága NYHA II–III. funkcionális osztályban az összes halálozásnak több mint fele, míg NYHA IV-ben körülbelül 30%-a. A hirtelen halál kockázatának csökkentésében a gyógyszerek közül a béta-blokkolóké a vezető szerep [41, 45]. Az ICD a hirtelen szívhalált túléltek, illetve hemodinamikai instabilitást okozó tartós kamrai tachycardia esetén indokolt, de primer prevenció céljából is beültethető [44]. ICD-kezelés mellett sem nélkülözhető a többször hangsúlyozott optimális gyógyszeres kezelés, kiváltképp a béta-blokkoló. Az amiodaron ugyancsak csökkentheti a ritmuszavarok gyakoriságát, ezáltal a készülék (pacemaker) élettartamát növelheti.

Eszközös kezelés

Az intraventricularis vezetési zavar, leginkább bal-Tawaraszár-blokk a szívelégtelenség gyakori kísérője, amely az amúgy is csökkent pumpafunkciót tovább rontja [46]. 200 ms feletti QRS-időtartamú betegek mortalitása ötszöröse a 90 ms alattiaknak. A kamrafunkció javítására az aszinkron kamrai kontrakciók reszinkronizációja céljából speciális pacemaker (CRT) beültetésére kerülhet sor megfelelő indikációk fennállása esetén.

Optimális gyógyszeres kezelés mellett is NYHA III–IV. stádiumban lévő, 35% EF alatti széles QRS-sű (≥ 120 ms), szívelégtelenségben szenvedő betegek részére alkalmazható, akár defibrillátorfunkcióval is kombinálva (CRT-D). A reszinkronizációs kezelés a betegek életkilátásait, a hirtelen szívhalál előfordulását kedvezően befolyásolja, ugyanakkor javul a betegek terhelési kapacitása, NYHA funkcionális stádiuma és életminősége, csökken a neurohormonális aktivitás és a bal kamrai remodeláció visszafordíthatóvá válik (úgynevezett reverz remodeling jöhet létre). Bizonyos súlyos esetekben a bal kamra közvetlen eszközös támogatására is sor kerülhet, intenzív osztályos észlelés keretei között, amikor intraaorticus ballonpumpa (IABP) vagy balkamra-támogató eszköz, ventricularis assist device (VAD), vagy műszív beültetése történhet. Ezek az eszközök különösen szívtranszplantációra váró betegeknél szolgálhatnak átmeneti lehetőségnek. Ultimum refugiumként megfe-

lelő indikációval szívtranszplantáció végezhető, amelynek öt éves túlélése 65–70% körüli [47].

Rendszeres gondozás: szívelégtelenség-ambulanciák

Magyarországon körülbelül 200–400 ezer személy szenved krónikus szívelégtelenségben. Legsúlyosabb esetben a betegek fele egy éven belül elhalálozik, míg enyhébb esetekben a betegek csak jórészt 50%-a éli túl a négy évet. Nem kétséges, hogy e betegek rendszeres kardiológiai gondozására van szükség. Egyre növekvő számú adat bizonyítja a szívelégtelenség-ambulanciák kedvező morbiditási és mortalitási hatását [48, 49]. Jól ismert, hogy a krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek szervezett gondozása nélkül nem valósítható meg a betegcsoport optimális gyógyszeres kezelése, nem lehetséges a megfelelő arányú eszközös kezelés alkalmazása (CRT-P, CRT-D, ICD), és egy olyan országban, ahol nem folyik gondozás, nem lehet igazán sikeres szívtranszplantációs programot sem működtetni. A legtöbb nyugat-európai országban, az Amerikai Egyesült Államokban, Kanadában és a világ számos más országában hosszú évek óta sikeresen működtetnek szívelégtelenség-ambulanciákat. A kedvező klinikai eredményeknek megfelelően, mind az európai (ESC), mind az amerikai (ACC/AHA) irányelvekben évek óta I. osztályú ajánlásként szerepel a krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek szívelégtelenség-ambulanciákon történő gondozása [2, 5, 6, 12]. Hazánkban is erre törekszünk. A nagyobb kardiológiai centrumokban és kórházakban az ilyen gondozást el is indítottuk [50].

Irodalom

- [1] Czuriga, I., Dékány, M., Édes, I., et al.: Diagnosis and treatment of chronic heart failure. Cardiology Guideline. [A krónikus szívelégtelenség diagnózisa és kezelése. Kardiológiai Útmutató.] Medition Kiadó, Budapest, 2012, 143–186. [Hungarian]
- [2] ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Eur. Heart J., 2008, 29, 2388–2442.
- [3] Préda, I., Czuriga, I., Édes, I., et al. (eds.): Cardiology. Fundamentals and guidelines. [Kardiológia. Alapok és irányelvek.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2012, 379–423. [Hungarian]
- [4] Czuriga, I.: Heart failure. Clinical evidence. [Szívelégtelenség. Klinikai bizonyítékok.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2006. [Hungarian]
- [5] Hunt, S. A., Abraham, W. T., Chin, M. H., et al.: ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. Circulation, 2005, 112, e154–e235.
- [6] 2009 Focused Update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guide-

- lines developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009, 53, e1–e90.
- [7] The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis of heart failure. *Eur. Heart J.*, 1995, 16, 741–751.
 - [8] The treatment of heart failure. The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 1997, 18, 736–753.
 - [9] Remme, W. J., Swedberg, K.: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 2001, 22, 1527–1560.
 - [10] Nieminen, M. S., Böhm, M., Cowie, M. R., et al.: Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 2005, 26, 384–416.
 - [11] Swedberg, K., Cleland, J., Dargie, H., et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 2005, 26, 1115–1140.
 - [12] ESC guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur. Heart J.*, 2012, 33, 1787–1847.
 - [13] Camm, A. J., Lüscher, T. F., Serruys, P. W.: The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Oxford University Press, Oxford, 2009, 835–892.
 - [14] Fox, K. M.: European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators: Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*, 2003, 362, 782–788.
 - [15] ONTARGET Investigators, Yusuf, S., Teo, K. K., Pogue, G., et al.: Telmisartan, ramipril, for both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358, 1547–1559.
 - [16] Papp, E., Tóth, K.: Use of angiotensin converting enzyme inhibitors for cardiovascular prevention in the light of novel studies. [Cardiovascularis prevenció az angiotenzinkonvertáló enzim gátlásával az új tanulmányok tükrében.] *Lege Art. Med.*, 2006, 16, 441–444. [Hungarian]
 - [17] Rostás, L.: Role of telmisartan in cardiovascular prevention. [A telmisartan szerepe a cardiovascularis prevencióban.] *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 2011, 16, 455–456. [Hungarian]
 - [18] Nyolczás, N.: Pharmacological therapy of chronic heart failure. [A krónikus szívelégtelenség gyógyszeres kezelése.] *Orvosképzés*, 2011, 3, 226–229. [Hungarian]
 - [19] Rostás, L.: Beta-receptor blockers in the treatment of chronic heart failure. [Béta-receptor-blokkolók a krónikus szívelégtelenség kezelésében.] *Lege Art. Med.*, 2009, 19, 589–591. [Hungarian]
 - [20] Anonymous: Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1987, 316, 1429–1435.
 - [21] Anonymous: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 325, 293–302.
 - [22] Packer, M., Poole-Wilson, P. A., Armstrong, P. W., et al.: Comparative effect of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*, 1999, 100, 232–2318.
 - [23] Tomcsányi, J., Somló, M., Arabadzisz, H., et al.: Malignant arrhythmias caused by hyperkalemia: a new area of drug-induced electrolyte abnormalities. [Hyperkalaemia okozta malignus ritmuszavarok: a gyógyszer indukálta ritmuszavarok új korszaka.] *Orv. Hetil.*, 2002, 143, 663–666. [Hungarian]
 - [24] McMurray, J. J., Ostergren, J., Swedberg, K., et al.: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*, 2003, 362, 767–771.
 - [25] Granger, C. B., McMurray, J. J., Yusuf, S., et al.: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*, 2003, 362, 772–776.
 - [26] Pfeffer, M. A., McMurray, J. J., Velazquez, E. J., et al.: Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, 1893–1906.
 - [27] Dickstein, K., Kjeldsen, J.: Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet*, 2002, 360, 752–760.
 - [28] The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*, 1999, 353, 9–13.
 - [29] Packer, M., Fowler, M. B., Roecker, E. B., et al.: Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*, 2002, 106, 2194–2199.
 - [30] Hjalmarson, A., Goldstein, S., Fagerberg, B., et al.: Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*, 2000, 283, 1295–1302.
 - [31] Flather, M. D., Shibata, M. C., Coats, A. J., et al.: Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORES). *Eur. Heart J.*, 2005, 26, 215–225.
 - [32] Pitt, B., Zannad, F., Remme, W. J., et al.: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 709–717.
 - [33] Pitt, B., Remme, W., Zannad, F., et al.: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, 1309–1321.
 - [34] Zannad, F., McMurray, J. J., Krum, H., et al.: Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364, 11–21.
 - [35] Loeb, H. S., Johnson, G., Henrick, A., et al.: Effect of enalapril, hydralazine plus isosorbide dinitrate, and prazosin on hospitalization in patients with chronic congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*, 1993, 87 (Suppl. 6), V178–V187.
 - [36] Cohn, J. N., Johnson, G., Ziesche, S., et al.: A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 325, 303–310.
 - [37] The Digitalis Investigation Group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336, 525–533.
 - [38] Ahmed, A., Rich, M. W., Love, T. E., 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.
 - [39] Swedberg, K., Komajda, M., Böhm, M., et al.: Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010, 376, 875–885.
 - [40] Rostás, L.: Novel guidelines for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation. [A pitvarfibrilláció diagnosztikájának és keze-

- lésének új irányelvei.] Medical Tribune, 2011, 9, 13–14. [Hungarian]
- [41] Camm, A. J., Kirchhof, P., Lip, G. Y., et al.: Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J., 2010, 31, 2369–2429.
- [42] Fazekas, T., Merkely, B., Papp, Gy., et al. (eds.): Clinical cardiac electrophysiology and arrhythmology. [Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia.] Akadémiai Kiadó, Budapest, 2009, 403–428. [Hungarian]
- [43] Tómcányi, J.: Medical treatment of atrial fibrillation. [A pitvarfibrilláció gyógyszeres kezelése.] Orvostudományok, 2011, 3, 207–208. [Hungarian]
- [44] Merkely, B., Róka, A.: Pacemaker, implantable cardioverter-defibrillator and resynchronization treatment 2011. Cardiology Guideline. [Pacemaker, implantálható cardioverter-defibrillátor és reszinkronizációs kezelés 2011. Kardiológiai Útmutató.] Medition Kiadó, Budapest, 2011, 159–176. [Hungarian]
- [45] Rostás, L.: Beta-receptor blockers in the treatment of arrhythmias. [Béta-blokkolók az aritmiák kezelésében.] Card. Hung., 2010, 40, 140–143. [Hungarian]
- [46] Zámolyi, K.: Medical treatment of tachycardias. [Tachycardiák gyógyszeres kezelése.] Orvostudományok, 2011, 3, 204–206. [Hungarian]
- [47] Friedrich, O., Moravcsik, E., Gyöngy, T., et al.: Early complications and their treatment after heart transplantation in Hungary – experience of the first 16 years. [A szívtájtöltések korai szövőd-ményei és kezelésük Magyarországon – az első 16 év tapasztalatai.] Orv. Hetil., 2009, 150, 5–10. [Hungarian]
- [48] Stewart, S., Maley, J. E., Horowitz, J. D.: Effects of a multidisciplinary, homebased intervention on unplanned readmissions and survival among patients with chronic congestive heart failure: a randomised controlled study. Lancet, 1999, 354, 1077–1083.
- [49] Stromberg, A., Matensson, J., Fridlund, B., et al.: Nurse-led heart failure clinics improve survival and self-care behaviour in patients with heart failure: results from a prospective, randomised trial. Eur. Heart J., 2003, 24, 1014–1023.
- [50] Tómcányi, J.: Heart failure panorama. [Szívelégtelenség körkép.] Orvostovábbképző Szemle, Hírlevél, 2012. [Hungarian]

(Hőgye Márta dr.,
Szeged, Korányi fasor 6., 6720
e-mail: hogye.marta@med.u-szeged.hu)

Tudomány szórakoztatóan
Az Akadémiai Kiadó
ÚJ POLIHISZTOR sorozata

AKADÉMIAI KIADÓ

AKADÉMIAI KIADÓ Zrt.
1117 Budapest, Prielle K. u. 19.
Telefon: (06 1) 464 8200
email: ak@akrt.hu
www.akademiaikiado.hu