

Myocardialis infarctust követő szívelégtelenség

Tomcsányi János

Az akut myocardialis infarctus ellátása az elmúlt évtizedben jelentős fejlődésen ment keresztül. Ennek köszönhetően egyre több a túlélők száma, akiknél azonban nagy arányban alakul ki szívelégtelenség. Ez a szövődmény a mortalitás jelentős növekedésével jár, amit elsősorban a bal kamrának már az infarctus korai stádiumában megkezdődő remodelációja okoz.

Az áttekintő közlemény célja, hogy a remodeláció patomechanizmusát és ezzel összefüggésben a terápiás lehetőségeket bemutassa. A jelenleg érvényben lévő ajánlások alapján a posztinfarctusos szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében angiotenzinkonvertáz-gátló és – külön vagy egyidejűleg – angiotenzinreceptor-blokkoló, béta-receptor-blokkoló, valamint aldosteronantagonista kezelés javasolt.

myocardialis infarctus, szívelégtelenség, remodelling, patomechanizmus

POST-INFARCTION CARDIAC FAILURE

Recent advances in the care of acute myocardial infarction have resulted in more patients surviving myocardial infarction than earlier. However, heart failure is a common complication in these patients, which in turn is associated with substantial mortality, primarily due to a remodelling of the left ventricle that already starts in an early stage of the myocardial infarction.

The aim of this review article is to present the pathomechanism of this remodelling and to discuss related therapeutic options. Current guidelines recommend the use of an angiotensin-converting enzyme inhibitor combined with or followed by an angiotensin receptor blocker, a beta-blocker, and an aldosterone antagonist in post-infarction patients with concomitant heart failure.

myocardial infarction, heart failure, remodelling, pathomechanism

dr. Tomcsányi János (levelezési cím/correspondence): Budai Irgalmasrendi Kórház, Kardiológia/
St. John of God Hospital; Department of Cardiology;
H-1023 Budapest, Árpád fejedelem út 7. E-mail: tomcsanyi.janos@t-online.hu

Érkezett: 2007. március 5. Elfogadva: 2007. április 11.

A vizsgálatok alapján az akut szívinfarktust túlélő betegek 20–40%-ánál alakul ki szívelégtelenség. Szívinfarktus után a szívizomvesztés következtében kisebb tömegű myocardiumnak kell azonos perctérfogatot fenntartania. Ezzel megkezdődik a szív remodelációja, amely közvetlenül az infarktustól akár élethosszig is tarthat (1).

Patomechanizmus

Korai – három napon belüli – és késői remodelációt különítenek el. A korai remodeláció elsősorban az infarktust szenvedett szívizomra és az azt körülvevő (periinfarctusos) zónára esik, míg a késői remodeláció a szív, illetve a bal kamra geometriájának változását idézi elő. A korai remodeláció során észlelhető az infark-

tus expanziója, ami nem a necrosis nagyságának a növekedését jelenti, hanem a myocyták fokozott feszülését adott területen (2). Ez a jelentéktelen falfeszüléstől a rupturáig terjedő skálát foglalja magába. A késői remodeláció már az épen maradt myocardiumot is magába foglalja. A kontraktilis szegmensek elongálódnak, és a szív sokkal szférikusabb geometriát vesz fel (3). Ez leginkább az anterior és csúcsi infarctusok esetén figyelhető meg.

A remodelációt három specifikus mechanizmus tartja fent:

1. a renin-angiotenzin rendszer szisztémás és lokális aktivitója;
2. noradrenalinfelszabadulás a szimpatikus idegvégződésekből;
3. a gyulladáshoz vezető mediátorok – tumornecrosis-faktor és interleukin-6 – képződése.

A remodeláció patomechanizmusát az 1. ábra mutatja. Diagnosztikájában és követésében elsősorban a képalkotó eljárásoknak és egyes, a napi gyakorlatban is jól mérhető biokémiai markereknek (BNP és NT-proBNP) van nagy jelentősége. A képalkotó eljárások közül az echokardiográfia és a SPECT (egyesfotonemissziós komputertomográfia) terjedt el széles körben. A kontrasztanyag MR-vizsgálat a napi gyakorlatban nem vált rutinná, mivel drága és nehéz a hozzáférés, noha a microvascularis perfúziódefektusok és az ezzel összefüggő falmozgászavarok felismerésében klinikai fontossága egyre nő.

A remodeláció következtében kialakuló manifeszt szívelégtelenség diagnosztikájában továbbra is döntőek a klinikai tünetek (hipoperfúzió, illetve pulmonalis congestio), valamint a radiológiai és biokémia markerek (BNP, NT-proBNP) eltérései.

A szívelégtelenséget kiváltó tényezőket a 2. ábra mutatja be. Az 1. ábrán látható strukturális myocardialis elváltozások aránya és mikéntje, illetve a 2. ábrán látható precipitáló tényezők együttesen határozzák meg, hogy milyen formájú balkamra-diszfunkció alakul ki. Nyilvánvaló, hogy a nagyfokú dilatációval, mitralis regurgitációval járó esetekben szisztolés balkamra-diszfunkció talaján jelentkezik a szívelégtelenség. Ezt leginkább az echokardiográfia alapján lehet igazolni, míg a restriktív kompo-

nensek túlsúlya esetén a BNP, illetve az NT-proBNP az, ami megtartott szisztolés balkamra-funkció mellett is alátámasztja, hogy a panaszok és a tünetek a szívelégtelenségből fakadnak.

A korai remodeláció elsősorban az infarktust szenvedett szívizomra és az azt körülvevő zónára esik, míg a késői remodeláció a szív, illetve a bal kamra geometriájának változását idézi elő.

A szívelégtelenséget kiváltó tényezőket a 2. ábra mutatja be. Az 1. ábrán látható strukturális myocardialis elváltozások aránya és mikéntje, illetve a 2. ábrán látható precipitáló tényezők együttesen határozzák meg, hogy milyen formájú balkamra-diszfunkció alakul ki. Nyilvánvaló, hogy a nagyfokú dilatációval, mitralis regurgitációval járó esetekben szisztolés balkamra-diszfunkció talaján jelentkezik a szívelégtelenség. Ezt leginkább az echokardiográfia alapján lehet igazolni, míg a restriktív kompo-

Terápia

Nitrátok

A nitrátok számos hemodinamikai hatása közül a vénás oldalon kiváltott jelentős dilatációt, az artériás oldalon fellépő enyhe dilatációt és a szelektív coronariadilatációt kell megemlíteni. Ezek az előterhelés (preload) jelentős és az utóterhelés (afterload) mérsékelt csökkenését eredményezik, miközben a periinfarktusos zónában javul a myocardialis perfúzió. Ezzel a nitrátok csökkentik az infarktus expanzióját és javítják a bal kamrai geometriát a posztinfarktusos betegnél.

A metaanalízisekben a nitrátok, mindezek ellenére, nem mutattak szignifikáns mortalitást csökkentő hatást. Bár fontosak, az angiotenzinkonvertáz- (ACE-) gátlók és a béta-receptor-blokkolók mögött a második vonalba kerültek.

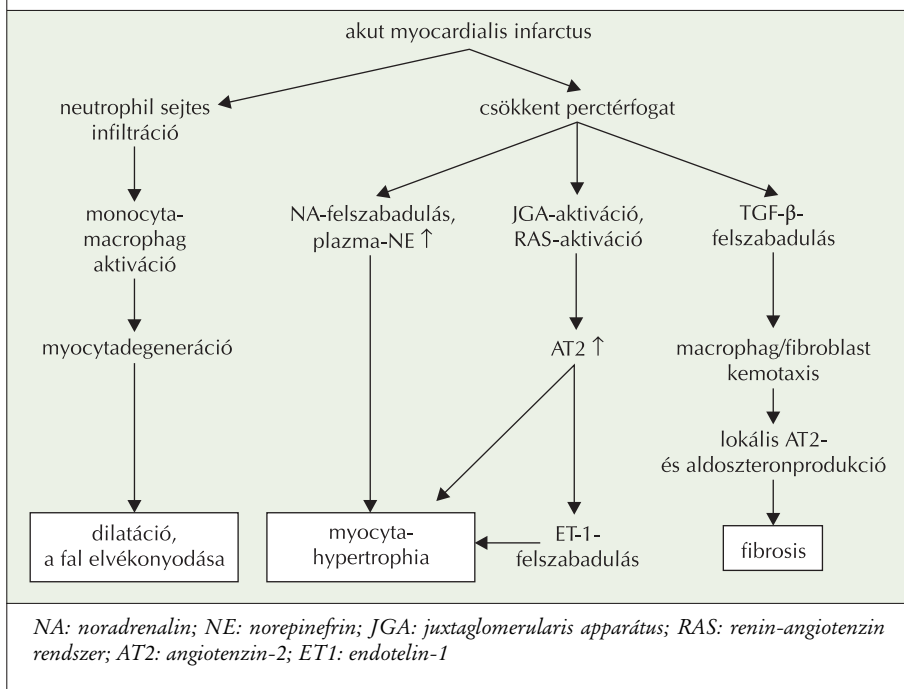
Angiotenzinkonvertáz-gátlók és angiotenzinreceptor-blokkolók

Az ACE-gátlók csökkentik az AT2 indukálta fokozott fibrosist, és ennek eredményeképpen több funkcionális myocardium marad. A kedvező hemodinamikai hatások révén emellett csökken a bal kamrai utóterhelés és javul a myocardialis relaxáció. Az ACE-gátlók kedvező hatásait infarktus utáni állapotban egy olyan metaanalízis támasztja alá, amelyben három, hosszú távú utánkövetést alkalmazó, nagy vizsgálatot elemeztek (4). A SAVE (captopril) (5), az AIRE (ramipril) (6) és a TRACE (trandolapril) (7) összesen 6000 főre kiterjedő vizsgálatai átlagosan 31 hónapig tartottak. Ennek során mind a halálozásban, mind a rehospitalizációban és reinfarktusban szignifikáns különbség mutatkozott az ACE-gátlók javára.

Az ACE-gátlók kedvező hatásai mondhatók el az AT2-receptor-blokkolókról is, amellett, hogy ebben a csoportban kevesebb a mellékhatás. Az OPTIMAAL vizsgálatban az ACE-gátlót és a receptorblokkolót hasonlították össze nagy kockázatú, infarktust elszenvedett betegeknel. A captopril versus losartan összehasonlítás következtetése szerint nem volt kedvezőbb a receptorblokkoló (8).

1. ÁBRA

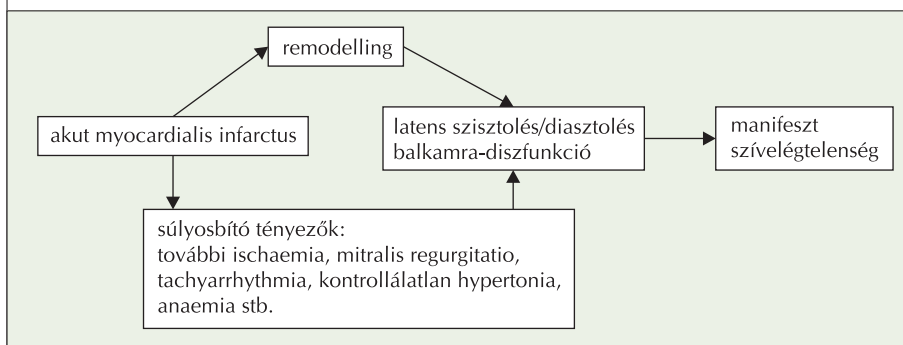
A myocardium infarktus következtében kialakuló strukturális változásainak sémás patomechanizmusa. A későbbi balkamra-diszfunkció formáját nagyban meghatározza, hogy ezeknek az átalakulásoknak melyik komponense dominál



Mivel ebben a vizsgálatban kisebb dózisban alkalmaztak receptorblokkolót, a VALIANT-ban már nagy dózisu receptorblokkolót hasonlítottak össze 14 000 betegen. Ez a vizsgálat is megerősítette azonban az OPTIMAAL korábbi eredményét, amely szerint a szelektív AT1-receptor-blokkolókkal nem tudtak a kemény végpontokban kedvezőbb eredményt elérni, mint az ACE-gátlókkal (9). Ezért alkalmazzuk a posztinfarktusos populációban elsősorban az ACE-gátló-intoleráns esetekre és egyéb speciális esetekre szorítkozik.

2. ÁBRA

A posztinfarktusos szívelégtelenség kialakulása a kiváltó, illetve súlyosbító tényezőkkel



Aldoszteronantagonisták

Az aldoszteronnak fontos szerepe van a volumenhomeosztázisban, de emellett a kollagénszintézis indukciójával a gyulladási folyamatokban is aktívan részt vesz.

Az aldoszteronantagonisták kedvező hatását, az ACE-gátló terápia kiegészítőjeként adva őket, elsőként a NYHA III-IV. stádiumú krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél észlelték (RALES vizsgálat). Igen jelentős, 30%-os mortalitásredukciót tapasztaltak azoknál, akik az ACE-gátló terápia mellé még kis dózisu spironolactont is kaptak (10). E kedvező eredmények láttán vizsgálták az aldoszteronantagonista előnyös hatását a posztinfarktusos, csökkent balkamrafunkciójú populációban. Mivel a spironolactonnak számos nemkívánatos mellékhatása is van (gynaecomastia, impotencia), a betegek szelektív mineralokortikoidreceptor-antagonista eplerenonterápiában részesültek (EPHESUS vizsgálat). Másfél év után a relatív rizikó 15%-os csökkenését észlelték úgy, hogy a betegek gyógyszerelésének beállítása nemcsak az ACE-gátló, hanem a béta-receptor-blokkoló szempontjából is optimális volt (11).

Mindezek azt mutatják, hogy a posztinfarktusos csökkent balkamrafunkciójú betegeknél az optimalizált ACE-gátló és béta-blokkoló kezelést érdemes kis dózisu aldoszteronantagonista kezeléssel kiegészíteni, már az infarktus korai fázisában.

Ugyanakkor mind a kórházi, mind az alapellátásban dolgozó kollégáknak fokozott figyelmet kell fordítaniuk a betegek vesefunkciójának és káliumértékeinek ellenőrzésére.

Béta-receptor-blokkolók

A béta-blokkolók kedvező hatását infarktust szenvedett, csökkent balkamrafunkciójú betegeknél a CAPRICORN vizsgálat igazolta. Ebben a vizsgálatban a carvedilollal úgy értek el 3%-os redukciót az abszolút mortalitásban, hogy a betegek közel 100%-a ACE-gátló terápiaiban részesült, és a betegek felénél revascularisatio is történt (12).

A carvedilolnak a bal kamrai remodellingre gyakorolt kedvező hatását egy echokardiográfiás alvizsgálatban elemezték. Ennek során a béta-blokkoló szignifikánsan javuló ejekciós frakciót és csökkenő végszisztolés volument eredményezett. Mindezek alapján elmondható, hogy a carvedilol a remodellációt gátló hatását még az ACE-gátlóval kezelt betegeken is fokozta.

Statinok

A statinok nem lipidmechanizmusú, kedvező hatásai az elmúlt évek irodalmából jól ismertek. Ezek elsősorban a gyulladási komponenseket és antioxidáns gátló hatásokban nyilvánulnak meg. A coronariákra és a plakkokra kifejtett, kedvező addicionális hatásuk mellett hozzájárulnak a bal kamrai remodelláció gátlásához is.

Az atorvastatin előnyös hatását a fibroblastképződés gátlásán keresztül is kifejti (13).

A jövő ígéretei

Őssejtterápia

A sejtterápiás beavatkozást az a megfigyelés indította el, hogy a csontvelőből származó progenitor sejtek cardiomyocytaképződéshez vezethetnek. Az infarktus harmadik-ötödik napján intracoronarián bejuttatott sejtek hatására kedvező változást észleltek a bal kamrai volumenben, ejekciós frakcióban. További vizsgálatok szükségesek azonban annak eldöntésére, hogy ennek a terápiának hol a helye a korai bal kamrai rendellenesség megakadályozásában (14).

Pacemaker-terápia

Előrehaladott szívelégtelenség és bal-Tawara-szár-blokk esetén a reszinkronizációs terápia bizonyítottan kedvező. Hatására javul a kontraktilis funkció, csökken

A késői remodelláció már az épen maradt myocardiumot is magába foglalja.

a mitralis regurgitatio, javul az energiafelhasználás és reverz remodelling alakul ki.

Ezek alapján vizsgálatokat kezdenek olyan jelentős anterior infarktust elszenvedő betegeknek, akiknél a pacemaker bal kamrai elektródáját az infarktust szenvedett zóna közelébe helyezve a remodelláció kivédését remélik, a konzervatív terápia adjuváns elemeként.

Sebészi fűzőeszköz

Az elképzelés azon alapul, hogy a szívre helyezett „fűző” (restraint device) akadályozza a bal kamrai dilatációt és ezzel az infarktus expanzióját, remodellációját (15).

Összegzés

Az infarktus hatására kialakuló balkamra-diszfunkció, illetve szívelégtelenség a betegek jelentős részét érinti. A rossz szisztolés balkamra-funkció és szívelégtelenség a mortalitás jelentős emelkedésével jár az infarktust követő egy éven belül. Ennek megelőzése érdekében a myocardialis remodelláció gátlására és visszafordítására kell törekedni. Ez az infarktus korai fázisában megkezdett és optimalizált gyógyszeres kezeléssel és a betegek ellenőrzésével lehetséges.

A nem farmakológias próbálkozások egyelőre vizsgálati stádiumban vannak.

IRODALOM

1. McKay RF, Pfeffer MA, Pasternak RC, et al. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. *Circulation* 1986;74:693-702.
2. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Fletcher PJ, Braunwald E. Progressive ventricular remodeling in rat with myocardial infarction. *Am J Physiol* 1991;260:H1406-1414.
3. Mitchell GF, Lamas GA, Vaughan DE, Pfeffer MA. Left ventricular remodeling in the year after first anterior myocardial infarction: a quantitative analysis of contractile segment lengths and ventricular shape. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1136-44.
4. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al for the ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000;355:1575-81.
5. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye L, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al for the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
6. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
7. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-76.
8. Dickstein K, Kjeksus 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;360:752-60.
9. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EF, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
10. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
11. 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;348:1309-21.
12. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
13. Martin J, Denver R, Bailey M, Krum H. In vitro inhibitory effects of atorvastatin on cardiac fibroblasts: implications for ventricular remodelling. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005;32:697-701.
14. Lunde K, et al. Effects on left ventricular function by intracoronary injections of autologous mononuclear bone marrow cells in acute anterior wall myocardial infarction: the ASTAMI randomized controlled trial. *American Heart Association Scientific Sessions*. Nov.13-16; Dallas, TX.
15. Blom AS, Mukherjee R, Pilla JJ, et al. Cardiac support device modifies left ventricular geometry and myocardial structure after myocardial infarction. *Circulation* 2005;112:1274-83.