

ÉLETMINŐSÉG VIZSGÁLATA PRIMER KORONÁRIA INTERVENCIÓRA
KERÜLŐ AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMÁS BETEGEK KÖRÉBEN

Doktori (Ph.D.) értekezés

Ahmann Mercedes Anna

Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar

Egészségtudományi Doktori Iskola

Pécs, 2023

**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA**

Doktori Iskola vezető: Prof. Dr. Kiss István

Programvezető: Prof. Dr. Verzár Zsófia

Témavezető: Prof. Dr. Verzár Zsófia

**ÉLETMINŐSÉG VIZSGÁLATA PRIMER KORONÁRIA INTERVENCIÓRA
KERÜLŐ AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMÁS BETEGEK KÖRÉBEN**

Doktori (Ph.D.) értekezés

Ahmann Mercedes Anna



Pécs, 2023

TARTALOMJEGYZÉK

1. BEVEZETÉS.....	7
1.1. Az akut koronária szindróma epidemiológiája.....	7
1.2. Akut koronária szindróma rizikófaktorai	8
1.3. Tudományos célkitűzések.....	11
2. AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMÁS BETEGEK ÖSSZEHASONLÍTÓ ELEMZÉSE.....	12
2.1. Bevezetés	12
2.2. Tudományos célkitűzés	13
2.3. Anyag és módszer.....	14
2.4. Eredmények	15
2.5. Megbeszélés.....	21
2.6. Következtetések.....	24
3. TIROZINOK ÉS AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMA RIZIKÓFAKTOROK ÖSSZEHASONLÍTÓ ELEMZÉSE	25
3.1. Bevezetés	25
3.2. Tudományos célkitűzés	28
3.3. Anyag és módszer.....	28
3.4. Eredmények	29
3.5. Következtetések.....	33
4. HIRTELEN SZÍVHALÁL.....	35
4.1. Bevezetés	35
4.2. Hirtelen szívhalál epidemiológiája	37
4.3. Tudományos célkitűzés	37
4.4. Anyag és módszer.....	38
4.5. Eredmények	38
4.6. Megbeszélés.....	41
4.7. Következtetések.....	44
5. GYÓGYSZER-ADHERENCIA VIZSGÁLATA AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMÁN ÁTESETT BETEGEK KÖRÉBEN.....	45
5.1. Bevezetés	45
5.2. Tudományos célkitűzés	46
5.3. Anyag és módszer.....	46
5.4. Eredmények	47
5.5. Következtetések.....	50
6. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK.....	51

7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	52
8. TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE.....	53
9. IRODALOMJEGYZÉK.....	54
10. KÖZLEMÉNYEK.....	62

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACC	Amerikai Kardiológiai Társaság (American College of Cardiology)
ACE	angiotenzin konvertáló enzim gátló (Angiotensin-converting enzyme)
ACS	akut koronária szindróma (acute coronary syndrome)
AHA	Amerikai Szívbetegségekkel foglalkozó Társaság (American Heart Association)
ALS	emelt szintű újraélesztés (Advanced Life Support)
BLS	alapszintű újraélesztés (Basic Life Support)
BMI	testtömegindex (Body Mass Index)
CABG	szívkoszorúér áthidaló műtét (coronary artery bypass graft)
CPR	kardiopulmonális újraélesztés (Cardiopulmonary resuscitation)
CI	esélyhányados (confidence interval)
CV	kardiovaszkuláris (cardiovascular)
EHRS	Európai Szívrítmus Társaság (European Heart Rhythm Society)
EKG	elektrokardiogram (electrocardiogram)
ERC	Európai Újraélesztési Társaság (European Resuscitation Council)
ESC	Európai Kardiológiai Szövetség (European Society of Cardiology)
Hgmm	higanymilliméter
hsTnT	magas szenzitivitású troponin T (high sensitivity troponin T)
HSZH	hirtelen szívhalál (sudden cardiac death)
LAD	bal elülső leszálló koszorúér (left anterior descending artery)
LDL	alacsony sűrűségű lipoprotein (low density lipoprotein)
NYHA	New York-i Kardiológus Társaság (New York Heart Association)
NSTEMI	nem ST elevációval járó miokardiális infarktus (non-ST-elevation myocardial infarction)
PCI	perkután koronária intervenció (percutaneous coronary intervention)
RCA	jobb koszorúér (right coronary artery)
SCD	hirtelen szívhalál (sudden cardiac death)
STEMI	ST elevációs miokardiális infarktus (ST-elevation myocardial infarction)
WHO	World Health Organization (Egészségügyi Világszervezet)

„Az orvostudomány nem csak arra való, hogy késleltesse az amúgy is elkerülhetetlen véget. Sokkal több annál, az életet akarja jobbá tenni.”

Agatha Christie

„A világ titkaira lassan vet fényt a kutatás, a tudomány sok kérdésre még egyáltalán nem tud választ adni. A tudományos kutatás azonban az egyetlen út, ami bennünket a világ helyes ismeretéhez vezet.”

Sigmund Freud

1. BEVEZETÉS

1.1. Az akut koronária szindróma epidemiológiája

Világszerte a vezető halálokok között szerepelnek a kardiovaszkuláris (CV) megbetegedések.

(1) Az Egészségügyi Világszervezet 2021-ben publikált adatai szerint a kardiovaszkuláris betegségek a legelső halálteki tényezők világszerte. Ugyanezen évben a becslések szerint 17.5 millióan haltak meg kardiovaszkuláris betegségekben, amely az összhalálozás 31%-át jelentette. (2)

2019-ben ért véget a Global Burden of Disease (GBD) Study, melyben 204 országban vizsgálták a kardiovaszkuláris halálozást 1990-től. Megállapítást nyert, hogy az orvostudomány fejlődése ellenére a vezető haláleset a vizsgálat teljes ideje alatt kardiovaszkuláris okból következett be. (3)

Az Európai Kardiológus Társaság (ESC) tagországaiiban az összes halálozás 45%-a kardiovaszkuláris betegség következtében alakul ki, 20%-a ischaemiás szívbetegség, 11%-a stroke, 14%-a pedig egyéb kardiovaszkuláris ok miatt. Fontos statisztikai adat az elvesztett életévek vizsgálata, amely egy elhunyt által a 0–70 év potenciális élettartamból le nem élt évek számát jelenti százezer főre vonatkoztatva. Az elvesztett évek száma 14%-ban ischaemiás szívbetegség, 6%-ban stroke, 5%-ban pedig egyéb kardiovaszkuláris ok miatt kerül levonásra. (4)

A 2023. augusztusában megjelent új ESC guidelineban az akut koronária szindróma ellátásával kapcsolatban, melyben megállapították, hogy az összhalálozás 40 %-a kardiovaszkuláris eredetű halálozás, ami az előzőhöz képest 5%-kal javult. (5)

Az akut koronária szindróma, attól függetlenül, hogy az orvostudomány ezen területe igen rohamosan fejlődik, még mindig sok áldozatot követel. A kardiovaszkuláris eredetű halálozás maradt a leggyakoribb halálokok Európában (1). Az utóbbi években minden országban jelentősen javultak a CV megbetegedések adatai. Már vannak olyan európai országok, ahol a daganatok halálozása megelőzi a CV-halálozást (Franciaország, Svájc). (6) Az Apollo-vizsgálat 2021-re érte el 3. fázisát, melyben az amerikai, francia, angol, és a svéd biztosítási adatok segítségével elemezte a halálozási adatokat több, mint 150 000 infarktust elszenvedett beteg adatain keresztül. A 3 éves kardiovaszkuláris halálozás, miokardiális infarktus, stroke együttes

előfordulása Svédországban 19,8%, az USA-ban 18,2%, Franciaországban 16,7%, és Angliában 21,3% volt (7).

A Nemzeti Szívinfarktus Regiszter 2020-as adatai szerint 1000 eseménnyel csökkent a finanszírozott estek száma az előző évhez képest. A 2020-as évben 13 701 eseményt regisztráltak, ezek közül 13110 volt akut miokardiális infarktus (AMI). Az infarktusdiagnózissal kezelt betegek közül 6014 betegnél ST elevációval járó miokardiális infarktus (STEMI) (45,9%), míg 7096 betegnél (54,1%) nem-ST elevációval járó miokardiális infarktus (NSTEMI) miatt történt kórházi kezelés. (8)

Magyarország a szív- és érrendszeri halálozási adatokat tekintve az elsők között szerepel. Az Eurostat által készített hivatalos feldolgozás az ischaemiás szívbetegségekre az Európai Közösség eredeti 15 államára (EU 15) és külön néhány országra vonatkozólag. Ezen adatokból látszik, hogy a mediterrán országokban még az európai átlagnál is kedvezőbb halálozási arányokkal találkozunk, míg Magyarország igen rossz helyzetben van. (9)

Számos kutatásban olvashatunk szív-és érrendszeri betegség miatti halálózásról, mégis sokkoló adat, hogy évente mintegy 32 millió adatokkal alátámasztott CV esemény következik be, de ezt valójában milliárdos nagyságrendre becsülik, melyek alapja a hipertónia, a diabétesz, a diszlipidémia, a dohányzás és a fizikai inaktivitás. A dohányzás a világ mortalitásának 6%-nál, a magas vérnyomás 5,8%-nál áll a háttérben. A magyar lakosság körében, földrajzi helyzettől és egészségügyi ellátástól függően egyes populációkban a hipertóniás betegek aránya 65 év felett eléri az 50%-ot. Fontos tudni, hogy az érrendszeri betegségben szenvedő betegek 25%-át úgy éri a hirtelen halál, vagy úgy kap szívinfarktust esetleg agyvérzést, hogy előzőleg nincsenek figyelmeztető klinikai tünetek. (10)

A társbetegségeken túl a szív-és érrendszeri halálozások jelentős részének háttérében a koronáriszklerózis áll, melynek egyik leggyakoribb és legsúlyosabb megnyilvánulási formája az akut koronária szindróma (ACS), mely a koronárián belüli véráramlás akadályozottságát jelenti. Az ACS nem egy egységes klinikai kórkép, az EKG alapján feloszthatjuk ST-elevációval járó (STEMI), illetve nem járó formákra (NSTEMI). (4)

1.2. Akut koronária szindróma rizikófaktorai

A koszorúér-betegség kockázati tényezői növelik az ACS kockázatát. Ezek közé tartozik a magas vérnyomás, a hiperkoleszterinémia, a cukorbetegség, a dohányzás, az előrehaladott életkor és a korai koszorúér-betegség családi kórtörténete. (11)

A rizikófaktorok közül a leggyakrabban vizsgált a hipertónia. A kockázati tényezők változásai is sokat jelentenek a kardiovaszkuláris prevenció szempontjából, ezeket is feldolgozta az ESC Atlas of Cardiology. A hipertóniás betegek esetében a vérnyomás folyamatos lineáris összefüggésben van a CV betegség kialakulásának rizikójával. Az INTERHEART vizsgálatot 2021-ben újra értékelték, mely szerint az AMI 22%-ban áll összefüggésben a hipertóniával (12). Magyarországi adatok alapján a 18 évesnél idősebb lakosságnál a nők 24%-nál és a férfiak 34%-nál jelentkezik magas vérnyomás. Ezzel az adattal hazánk az európai országok viszonylatában a 4. legrosszabb helyet foglalja el (9).

A SPRINT vizsgálat 2010-ben vette kezdetét és 2019-ben ért véget. 2022-ben publikált eredményei arra utalnak, hogy a nagy kardiovaszkuláris kockázatú hipertóniás egyéneknél a kezelést már magas-normális értékeknél el kell indítani. A célértéket 120 Hgmm szisztolés érték alá kell vinni, amihez agresszív és intenzív kezelés szükséges (13).

A jelenlegi magyar és európai ajánlás a 140/90 Hgmm célértéket jelölte meg, de idősebb egyének esetében a mentális állapot függvényében a 150/90 Hgmm érték is megengedett. A hazai statisztikai adatokat figyelembe véve a magas vérnyomás korai felismerése és a célértékek elérése a kardiovaszkuláris mortalitás csökkentéséhez vezethet (14).

A hiperlipidémia laboratóriumi vizsgálata alapvető részét képezi az akut koronária szindróma kivizsgálásának. A 2019-es ESC adatok alapján a férfiak 16,2%-ának és a nők 18%-ának volt 6,2 mmol/l feletti a koleszterinszintje (4). Mivel a koronáriabetegség-eredetű halálozás az LDL-koleszterinszinttel arányosan emelkedik, a rizikócsökkentő programok fő célpontja a koleszterin. Középkorú egyének esetében a koleszterinszint 10%-os csökkentése 5 év alatt 50%-kal csökkenti a szívbetegség előfordulását. A szakmai ajánlások egyértelműen megfogalmazzák, hogy a kardiovaszkuláris rizikócsökkentés egyik legfontosabb fegyvere az LDL-koleszterin csökkentése. (4)

2020-ban is már bizonyítást nyert, hogy szoros összefüggés van az LDL-koleszterin és a kardiovaszkuláris halálozás között. Az elmúlt 25 év adatait dolgozták fel 200 klinikai és genetikai, LDL-csökkentő randomizált tanulmány metaanalízise alapján ismertették, amelyek során több millió egyén adatait elemezték. A vizsgálat igazolta, hogy szoros összefüggés van az emelkedett LDL-C időtartama és a CV események között. 4,3 millió ember haláláért felelős a nem megfelelő

LDL koleszterinszint. Fontos tény, hogy a nagy esetszám alapján igazolódott, hogy terápiától függetlenül az LDL-C abszolút csökkentése a lényeg (15). A FOURIER vizsgálatban több mint 27 500 beteg vett részt, és intenzív sztatinkezelés mellett PCSK9 gátló evolocumabot vagy placebót kaptak, mely egy igen hatékony injekciós LDL-csökkentő terápia. Az aktív kezelés mellett az LDL-koleszterin 59%-kal, az ateroszklerotikus CV események előfordulása 15%-kal, míg a miokardiális infarktus előfordulása 27%-kal csökkent, így evidenciát teremtve a hosszú távon fennálló alacsony LDL- koleszterin-szint kedvező hatásáról. (16).

A diabétesz szoros összefüggésben áll az akut koronária szindróma kialakulásával. Az International Diabetes Federation (IDF) becslése szerint jelenleg a világon 425 millió diabetes mellitusban szenvedő ember él, és ezek száma 2045-re várhatóan eléri a 629 milliót. Ez a becslés magába foglalja a felismert és a nem diagnosztizált eseteket is (17).

Az IDF 2021 végén megjelent adatai alapján Európában 2021-ben a 18–99 éves korosztályban a diabetes prevalenciája 9,1% volt, és ez 2045-re várhatóan 10,8%-ra fog emelkedni. Ez 66, illetve 81 millió embert érint, illetve fog érinteni. 2021-ben az adatok alapján a diabéteszrel összefüggésbe hozható halálozás közel 700 ezer embert érintett Európában. A csökkent glükóztolerancia előfordulása 5,6%-os prevalenciát mutatott. Az adatok alapján Európában minden 11. ember cukorbeteg. (17)

Az IDF Atlas szerint 2021-ben Magyarországon 20–99 év között a cukorbetegek prevalenciája 9,61%, míg a komparatív prevalencia ebben a korosztályban 7,5% volt. A statisztika alapján a 18–99 év közötti korosztályban minden 10. embernek diabétesze van. A diabetes mellitus prevalenciájának emelkedése hátterében az obezitás előfordulásának gyakorisága, a fizikai inaktivitás és a nem megfelelő táplálkozás játszik szerepet (17).

A világ minden fejlett országára jellemző, hogy a túlsúly és az obezitás előfordulása emelkedik. Mind az elhízás, mind a túlsúly együtt jár a CV és az ösztörtalitás növekedésével. A legalacsonyabb mortalitás normál BMI (20–25 kg/m²) mellett várható. Az európai országokban minden 5. ember túlsúlyos (BMI>25 kg/m²) vagy obez (>30 kg/m²) – a prevalencia 22,9%, illetve 21,4%. Az európai országokban az átlagos BMI nőknél 25,5 kg/m², férfiaknál 27 kg/m² volt, míg a magas kockázatú országokban 26,4 kg/m², illetve 26,5 kg/m². (18)

Az akut koronária szindróma rizikófaktorai között szerepel a dohányzás is. Míg a férfiak esetében a statisztika javulást mutat, a nők esetében romlott az érték. A WHO felmérései szerint a világ lakosságának körülbelül egyharmada dohányzik: a fejlődő országokban a férfiak 48%-a és a nők

7%-a, míg a fejlett ipari társadalmakban a férfiak 42%-a és a nők 24%-a. Évente kb. 5,5 millióan halnak meg a nikotinfüggőség miatt, ez az arány 2030-ra elérheti az évi 10 milliót is. (19)

A dohányzás okozta megbetegedés és halálozás különösen nagy terhet jelent hazánkban, a Global Burden of Disease 2019 adatai alapján Magyarországon a dohányzás évente körülbelül 25 000 ember halálát okozza, ami az összhálaózás csaknem 20%-a. Bár 2009 és 2019 között csökkent a napi rendszerességgel vagy alkalmanként dohányzók aránya hazánkban, a legutóbbi, 2019 őszén zajlott Európai lakossági egészségfelmérés szerint a 15 évesek és annál idősebbek körében még mindig sokan (27%) dohányoznak a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adatai szerint. (20)

1.3. Tudományos célkitűzések

Az akut koronária szindróma igen gyakran kutatott terület. Az invazív kardiológia, a gyógyszeres terápia modernizációja és a digitalizáció ellenére, a mortalitási mutatók nem változnak számottevően. Ezért is tartottuk fontosnak, hogy néhány új szempontból vizsgáljuk az ACS morbiditása és mortalitása hátterében álló okokat. Disszertációmban szeretnék teljes képet adni valamennyi tudományos munkánkról, melyek során igen nagy mennyiségű adatot sikerült gyűjteni az akut koronária szindróma kapcsán mind az életminőség, mind a túlélés tekintetében.

Vizsgálatom négy síkon folyt. Az első kutatás egy összehasonlító elemzés volt, melyben egy magyar és egy iraki populációt hasonlítottuk össze, akik ACS elszennvedett betegek voltak és megfigyeltük a betegség kiindulási paramétereit, a terápiás különbségeket és a betegség kimenetelét. Kíváncsiak voltunk, hogy két ennyire különböző táplálkozású, egészségi állapotú, életmódú és egészségügyi ellátású népcsoport összehasonlítása során felfedezünk-e olyan különbséget, amely pozitív irányba mozdítja a morbiditási és mortalitási adatokat. A kutatás egy életminőség kérdőívvel zárult, melyet mindkét populáció kitöltött.

A második vizsgálat ST elevációval járó és nem ST elevációval járó miokardiális infarktuszos betegek szérumban fenilalanin és tirozin izomerek szintjének vizsgálata volt, melyeket összehasonlítottuk a betegek életmódjával. Tudományos célkitűzésünk volt, hogy egy ilyen innovatív technika segítségével, mint a mérhető oxidatív stressz faktorok összehasonlítása a betegek életminőségével, levonhatók-e következtetések. Ebben segítségünkre volt egy életminőség kérdőív. Arra voltunk kíváncsiak, hogy megjósolható lenne-e a tirozin és fenilalanin szintek alapján az ACS? Melyek azok a rizikófaktorok, amelyek befolyásolják a tirozin szinteket, így kiemelkednek a többi rizikófaktor közül?

A harmadik kutatás során az ACS első és leggyakoribb megjelenési formáját, a hirtelen szívhalált vizsgáltuk. Kíváncsiak voltunk, hogy a kezdeti ritmus alapján milyen morbiditási mutatókra számíthatunk. Fontosnak tartottuk megvizsgálni a Pécsi Tudományegyetem keretein belül is az iniciális ritmussal összefüggő halálozási mutatókat.

A negyedik vizsgálat pedig ráépült az összehasonlító elemzés alatt vizsgált populáció adataira, melyekből az ACS-en átesett betegek gyógyszeradherenciáját vizsgáltuk. Kíváncsiak voltunk a betegek terápiás hűségére és arra, hogy ezen jelenség milyen hatással van a morbiditási és mortalitási adatokra.

2. AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMÁS BETEGEK ÖSSZEHASONLÍTÓ ELEMZÉSE

2.1. Bevezetés

Az akut koronária szindróma (ACS) a korai halálozás egyik legfontosabb okává vált, világszerte a férfi és női populáció hatalmas hányadát fedi le. Ez minden bizonnyal összefügg a koszorúér-betegség (CAD) gyakori kockázati tényezőinek magas prevalenciájával, mint például az idős kor, a férfi nem, a diabétesz, a hiperlipidémia, a hipertónia és a dohányzás. (21,22,23) Ez valószínűleg az emberek életmódjában bekövetkezett jelentős változásokból ered.

Az ACS klinikai eredményei azonban ezektől a kockázati tényezőktől, valamint más relatív tényezőktől függenek, mint például az ACS típusa, a korábbi kórtörténet és a tünetek megjelenésétől a betegség bekövetkeztéig eltelt idő. Egy tanulmány kimutatta, hogy összefüggés volt az ACS típusa és a kardiovaszkuláris halálozás előfordulása között a hosszútávú nyomon követés során. (24) Egy másik tanulmányban pedig megállapították, hogy az ACS kimenetele függ az ellátásig eltelt időtől és szorosan kapcsolódik a megfelelő terápia megkezdéséhez. (25)

Ezenkívül számos nagy nemzetközi kutatás szól arról, hogy ACS kimenetele eltéréseket mutat a különböző országokban attól függően, hogy milyen típusú az ACS, milyenek az adott ország terápiás szokásai, valamint társadalmi-gazdasági jellemzők különbségei. (26)

Ezen eredmények eltéréseinek csökkentése érdekében az American Heart Association / American College of Cardiology (AHA / ACC) és az Európai Kardiológiai Társaság (ESC)

irányelveket tett közzé, amelyek terápiás ajánlásokat fogalmaznak meg az ACS revaszkularizációval történő kezelési stratégiáiról, mint a perkután koszorúér intervenció (PCI), a trombolízis és a koszorúér-bypass graft (CABG), kombinálva a gyógyszeres terápiával, amely magában foglalja az ischaemiás, trombocitaellenes, antikoaguláns és lipidcsökkentő gyógyszereket. (27,28) Mindazonáltal a nemzeti tanulmányok hiányosságokat tártak fel az ajánlások és a klinikai gyakorlatok között. Ezenkívül van néhány nemzetközi tanulmány, amelyben morbiditási és mortalitási adatokat közölnek, melyek a terápiás szokások különbségeiből adódnak. (26) Ezen adatokból kiindulva kutatást végeztünk az ACS prevalenciájának, kezelésének és prognózisának vizsgálatára. Továbbá értékeltük az irányelvek alkalmazását Magyarországot Irakkal összehasonlítva. A vizsgálat célja az volt, hogy bemutassa az akut koronária szindrómával Magyarországon felvett betegek jellemzőit Irakhoz képest és elemeztük, hogy a kórházi és az elbocsátás utáni 30 napos, valamint az egy éves kimenetelbeli eltérések magyarázhatók-e a betegek kiindulási jellemzőinek és klinikai kezelésének különbségeivel.

Az Európai Kardiológus Társaság 2020-ban megjelent ajánlása a GRACE-score (GS) meghatározását az ST-elevációval nem járó infarktus miatt kezelt betegeknél Ila osztályú, B evidenciájú eljárásnak határozza meg. Az ajánlás célja az volt, hogy változtasson a rutinszerűen végzett ellátáson és a megfigyelésen alapszik. Lényege az volt, hogy PCI-re a magas kockázatú csoportban ritkábban kerüljön sor, mint az alacsony, illetve közepes kockázatú csoportnál, annak ellenére, hogy a megmentett életek száma a magas kockázatú csoportban lenne a legmagasabb. (29)

2.2. Tudományos célkitűzés

Az akut koronária szindróma kialakulásában szerepet játszó rizikótényezők vizsgálata, valamint az életmódra gyakorolt hatása volt a tudományos célkitűzésem fő iránya. Összefüggéseket kerestünk a rizikótényezők, az életmód és az egészségi állapot között két különböző populációban. Kíváncsiak voltunk, hogy a magyar és az iraki akut koronária szindrómát elszenvedett populációban milyen különbségek fedezhetők fel, hiszen két teljesen különböző népcsoportról van szó, mind éghajlatot és földrajzi adottságot, mind táplálkozást és életmódot, életminőséget, mind az alapbetegségeket és az egészségügyi ellátást tekintve.

2.3. Anyag és módszer

Prospektív vizsgálatot végeztünk 2018 májusa és 2019 májusa között párhuzamosan a Pécsi Szívgyógyászati Klinikán és az iraki Al-Nasiriyah Szívközpontban. A két invazív kardiológiai intézet által ebben az időszakban felvett betegek adatbázisban rögzített adataiból dolgoztunk. Beválasztási kritérium volt, hogy a betegek akut koronária szindrómával diagnosztizált betegek legyenek, az irányelveknek megfelelően. Kizárási kritériumként szerepelt az instabil angina és a hiányos dokumentáció. A vizsgálatban 164 ACS beteg vett részt, 64 magyar és 100 iraki. Az adatgyűjtés módszere dokumentumelemzés és a kérdőív elemzés volt.

Az ACS diagnózisát a kezelőorvos állította fel ST-elevációval járó miokardiális infarktus (STEMI) és nem ST-elevációval járó miokardiális infarktus (NSTEMI) felosztásban az érvényes guidelineban szereplő kritériumok alapján, mégpedig az ESC és az AHA/ACC irányelvek szerint. A kritériumok pedig a mellkasi fájdalommal, az EKG elváltozással és a Troponin szint emelkedés voltak.

Az adatgyűjtés során rögzítettük a demográfiai adatokat, a kockázati tényezőket (dohányzás, diabétesz, hipertónia, diszlipidémia és a családban előfordult infarktus), a korábbi kórtörténet (korábbi miokardiális infarktus (MI), korábbi PCI és korábbi CABG), GRACE-score (GS) adatait. A legfontosabb változók közé tartoztak a kórházi felvétel során a pulzusszám (HR), a szisztolés vérnyomás, a diasztolés vérnyomás, a tropinin szint, a kreatinin szint és az ejekciós frakció. A kórházi kezelés legfontosabb változói pedig a PCI és CABG kezelések voltak. Felvételnél válogatás nélkül vizsgáltuk a GRACE-score alkalmazhatóságának kérdését, majd a GS validitásával végeztünk elemzést. A hipertóniát és a diabéteszt igazoltak tekintettük akkor is, ha nem szerepelt a kórelőzményben, de a kórházi felvétel után diagnosztizálták. A kezeléssel kapcsolatban rögzítettük a PCI-beavatkozást, a kórházi kezelés során észlelt szövődményeket. Primer perkután koronáriaintervenciónak azokat a katéteres beavatkozásokat tekintettük, melyek során az infarktusért felelős ér megnyitása érdekében végeztek és a beavatkozás előtt nem történt trombolízis. Továbbá utánköveztük a 30 napos és az egy éves halálozási adatokat és az életminőséget. Az általános életminőséget az SF-36 kérdőívvel vizsgáltuk. Ez az egyik leggyakrabban alkalmazott általános életminőség-kérdőív, melyet 50 országban validáltak. Az SF-36 az életminőség nyolc területét méri és 36 kérdést tartalmaz. Minden területhez 2-10 kérdés tartozik. Négy kérdéskör vonatkozik a fizikális egészségre (fizikai teljesítmény, szerep fizikai korlátozottsága, testi fájdalom, általános egészségi állapot) és négy a mentális egészségre (vitalitás, társadalmi tevékenység, szerep érzelmi

korlátozottsága, mentális egészség). Az SF-36 eredeti, magyar nyelven is validált változata az egyes életminőség területek jellemzésén túl összpontszámot nem számol, csak a 8 terület pontjait nézi és profilt állít elő.

A statisztikai elemzéshez az IBM SPSS 22.0 verzióját használtuk. A folytonos változókat standard átlag vagy medián és interkvartilis tartományként (IQR) fejezzük ki. A kategorikus változókat abszolút és relatív gyakoriságban fejeztük ki. A két ország közötti különbségeket a kategorikus változókat khi-négyzettel és a folytonos változókat T-próbával vagy Mann–Whitney U-tesztjével értékeltük. Egyváltozós és többváltozós logisztikai regressziót végeztünk a kórházi és az elbocsátás utáni 30 napos nemkívánatos kardiovaszkuláris események (MACE, definíció szerint halál, re-infarktus és stroke) előrejelzésére, kíváncsiak voltunk az események előfordulásának valószínűségére. A $p < 0,05$ értékeket tekintettük szignifikánsnak.

2.4. Eredmények

A betegek általános demográfiai és klinikai jellemzői a két országban némi hasonlóságot mutattak, de sok jelentős különbség is volt (1. táblázat).

1. táblázat: A vizsgálatban szereplő betegek kiindulási adatai

Változók	Magyarország n=64	Irak n= 100	p érték
Demográfia			
Kor (év)	68 (62 -74)	61(50 - 69)	< 0,001
Nem (ffi)	39 (60,9%)	72 (72,0%)	0,140
Rizikó faktorok			
Dohányzás	15 (23,4%)	33 (33,0%)	0,189
Hipertónia	57 (89,1%)	68 (68,0%)	0,002
Diabetes mellitus	25 (39,1%)	46 (46,0%)	0,382
Dislipidemia	41 (64,1%)	42 (42,0%)	0,006
Családi anamnézis	6 (9,4%)	24 (24,0%)	0,018
Korábbi MI	63 (98,4%)	24 (24,0 %)	< 0,001
Korábbi PCI	59 (92,2%)	23 (23,0 %)	< 0,001
Korábbi CABG	14 (21,9%)	1 (1,0%)	< 0,001
Klinikai jellemzők			
Tünetek kezdete 6 órán belül	29 (45,3%)	57 (57,0%)	0,144
Mellkasi fájdalom	53 (82,8 %)	96 (96,0%)	0,004
Pulzus	85,6 ±17.6	82,3 ±17.6	0,242
Szisztolés vérnyomás (mm Hg)	135 (130-150)	135 (116-148)	0,116
Diasztolés vérnyomás (mm Hg)	90 (80-90)	80 (70-90)	0,020
Creatinin (µmol/L)	75,0 (60,0-89,0)	85,0 (66,5-105,0)	0,005
Ejectiós Frakció ≤ 30%	3 (4,7%)	4 (4,0%)	0,832

Megjegyzés: A folytonos változókat átlag ± SD vagy medián (IQR) formájában fejeztük ki. Az adatokat relatív és abszolút gyakoriságban fejeztük ki a kategorikus változók esetében.

A betegek fiatalabbak voltak Irakban (61 vs. 68 év, p=0,001), és gyakrabban volt korábbi CAD a családban (9,4% vs. 24,0%, p=0,018), mint Magyarországon. Ezzel szemben a magyar betegeknél gyakrabban fordult elő hipertónia (89,1% vs. 68,0%, p=0,002), diszlipidémia (64,1% vs. 42,0%, p=0,006), korábbi MI (98,4% vs. 24,0%, p=0,000), korábbi PCI (92,2% vs. 23,0%, p=0,000) és korábbi CABG (21,9% vs. 1,0%, p=0,000), mint az iraki betegeknél. Ami

a felvételt követő klinikai jellemzőket illeti, az iraki betegekénél gyakrabban jelentkezett tipikus mellkasi fájdalom (96,0% vs. 82,8%, $p=0,004$) és magasabb volt a kreatinin szint (85,0 vs. 75,0 $\mu\text{mol/l}$, $p=0,005$), mint a magyar betegekénél. Ezzel szemben a magyar populációban gyakrabban fordult elő magasabb diasztolés vérnyomás (90 vs. 80 Hgmm, $p=0,020$), mint az irakiaknál.

A GRACE-score vizsgálata során csak olyan NSTEMI-s betegeket vizsgáltunk, akiknek minden adata rendelkezésre állt a számításhoz. A magyar populációban 44 páciensnél (68,7%), az irakiban 30 páciensnél (30%) volt elérhető. Vizsgáltuk a betegek megoszlását a GS szerint, az egyes kockázati csoportokban a PCI arányát, valamint több időpontban a betegek halálozását. Három kockázati csoport adatait hasonlítottuk össze a két populációban. A magyar betegek 64%-a, az iraki betegek 40%-a került a magas kockázati csoportba. A közepes kockázatú csoportba a magyar betegek 26%, az iraki betegek 46%-a tartozott, az alacsony kockázatú csoportba a magyar részről 10%, az iraki részről 14% került. Az életkor a GS egyik legfontosabb változója, így egyértelmű, hogy a magas kockázatú csoportba az idősebb betegek tartoztak. A három csoport átlag életkora Magyarországon $52,8 \pm 4,2$; $63,7 \pm 5,1$; $69,6 \pm 6,8$ Irakban pedig $50,1 \pm 5,7$; $58,6 \pm 7,2$; $65,2 \pm 8,1$. A nők minden kockázati csoportban idősebbek voltak, mint a férfiak, arányuk a rosszabb kilátású csoportokban magasabb volt Magyarországon 52,8%; 63%; 75%, Irakban pedig a magas kockázatú csoportban a férfiak voltak túlsúlyban (64,4%), a közepes és alacsony kockázatú csoportban pedig a nők voltak túlsúlyban (54,1%, 62,4%). Összehasonlítva a kórházi, 30 napos és egy éves halálozással, azt találtuk, hogy mindkét populációban a GS-nak megfelelően nőtt. (III magyar 0,5%, 1%, 3,6% vs III iraki 1%, 1,5% 3,8%) (II magyar 1,8 %, 4%, 11,6 % vs II iraki 2,1%, 4,3%, 10,2%) (I magyar 12,3%, 19%, 36,5% vs I iraki 14,1%, 19,8%, 40,1%). A 2. számú táblázatban jól látható, hogy a magyar GS és a halálozási adatok minden esetben alacsonyabbak, mint az iraki populációé.

2. táblázat Grace score és halálozás

Grace score és halálozás (%)	Magyarország			Irak		
	I.	II.	III.	I.	II.	III.
Kockázati csoport	I.	II.	III.	I.	II.	III.
Kórházi halálozás	12,3%	1,8%	0,5%	14,1%	2,1%	1%
30 napos halálozás	19%	4%	1%	19,8%	4,3%	1,5%
1 éves halálozás	36,5%	11,6%	3,6%	40,1%	10,2%	3,8%

Összességében koronarográfiát gyakrabban végeztek Magyarországon, mint Irakban (29,0% vs. 6,3%, $p=0,000$). (3. táblázat).

3. táblázat: Kórházi kezelési stratégia a vizsgált betegcsoportban

Változók	Magyarország n=64	Irak n= 100	p érték
Főbb vizsgálatok			
Enzimek (TnI; CK; CK-MB)	57 (89,1%)	84 (84,0%)	0,362
Diagnózis			
STEMI	17/64 (26,6%)	64/100 (64,0%)	0,000
NSTEMI/UA	47/64(73,4%)	36 /100(36,0%)	
Kórházi terápia			
PCI	59/64 (92,2%)	70/100 (70,0%)	0,001
CABG	7/64(10,9%)	0/100 (0,0%)	0,001
Reperfúziós terápia (STEMI)			
Primary PCI	16/17 (94,1%)	46 /64(71,9%)	0,046

Megjegyzés: Az adatok relatív és abszolút gyakoriságban vannak kifejezve.

A kórházi felvételnél felállított diagnózisokat tekintve, az iraki betegeknél gyakrabban diagnosztizáltak STEMI-t (64,0% vs. 26,6%). Ezzel szemben a magyar betegeknél gyakrabban diagnosztizáltak NSTEMI-t (73,4% vs. 36,0%). Az ellátási protokollt tekintve, PCI-t gyakrabban végeztek Magyarországon (92,2% vs. 70,0%, $p=0,001$), mint Irakban. A CABG-t pedig csak Magyarországon végeztek (10,9% vs. 0,0%, $p=0,001$), míg Irakban nem (3. táblázat). A STEMI-vel diagnosztizált betegek esetében reperfúziós terápiát, primer PCI-t Magyarországon gyakrabban végeztek (94,1% vs. 71,9%, $p = 0,048$), mint Irakban (3. táblázat).

Magyarországon az NSTEMI miatt PCI-re került betegek 11,8 %-ában lett negatív a koronarográfia eredménye, míg a STEMI-s betegek esetén ugyanezen érték nem érte el a 4%-ot. Irakban az NSTEMI-s betegek 18%-ában lett negatív a koronarográfia, míg a STEMI-s betegeknél, annak ellenére, hogy sokkal kevesebb PCI-t végeznek, 5%-ban lett negatív a PCI eredménye.

A kórházi felvétel során nem volt szignifikáns különbség Magyarország és Irak között a halálozási rátát tekintve (6,3% vs. 3,0%), valamint a kardiogén sokk (7,8% vs. 5,0%), a stroke

(0,0% vs. 2,0%) és a MACE (sorrendben 14,1% vs. 11,0%) esetében sem. Az iraki betegeknel azonban magasabb volt a kórházi reinfarktus aránya (14,1% vs. 4,0%, $p=0,020$), mint a magyaroknál (4. táblázat). Statisztikailag szignifikáns különbség volt Magyarország és Irak kórházon kívüli eseményeinek összehasonlításakor a halálozási arányt tekintve (7,8% vs. 16% $p=0,002$), de az ismételt infarktus (8,3% vs. 13,4%), a kardiogén sokk (0,0% vs. 3,1%), a stroke (6,3% vs. 2,0%) és a MACE (15,0% vs. 13,5%) tekintetében nem volt szignifikáns különbség (4. táblázat).

4. Táblázat: Kórházi és 30 napos túlélés

Kórházi halálozás és szövődmények	Magyarország n=64	Irak n= 100	p érték
Halálozás	4 (6,3%)	3 (3,0%)	0,315
Reinfarktus	2 (4,1%)	14 (14,0%)	0,020
Kardiogén sokk	5 (7,8%)	5 (5,0%)	0,463
Stroke	0 (0,0%)	2 (2,0%)	0,255
MACE	9 (14,1%)	9 (9,0%)	0,312
30 napos halálozás és szövődmények	Magyarország n=64	Irak n= 100	p érték
Halálozás	5 (7,8%)	16 (16,0%)	0,002
Reinfarktus	10 (15,6%)	17 (17,0%)	0,817
Kardiogén sokk	5 (7,8%)	7 (7,0%)	0,845
Stroke	4 (6,3%)	2 (2,0%)	0,161
MACE	15 (23,4%)	24 (24,0%)	0,934

Megjegyzés: Az adatok relatív és abszolút gyakoriságban vannak kifejezve.

Az 5. és 6. táblázat a súlyos kardiovaszkuláris események befolyásoló tényezőit mutatja be a kórházi felvételkor és 30 nappal az elbocsátás után a vizsgált populációban. A STEMI-vel rendelkező betegeknel magasabb volt a kórházi MACE [esélyhányados (OR), 95%-os konfidencia intervallum = 0,087, 95% CI 0,020-0,376, $p = 0,001$] és 30 nappal követő MACE (OR = 0,308, 95% CI 0,101-0,937, $p = 0,038$) kockázata, mint az NSTEMI-ben szenvedő betegeknel. Továbbá a tünetek megjelenése utáni >6. órában mind a kórházi MACE-vel (OR =

1,858, 95% CI 0,556-6,215, p = 0,021), mind az ACS-t követő 30 nappal (OR = 1,143, 95% CI 0,395-3,309, p = 0,018).

5. táblázat: A kórházon belüli főbb nemkívánatos kardiovaszkuláris események rizikófaktorai a vizsgálat betegeknél

Változók	Kórházi MACE	p érték
	OR (95% CI)	
Kor (év)	0,973 (0,926, 1,022)	0,278
Pulzus	0,975 (0,940, 1,011)	0,176
Szisztolés vérnyomás (mm Hg)	1,011 (0,987, 1,036)	0,377
Kreatinin (µmol/L)	1,017 (0,994, 1,040)	0,142
Ejekciós Frakció ≤ 30%	15,042 (1,516, 149,264)	0,021
STEMI vs. NSTEMI/ UA	0,087 (0,020, 0,376)	0,001
Tünetek jelentkezése >6 óra	1,858 (0,556, 6,215)	0,314

Megjegyzés: Többváltozós logisztikai regressziós modell a kórházi súlyos nemkívánatos kardiovaszkuláris események (MACE; halál, reinfarktus és stroke) előrejelzőinek értékelésére.

6. táblázat: A főbb kardiovaszkuláris nemkívánatos események rizikófaktorai 30 napon belül a vizsgálat betegeknél

Változók	30 nap elteltével MACE	p érték
	OR (95% CI)	
Kor (év)	1,032 (0,987, 1,078)	0,167
Pulzus	0,976 (0,944, 1,010)	0,166
Szisztolés vérnyomás (mm Hg)	1,007 (0,985, 1,031)	0,527
Kreatinin (µmol/L)	1,015 (0,995, 1,034)	0,138
Ejekciós Frakció ≤ 30%	10,759 (1,505, 76,929)	0,018
STEMI v. NSTEMI/ UA	0,308 (0,101, 0,937)	0,038
Symptom onset to presentation >6 hr	1,143 (0,395, 3,309)	0,805

Többváltozós logisztikai regressziós modell a kibocsátás utáni 30 nap független prediktorainak értékelésére jelentős nemkívánatos kardiovaszkuláris események (halál, reinfarktus és stroke). A GRACE kockázati pontszám változóival korrigálva [életkor, pulzusszám, szisztolés vérnyomás, szérum kreatinin, szívenzim (pozitív vagy negatív) és ST szegmens eltérés STEMI használatával. NSTEMI /UA mint referencia], és a tünetek megjelenése a megjelenésig (>6 vr.<6 óra).

A halálozási adatokat több szempontból is megvizsgáltuk. Összefüggést kerestünk a nem és a halálozás között. A szakirodalmakat tekintve a nők halálozása általában magasabb a férfiakénál és ezt a tényt a mi vizsgálatunk is alátámasztotta. Az egy éves kutatás alatt a 30 napos halálozás az 55-69 éves nők esetében volt szignifikánsan magasabb a férfiakhoz képest ($p=0,002$).

A halálozást vizsgáltuk aszerint is, hogy a betegek részesültek-e PCI-kezelésben. Az adatok azt mutatták, hogy az invazív kezelésben részesülő, illetve az ilyen kezelést nem kapó betegek esetében mindkét időpontban (30 napos és 1 éves) nőtt a halálozás. Ebből következik, hogy az iraki betegek halálozása magasabb volt, hiszen itt lényegesen kevesebb invazív beavatkozás történt. ($p=0,002$) Figyelemre méltó az invazív kezelésben nem részesülő betegek 1 éves halálozási mutatóinak emelkedése. A teljes mintából kiválogattuk azon betegeket, akik nem részesültek invazív kezelésben és összehasonlítottuk azokkal, akik részesültek és szignifikáns különbséget kaptunk. ($p=0,003$) A PCI kezelésben nem részesülő betegek halálozási mértékének romlása jelentősnek tekinthető. A 30 napos halálozás 3,2%-kal, az egy éves halálozás 4,2%-kal emelkedett. A növekedés mindkét halálozás esetén szignifikáns. ($p<0,001$)

Az életkor a túlélés tekintetében igen fontosnak bizonyult. A halálozás kockázata évtizedenként 60%-kal nőtt az egész populációban. a PCI-vel kezelt betegek prognózisa lényegesen jobb volt mind a két betegcsoportban. ($p<0,005$) A korcsoport szerinti analízis esetén igazolódott, hogy a revaszkularizáció kedvezően hat a 70 évnél idősebb betegek esetén is. (HR: 0,59 95%)

A betegek az infarktus után SF-36 életminőség kérdőívet töltöttek ki, majd a két populáció válaszait összehasonlítottuk mind az 5 kérdéses csoport összpontszáma alapján. A mindennapi tevékenység tekintetében nem volt szignifikáns különbség ($p=0,084$). A betegek által megítélt fizikális egészség esetén a magyar populáció javára szignifikáns különbséget találtunk ($p<0,001$). A lelki állapotot tekintve szintén a magyar populáció ítélte jobbnak ($p<0,001$). Az energia és érzelmi állapotnál nem találtunk különbséget ($p=0,032$). Az általános egészségi állapot megítélésében sem volt különbség a két populáció között ($p=0,076$).

2.5. Megbeszélés

Néhány, már korábban végzett külföldi kutatás és klinikai vizsgálat nemzetközi különbségeket mutatott be az ACS prevalenciájában és eredményeiben. (30) A mi összehasonlító vizsgálatunkban is azt találtuk, hogy az alkalmazott gyógyszeres terápia, a PCI és CABG eljárások gyakoribbak voltak Magyarországon, mint Irakban. Továbbá adataink azt mutatták, hogy Magyarországon magasabb volt a kórházi szövődmények aránya, mint Irakban.

Eredményeink szerint, számos jelentős különbség volt a demográfiai és klinikai jellemzők tekintetében. Az iraki betegek fiatalabb életkora azt tükrözheti, hogy több a fizikai megterhelés ebben a populációban, a cukorbetegség magasabb előfordulása a több stresszt és a CAD családi anamnézise pedig a genetikai tényezőket. A mi vizsgálatunkban az eredmények nem voltak összhangban számos olyan korábbi vizsgálattal, amelyek bizonyítják, hogy az ACS-ben szenvedő betegek a Közel-Keleten körülbelül egy évtizeddel fiatalabbak, mint a fejlett országokban és magasabb a cukorbetegség előfordulása is (31). A mi eredményeink szerint mindkét országban a betegek idősebbek voltak. Az adatok közvetlenül összhangban vannak a korábbi eredményekkel, amelyek az ACS magas előfordulását jelzik az idős betegek körében, a 65-75 éves korcsoportban, mely kórházi felvételek körülbelül 60% -át teszik ki. Ez a korcsoport képviseli a legmagasabb halálozási arányt az ACS betegek körében, azaz 85% -ot. (32).

A GRACE-score alkalmas eszköznek bizonyult az általunk vizsgált populáció prognózisának megítélésében. Megállapíthatjuk, hogy mindkét országban igazolódott a kockázatkezelés paradoxon, melynek lényege, hogy az invazív beavatkozás a magas kockázatú csoportban ritkábban kerül alkalmazásra, mint a közepes és alacsony kockázatú csoportban, annak ellenére, hogy a megmentett életek száma a magas kockázatú csoportban lenne magasabb. A vizsgálatunk adatai megerősítik az ESC 2020-as guidelineet, mely szerint az akut miokardiális infarktus kezelési stratégiájának meghatározásakor érdemes figyelembe venni. (29)

A hipertóniának, diszlipidémiának, korábbi AMI-nak és korábbi PCI-nek magasabb az előfordulása Magyarországon, mely a helytelen életmódra utalhat. Magyarország a hatodik helyen áll a világ legegészségtelenebb országainak listáján az alkohol- és dohányfogyasztás, valamint az elhízás előfordulása tekintetében – derül ki a Clinic Compare brit klinikai összehasonlító weboldal által az Egészségügyi Világszervezet (WHO) adatai és más források alapján összeállított felmérésből. (33) Egy magyarországi lakossági felmérés legfrissebb megállapítása szerint a hipertónia a 10 milliós összlakosságból körülbelül 2,4 millió embert érint. Magyarországon a hipertónia előfordulása a 60 év körüli korcsoportban hasonló a világ más részein megfigyelt értékekhez. (34). Továbbá egy másik, a Magyar Miokardiális Infarktus Regiszterben tárolt információkon alapuló kutatás megállapította, hogy a DM, a hipertónia, a perifériás érbetegség, valamint a miokardiális infarktus és stroke előfordulása szignifikánsan gyakoribb volt a magyar betegeknél. (35) A jelenlegi eredményekkel összhangban korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy Magyarországon a cukorbetegség nagyobb arányban haladták meg a célértékeket, mint az európai felmérések átlagai. A magyar mintákban magasabb volt a

dohányosok aránya, míg az elhízott és túlsúlyos betegek aránya hasonló volt az európai mintához. (36)

A klinikai jellemzők (tünetek megjelenése, pulzusszám és szisztolés vérnyomás) mindkét országban hasonló infarktus súlyosságra utalnak. A tipikus mellkasi fájdalom és kreatinin szint magasabb volt Irakban.

A kórházi felvétel során kalkulált GRACE-score eredményeink azt mutatták, hogy mindkét betegcsoport esetén alkalmasnak bizonyult a prognózis megítélésére, valamint a mi vizsgálatunk eredményei is megerősítik az ESC 2020. évi ajánlását, mely szerint az NSTEMI betegek kezelési stratégiájának meghatározásakor javasolt figyelembe venni a GRACE-score értékeit. (29)

Az eredmények azt mutatják, hogy az iraki betegeknél gyakrabban diagnosztizáltak STEMI-t. Irakban a PCI és a CABG aránya szignifikánsan alacsonyabb volt, mint Magyarországon. Ami a STEMI-vel diagnosztizált betegek reperfüziós terápiáját illeti, a primer PCI gyakoribb volt Magyarországon, mint Irakban. Ez az eredmény összhangban volt a Magyar Infarktus Regiszterben rögzített adatokkal, ahol a STEMI-s betegek 91,1%-ánál végeztek primer percutan coronaria intervenciót (PPCI). Ennek háttérében az állhat, hogy Irakban hiány van azokból az intézményekből, ahol PCI-t tudnak végezni, a betegek nagy száma ellenére. Ez a tanulmány tehát megerősítette a korábbi klinikai vizsgálatok eredményeit, amelyek szerint az ACS-betegek kezelésében az országok közötti ellátási gyakorlat széles skálán mozog. Alátámasztottuk, hogy az irányelvek és a klinikai gyakorlat eltéréseket mutat egymástól. (37)

A mortalitási adatok mindkét országban a kórházi felvétel során hasonlóak voltak, majd a 30 napos és az egy éves utánkövetés után különbségek voltak felfedezhetők. Magyarországon a kórházi felvétel során a szövődmények gyakrabban fordultak elő. Ennek oka lehet, hogy Magyarországon magasabbak a kockázati tényezők, például az idős kor, a magas vérnyomás, a diszlipidémia, a korábbi MI és a korábbi PCI előfordulása, mint Irakban. A 30 napos és 1 éves halálozás pedig a magyar populációban kedvezőbben alakult, mint az irakiban, ennek háttérében az áll, hogy Magyarországon gyakoribb a primer PCI, mely egyenesen arányos a kedvezőbb halálozási eredményekkel. További fontos eredmény volt, hogy a STEMI-vel rendelkező betegeknél nagyobb volt a súlyos nemkívánatos kardiovaszkuláris események (MACE) kockázata a kórházban és 30 nappal az elbocsátás után is, mint az NSTEMI-s betegeknél.

A továbbiakban érdekes kutatás volna az általunk vizsgált betegcsoport hosszútávú prognózisának vizsgálata. Vajon milyen eredmények születnének 10 év múlva a két országban? Érdekesség, hogy a két populáció által szubjektíven megítélt egészségi állapotban csupán a fizikális egészség és a lelki állapot mutat különbséget az életminőség kérdőív alapján, az általános egészségi állapotukat hasonlóan ítélte meg a két népcsoport.

2.6. Következtetések

Eredményeink azt mutatták, hogy az ACS kimenetelének eltérései a társadalmi-gazdasági jellemzők, a betegség súlyossága és a terápiás kezelés különbségeinek köszönhetőek mindkét országban. Ezenkívül a pénzügyi és adminisztratív tényezők nyilvánvalóan hatással vannak az orvosi döntéshozatalra és a nyújtott szolgáltatások minőségére.

A két ország ACS ellátásában felfedeztünk néhány különbséget. Magyarországon az európai guideline szerinti betegutak vannak érvényben, mely szerint az ST-elevációval járó infarktus esetén az első észlelő ellátó 10 percen belül készít EKG-t, amit telefonon küld a PCI centrumba, ahol a beteg 90 percen belül ellátásra kerül. Irakban az első észlelő nem feltétlenül készít EKG-t és a páciens a sürgősségi betegellátó osztályra szállítja, ahonnan tovább irányítják a PCI centrumba többek között az ott készült EKG alapján. Kíváncsiak voltunk, hogy ezen különbség befolyásolja-e az ACS kimenetelét.

Összehasonlítottuk a két csoport halálozási mutatóit és megvizsgáltuk, hogy azon betegeknél, akiknél az első 10 percen belül készült EKG, valamint akik rögtön a PCI központba kerültek 90 percen belül jobb mortalitási adatokkal rendelkeztek.

Összehasonlítottuk a magyar és iraki halálozásokat és arra a következtetésre jutottunk, hogy az invazív beavatkozások nagy mértékben befolyásolják a halálozási rátákat, hiszen Irakban a PCI centrumok elhelyezkedése és kapacitása lényegesen kisebb, mint Magyarországé, ami a kutatásunk szerint nagy mértékben befolyásolja az akut koronária szindróma halálozását.

3. TIROZINOK ÉS AKUT KORONÁRIA SZINDRÓM RIZIKÓFAKTOROK ÖSSZEHOSONLÍTÓ ELEMZÉSE

3.1. Bevezetés

Az akut koronária szindróma (ACS) megjelenési formái az instabil angina a nem ST-elevációval járó miokardiális infarktus és az ST-elevációval járó miokardiális infarktus. (21) Ennek hátterében a koszorúér-ateroszklerotikus plakkok szakadásával kialakuló részleges vagy teljes trombusképződés áll. Iszkémia során számos metabolikus változás történik, többek között fokozódik az anaerob metabolizmus. A reaktív oxigén származékok (ROS) által megnövekszik az oxidatív stressz szintje, amely számos gyulladásos mediátor termelődését okozza, mindezek pedig különböző proteázok aktiválásán keresztül a pumpafunkciók zavarát, aritmiákat, végül nekrozist és apoptózist eredményeznek a miokardiumban. A reaktív oxigén származékok (ROS) létfontosságú szerepet játszanak az érrendszeri gyulladásban az aterogenezis során egészen az első ateroszklerotikus letapadástól a plakkszakadás kialakulásáig. (39)

Az oxidatív stressz körülmények között a szabadgyökök szintje megemelkedik, a hidroxil gyökök oxidálhatják a fenilalanin (Phe) benzilgyűrűjét, így különböző tirozin (Tyr) izomerek (meta-tirozin, orto-tirozin, és para-tirozin; m-, o- és p-Tyr) képződnek. Ezek a Tyr izomerek lényeges szerepet töltenek be a krónikus gyulladások kialakulásában, melynek a szív esetében az akut koronária szindróma a megjelenési formája. (40)

Készült egy közös tanulmányunk, melyben összehasonlították a STEMI-vel és NSTEMI-vel rendelkező betegek Phe és Tyr izomerek szérumszintjét a szívkatéterezés során vett vérmintákban, majd ugyanezen betegcsoporttal történt egy életminőség felmérés. Kiemelten kezeltük az ACS rizikófaktorait, melyek közül a kapott eredmények alapján a hipertónia, a diabétesz és a dohányzás kerültek alaposabb feltérképezésre. Az életminőségen belül vizsgáltuk továbbá az infarktust túlélő betegek terápiahűségét, a másodlagos megelőzés szempontjából fontos gyógyszeres kezeléseket. (41)

A dohányzás és az infarktus közötti szoros kapcsolatot már az 1960-70-es években bizonyították. (42) Az akut koronária szindróma utáni túlélésben, viszont nem egyértelmű a kapcsolat a dohányzással. Számos kutatás szól arról, hogy a dohányosok prognózisa jobb, melyet azzal próbálnak alátámasztani, hogy a dohányosok korábban kapnak infarktust, így a fiatalabb kor állhat annak hátterében, hogy jobbak a halálozási adatok. Kíváncsiak voltunk tehát, hogy a dohányosok esetében magyarázható-e önmagában a fiatalabb életkorral a jobb

prognózis, valamint mutatnak e az oxidatív stressz faktorok összefüggést a dohányzással és a túléléssel.

Már 2010-ben készült egy tanulmány a Szegedi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinikáján, mely megemlíti az oxidatív stresszt, mint a hipertóniát kedvezőtlenül befolyásoló faktort. (44)

A dohányzás az ACS egyik fő megelőzhető kockázati tényezője, amelyet az ateroszklerózis beindulása és progressziója indukál. A cigarettázás és a szív- és érrendszeri diszfunkció közötti összefüggést magában foglaló patofiziológiai mechanizmusok még mindig nagyrészt homályosak. (45) Számos tanulmány azonban bebizonyította, hogy a cigarettázás különböző kockázatokot vált ki. Ezek a kockázatok magukban foglalják az LDL oxidatív stresszét, az érrendszeri gyulladást, a vérlemezke koagulációját és az érrendszeri diszfunkciót. Ezenkívül megállapították, hogy a cigarettázás rontja a szérum lipidprofilot a jelenlegi dohányosoknál, a krónikus dohányosoknál, az aktív dohányosoknál és a passzív dohányosoknál. Végül megállapították, hogy a cigarettázás káros hatással van a szív- és érrendszerre. (46)

Ebben a tanulmányban a jelenlegi dohányosokat, a volt dohányosokat és a soha nem dohányzókat a következők szerint határozzák meg: a WHO kritériumai szerint három csoport különböztethető meg, 1. Jelenlegi dohányos az a személy, aki a felmérés időpontjában naponta vagy alkalmanként dohányzik bármilyen dohányterméket. 2. Az exdohányos (korábbi) olyan személy, aki korábban napi dohányos volt, de az elmúlt 6 hónapban nem dohányzott. 3. A „neversmoker” olyan személy, aki soha nem dohányzott, illetve soha nem volt napi dohányos (47)

A 2016-os európai kardiovaszkuláris prevenció irányelvben I/B szintű ajánlásként fogalmazódik meg, hogy a kiegyensúlyozott táplálkozás ajánlott mindenkinek, mint a kardiovaszkuláris betegségeket megelőző étrend. Magyarországon a kiegyensúlyozott táplálkozásra vonatkozó irányelveket az MDOSZ által összeállított OKOSTÁNYÉR foglalja össze (48). A 2016-os ESC-ajánlásban a következő kulcsüzeneteket fogalmazták meg: A táplálkozás kétségkívül befolyásolja a kardiovaszkuláris betegségek és más krónikus megbetegedések kialakulásának rizikóját. A táplálkozás hatása több szinten bizonyítható, így a tápanyagok bevitelének, az élelmiszercsoportok fogyasztásának és a táplálkozási mintázatnak a vizsgálatával. A szükségletnek megfelelő energiabevitel biztosítása, a normál tápláltsági állapot (BMI 20–25 kg/m²) elérése vagy megtartása a cél. Általánosan kijelenthető, hogy a kiegyensúlyozott táplálkozás mellett szükségtelen étrendkiegészítőket szedni. Az Amerikai Táplálkozási Akadémia 2018-ban publikált ajánlása szerint minden prediabéteszes diagnózis megszületésekor azonnal és utána rendszeresen

élethossziglan dietetikusnak referálni kell. A bizonyítékokon alapuló orvoslás szerint nemcsak klinikai javulást, de anyagi megtakarítást jelent a dietetikus által nyújtott egyéni terápia (49).

A különböző ajánlások különböző módon közelítik meg az elsődleges és a másodlagos megelőzésben javasolt étrendet, bár bizonyos sarokkövek azonosak. Az Európa-szerte a különböző betegségekben alapnak tartott NICE-irányelvek közül a témánkkal foglalkozó legfrissebb, 2014-es verzióban a következőket ajánlja: a napi zsírfelvétel kevesebb kell, hogy legyen 30 energia%-nál. A telített zsírsavak <7 energia%-ot tegyenek ki. (50). Fontos tisztázni még, hogy a legutóbbi kutatások szerint az étrend koleszterintartalmának változását nem követi a szérum koleszterinszintjének változása. (51)

Fizikai aktivitás közben megnövekszik az oxigén és tápanyag iránti igény, elsősorban az izomzat részéről. Ennek kielégítésére megváltozik a keringő vérmennyiség eloszlása is, az egyéb szervek kevesebb vért kapnak, hogy a többletet a dolgozó izmok kapják meg. Fokozatosan emelkedő intenzitású dinamikus terheléssel párhuzamosan nő a verőtérfogat, amíg a szív el nem éri a 130-150/perces szívfrekvenciát. Ezt követően a szívfrekvencia tovább nőhet a terhelés folytatása esetén, serdülőkorban elérheti 205-220/perc értéket is, azonban a verőtérfogat a frekvencia növekedésével már nem nő párhuzamosan. (52) Edzés hatására a szív alkalmazkodik a fokozott igényekhez, nő a szívizom összehúzódó képessége, a szív bal kamrája több vért képes befogadni, mindennek következményeként megnő a verőtérfogat. A sportolás közbeni magas pulzusszám és a megnőtt verőtérfogat eredményezi, hogy ilyenkor a perctérfogat is jelentősen megnő, a nyugalmi átlagos 6,5 l/percről akár 21 l/perc fölé is. Rendszeres edzés hatása abban is megmutatkozik, hogy fokozatosan megnő a szív tömege, ami a szívizom megnövekedésében nyilvánul meg. Ezt nevezik hipertrófiának, ami egészséges alkalmazkodási jelenség, szemben a beteg szívizom esetében is létező hipertrófiával, ami azonban ettől szerkezetileg eltérő. Terheléskor az edzetlenekhez képest fokozottabban hatnak a szimpatikus tényezők. Ennek eredménye a sportolók lassabb nyugalmi pulzusa - ez az edzéshatás már fiatal korban is érvényesül -, a jobb oxigén kihasználás. Terheléskor az edzett szív magas szívfrekvencia mellett is tudja növelni a verőtérfogatot - szemben az edzetlenekkel - s ezáltal a perctérfogatot is.(52)

A vérkeringést befolyásoló, illetve hatékonyabbá tevő adaptációs folyamatokat kiegészítik a perifériás alkalmazkodással kapcsolatos jelenségek: javul a szervek, így az izomzat hajszalerekkel való ellátása állóképességi edzés hatására, ami szintén az oxigén ellátás javítását célozza; az izmokon belül is hatékonyabbá válik a vér eloszlása; növekszik az aerob és anaerob anyagcserében részt vevő enzimek aktivitása. (52)

3.2. Tudományos célkitűzés

A vizsgálat tudományos célkitűzése volt, hogy összefüggéseket keressünk a tirozinok és az akut koronária szindróma között, majd ehhez csatlakozva felmerült a kérdés, hogy vajon vonhatók e párhuzamok a tirozin szintek és az életminőség között ebben a betegcsoportban. Ezen gondolatmenet indította el ezt az alapvetően a bázis vizsgálattal összefüggő, de az életminőséget vizsgáló kutatást, melyet egy SF-36 életminőség kérdőívvel zártunk.

3.3. Anyag és módszer

Prospektív vizsgálatot végeztük a Pécsi Tudományegyetem Szívgyógyászati Klinikáján 2017 január és 2017 március között. Elsősorban az ACS-t követően a PCI során katéterrel vett vérmintából oxidatív stressz szinteket néztek, mely egy igen innovatív módja az akut koronária szindróma kutatásának. Ugyanezen betegekről további információkat nyertünk a MedSol rendszeréből. Adatelemzés során megnéztük a rizikófaktorok jelenlétét. Különös figyelmet fordítottunk a hipertónia meglétére, a korábbi és aktuális laboreredmények közül a lipidszintekre, a vércukor értékekre. Ezen felül a családi anamnézis és a dohányzás is fontos szempontként szerepelt a kutatásban. Az első része a mintavétel volt, mely a PCI során zajlott. A katéter bevezetése során 3, esetenként 4 helyről vettek mintát a páciensektől, melyből fenilalanin és tirozin izomer szinteket néztek. A vizsgálat második része az adatelemzés volt, a harmadik pedig, a páciensek életmódjának utánkövetése, melynek eszköze is adatelemzés volt.

A dohányzási szokások tekintetében 3 kategóriába soroltuk a betegeket, soha nem dohányzott, korábban dohányzott, jelenleg is dohányzik. Vizsgálatunk végpontja volt a kardiogén okból bekövetkezett halálozás. A halálozást befolyásoló tényezők közül a dohányzás volt a kiemelt tényező, de a családi anamnézis, a társbetegségek is a vizsgálat fókuszában voltak, mind a STEMI, mind az NSTEMI csoportban. Arra voltunk kíváncsiak, hogy a dohányzás önmagában rendelkezik e szignifikáns prediktív hatással.

A vizsgálat végén a betegek egy SF-36 életminőség kérdőívet töltöttek ki, mely 5 szempont szerint vizsgálja a betegek által szubjektíven megítélt életminőséget.

A beválasztási kritériumok között szerepelt az ACS diagnosztizálásának alapkövetelményei, így a T-troponin pozitivitás, ST elevációval vagy ST eleváció nélküli AMI-t igazoló EKG eltérések. Az ACS diagnózisát az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) és az Amerikai Szív

Társaság/Amerikai Kardiológiai Társaság (AHA/ACC) által meghatározott elvek szerint végeztük. (27) A vizsgálatban 44 ACS-es beteg vett részt. A vizsgálatot a Regionális és a Pécsi Tudományegyetem Intézményi Kutatásetikai Bizottsága (4511/2016) hagyta jóvá. Mindegyik, a vizsgálatban részt vevő beteg aláírt egy beleegyező nyilatkozatot, miután a páciensek egyértelmű tájékoztatást kaptak a vizsgálat részleteiről.

3.4. Eredmények

Betegeink kutatásunk szempontjából leglényegesebb klinikai adatait a 6. táblázatban foglaltuk össze. A 44 ACS-es beteg átlagéletkora 68,1 év volt. A betegek 75 %-a nő és 25%-a férfi. BMI-t tekintve a teljes populáció az I. fokú elhízás kategóriába volt sorolható. A rizikófaktorokat tekintve a hipertónia emelhető ki, hiszen igen magas százalékban (79,5%) volt jelen a vizsgált populációban. A STEMI és NSTEMI megoszlása 52,3 % vs 47,7 % volt, ami megfelel a szakirodalmi adatoknak. A teljesség igénye miatt ebben a táblázatban feltüntettük az adatbázisban talált adatokat az egészséges táplálkozásról és rendszeres testmozgásról. A betegek 56 %-nál találtunk diétával kapcsolatos adatot. A rendszeres testmozgásról igen alacsony, mindössze 11 %-ban volt információ a korábbi kórházi dokumentációk alapján. Ezen adatokat a 7. táblázatban láthatjuk összefoglalva.

7. táblázat Klinikai adatok

Változók	ACS betegek n=44
Kor (év)	68,1
Nő	75%
Férfi	25%
Magasság (cm)	161,3
Súly (kg)	84
BMI (kg/m ²)	32,41
Dohányzás	38%
Hipertónia	79,5%
Diabétesz	36,4%
STEMI	52,3%
NSTEMI	47,7%
Egészséges táplálkozás	56%

Majd összehasonlítottuk a két különböző csoport ugyanezen adatait. Az NSTEMI csoport idősebb volt 2,7 évvel. Mindkét csoportban a női nem volt túlsúlyban. (73,9%, 76,2%) A BMI-t tekintve mindkét populáció az I. fokú elhízás kategóriába tartozik (30,86 kg/m² vs 33,18 kg/m²), de a NSTEMI csoportban találtunk magasabb BMI-t. Dohányzási szokásokat tekintve az STEMI csoportban több dohányos volt. (26% vs 52%) Igen érdekes adat, hogy mind a hipertónia, mind a DM esetében az NSTEMI csoportban lényegesen több volt a cukorbeteg (30% vs 42%) és a magasvérnyomással (65% vs 95%) rendelkező beteg. A STEMI és NSTEMI eloszlását tekintve, hasonló adatokat kaptunk, de a STEMI volt túlsúlyban. Az életmód szempontjából fontosnak tartott sport pedig mindkét csoportban alacsony számot mutatott, de az NSTEMI csoportban csupán 8% volt. Összehasonlítva a két csoportot a hipertónia (p=0,001) és a diabétesz (p=0,005) esetében találtunk szignifikáns különbséget.

8. táblázat Klinikai adatok STEMI és NSTEMI

Változók	STEMI n=23	NSTEMI n= 21	p érték
Kor (év)	66,8	69,5	0,543
Nő	17 fő (73,9 %)	16 fő (76,2%)	0,345
Férfi	6 fő (26,1%)	5 fő (23,8 %)	0,287
Magasság (cm)	161,3	160,2	
Súly (kg)	80	86	
BMI (kg/m ²)	30,86	33,18	0,054
Dohányzás	12 (52,4%)	5 (26,1%)	0,005
Hipertónia	15 (65,2%)	20 (95,2%)	0,001
Diabétesz	7 (30,4%)	9 (42,9%)	0,008
Egészséges táplálkozás	34 %	62%	0,012
Sport	16 %	8%	0,632

Megjegyzés: Az adatok abszolút és relatív gyakoriságban vannak kifejezve.

A vizsgálat időpontjában a dohányosok átlagéletkorát tekintve 8 évvel fiatalabbak voltak azoknál, akik soha nem dohányoztak és 5 évvel azoknál, akik korábban dohányoztak. A vizsgálatban attól függetlenül, hogy a nők aránya magasabb volt, a dohányosok között volt több a férfiak részaránya, mint a nem dohányzó csoportban (21% vs 15%). Több nem dohányzó beteg volt a diabéteszes és hipertóniás. (17% vs 8%, 24% vs 12%). A dohányosok között többször fordult elő az STEMI, mint az NSTEMI. Összességében kijelenthetjük, hogy a nem dohányosok a halálozási rizikó szempontjából kockázatosabb profillal rendelkeznek, mind a dohányosok.

Megvizsgáltuk a 30 napos halálozást a dohányosok és nem dohányosok esetében és azt az eredményt kaptuk, hogy a nem dohányosok halálozása magasabb volt. Megnézve az egyéb tényezőket ez az eredmény annak köszönhető, hogy a nem dohányzóknak magasabb az életkora, valamint több a társbetegsége, mint a dohányosoké.

9. táblázat Akut kornária szindrómás betegek túlélése

Túlélés	STEMI	NSTEMI	p érték
30 napos	43%	50%	0,068
1 éves	11%	8%	0,007

Mint már korábban ismertettem, az első része a kutatásnak az ACS-en átesett betegek PCI közben vett vérmintából nézett fenilalanin és tirozin szintek voltak. Ezen eredményekből megnéztük mutatnak-e összefüggést az oxidatív stressz faktorok a rizikó faktorokkal.

Összehasonlítva a tirozin izomereket a hozzájuk társított normál értékekkel, a STEMI csoportban a rizikófaktorok között a hipertónia és a dohányzás mutatott szignifikáns összefüggést a tirozinértékek valamelyikével, az NSTEMI csoportban pedig a hipertónián és a dohányzáson túl a diabétesz esetében találtunk szignifikáns összefüggést. A statisztikai adatok alapján a kor, a férfi nem, illetve a családi halmozódás nem mutatott összefüggést az oxidatív stressz faktoraival. (10. és 11. táblázat)

10. táblázat Rizikófaktorok és tirozinok STEMI-s betegekénél

STEMI	Serum Phe	Serum p-Tyr	Serum m-Tyr	Serum o-Tyr
Kor	p=0,743	p=0,297	p=0,543	p=0,321
Férfi nem	p=0,023	p=0,254	p= 0,023	p=0,076
Hipertónia	p=0,005	p=0,003	p=0,012	p=0,026
Dohányzás	p=0,001	p=0,054	p=0,004	p=0,007
Diabétesz	p=0,043	p=0,374	p=0,054	p=0,764
Családi anamnézis	p=0,067	p=0,197	p=0,095	p=0,009

11. táblázat Rizikófaktorok és tirozinok NSTEMI-s betegekénél

NSTEMI	Serum Phe	Serum p-Tyr	Serum m-Tyr	Serum o-Tyr
Kor	p=0,078	p=0,734	p=0,754	p=0,065
Férfi nem	p=0,594	p=0,376	p= 0,186	p=0,065
Hipertónia	p=0,023	p=0,004	p=0,002	p=0,001
Dohányzás	p=0,002	p=0,005	p=0,007	p=0,012
Diabétesz	p=0,001	p=0,004	p=0,002	p=0,005
Családi anamnézis	p=0,276	p=0,547	p=0,076	p=0,045

Megvizsgáltuk a koszorúér-betegség súlyosságát a STEMI és NSTEMI csoportban egyaránt és azt az eredményt kaptuk, hogy a STEMI betegcsoportban az érbetegség kiterjedése (egyér-, kétérbetegség) a férfiak és a nők esetében hasonló volt. (3,1 % vs 4,8%) Az NSTEMI csoportban a súlyos koszorúérbetegség a férfiaknál volt gyakoribb. (3,2% vs 5,2%).

12. táblázat Koszorúér betegség súlyossága és a nem összefüggése

Koszorúér betegség súlyossága	STEMI	NSTEMI
Férfi nem (%)	4,8	3,2
Női nem (%)	3,1	5,2

A betegek neméhez hasonlítva a halálozási adatokat, nem kaptunk szignifikáns különbséget a két csoport között, sem a 30 napos, sem az 1 éves halálozás tekintetében. (STEMI $p=0,848$, $p=0,768$, NSTEMI $p=0,185$, $p=0,1$)

13. Táblázat Halálozás és nem kapcsolata

Halálozás szignifikancia	STEMI	NSTEMI
Férfi nem (p)	0,848	0,185
Női nem (p)	0,768	0,1

A betegek az infarktus után SF-36 életminőség kérdőívet töltöttek ki, majd a két populáció válaszait összehasonlítottuk mind az 5 kérdéscsoport összpontszáma alapján. A mindennapi tevékenység tekintetében szignifikáns különbséget találtunk az NSTEMI csoport javára ($p=0,004$). A betegek által megítélt fizikális egészség esetén a STEMI populáció javára szignifikáns különbséget találtunk ($p<0,001$). A lelki állapotot tekintve az NSTEMI-s betegeket ítéltük jobbnak ($p<0,001$). Az energia és érzelmi állapotnál nem találtunk különbséget ($p=0,032$). Az általános egészségi állapot megítélésében szignifikáns különbség volt a két csoport között ($p=0,003$).

3.5. Következtetések

Munkacsoportunk korábbi vizsgálata bázisul szolgált az újabb kutatásunkhoz. Megállapítottuk, hogy a különböző tirozin izomerek szérumszintjének változása közvetítheti az oxidatív stressz hatásait a szívizom felé és így infarktus kialakulásához vezet. Ez a tanulmány hozzájárult azon összefüggés megerősítéséhez, mely szerint a fenilalanin és tirozin izomerek oxidatív stressz hatására hatnak a miokardiális infarktus kialakulására. (43)

Jelen kutatás klinikai jelentősége abban rejlik, hogy ez egy epidemiológiai szemszögből világítja meg a krónikus gyulladásozó faktorok okozta hatásokat, többek között az ACS kialakulását és progresszióját.

A legfontosabb eredményeink a hipertónia és a dohányzás tirozin izomerekkel történő összefüggések voltak, melyekből arra a következtetésre jutottunk, hogy ezen két tényező, ami leginkább hatással az oxidatív stressz faktorokra és mérhető különbség van mind a fenilalanin, mind a tirozin izomerek szintjében. A rizikófaktorok vizsgálata során szignifikáns összefüggéseket találtunk STEMI esetén a SePhe a hipertónia és a dohányzás, a Se pTyr és a hipertónia, valamint Se mTyr és a dohányzás között. NSTEMI esetén pedig valamennyi vizsgált paraméterünk szignifikanciát mutatott a diabétesszel, a Se Phe pedig a dohányzással. További szignifikanciát találtunk a Se pTyr, Se mTyr, Se oTyr és a hipertónia között. (10. és 11. táblázat)

Az életminőséget összehasonlítva igen vegyes képet kaptunk, míg a tevékenységet és a lelki állapotot az NSTEMI-s betegek ítélték jobbnak, addig a STEMI-n átesett betegek a fizikális egészségüket és az általános egészségi állapotukat ítélték jobbnak.

A kutatás és az abból származó következtetések hiányossága, hogy alacsony elemszámokkal dolgoztunk, azonban igen figyelemfelkeltő eredményeket kaptunk, melyek jó alapul szolgálnak további vizsgálatok megkezdéséhez.

4. HIRTELEN SZÍVHALÁL

4.1. Bevezetés

A WHO Lancet 2001-es előjelzése szerint 2020-ra a világon a vezető halálok az ischaemiás szívbetegség lesz, mely elmélet beigazolódott. (53) A cardiovascularis halálozás mintegy fele hirtelen, váratlan szív(arrhythmia)halál, amely az egész világon jelenleg mintegy 17 millió áldozatot jelent évente. A hirtelen szívhalál (HSZH) az egyik leggyakoribb halál oka tényező. (54) Az összhálalozás 15-20 %-át teszi ki, magasabb mortalitási rátát okozva ezzel a tüdő, emlő, vastagbél és prosztata daganat okozta halálozáshoz képest. (55) Európában évente körülbelül 275.000 ember szenved kórházon kívül hirtelen szívhalált, míg az Egyesült Államokban 359.800 az évi esetszám. (56,57) Mindkét földrészen percenként közel egy hirtelen szívhalállal kell számolni. Európa országaiban végzett felmérés szerint a 100.000 lakosra eső hirtelen szívhalált elszenvedő betegek száma átlagosan 84. (58) A fejlődő diagnosztikai lehetőségek és az egyre hatékonyabb prevenciók gyakorlata ellenére az elmúlt évek során a hirtelen szívhalál megjelenési gyakorisága érdemben sajnos nem változott, a legalacsonyabb esetszámot Cipruson (4/100.000 eset), a legmagasabbat az Egyesült Királyságban észlelték (1536/100.000 eset). (59,60) Magyarországon pontos adatok egyelőre nem állnak rendelkezésre, egyes számítások szerint hazánkban évente 25-26 ezer hirtelen szívhalál esemény fordul elő, mely naponta átlagosan 50-60 halálesetet jelent. (57)

A legtöbb hirtelen szívhalál kórházon kívül történik, a túlélés esélye igen alacsony, a betegek csupán 10%-ka esetében tér vissza a spontán keringés (angolul: Return Of Spontaneous Circulation: ROSC). A túlélők 3-5 %-ka hagyja el a kórházat jelentős neurológiai deficit nélkül. (60) A hirtelen szívhalál esetek száma az elmúlt évtizedekben csökkenő tendenciát mutat az egyre hatékonyabb megelőző terápiáknak köszönhetően. (55) A hirtelen szívhalál klinikai szindróma, amely a legáltalánosabban elfogadott definíció szerint: szívbeteg vagy ismert szívbetegség nélküli személyen kardiogén ok miatt bekövetkező, váratlan, idő előtti, természetes halál, amelyet az öntudat hirtelen elvesztése előz meg és az akut tünetek kialakulásától számított egy órán belül bekövetkezik. (61) Az utóbbi 20 évben sok innováció történt a hirtelen szívhalál ellátását illetően, a reszuscitációs protokoll fejlesztésén és változtatáson ment keresztül, mégis a halálozási mutatók nem javultak számottevően. A hirtelen szívhalál incidenciája 15-48% között mozog, a földrajzi és demográfiai helyzettől függően. Etiológiáját tekintve életkorbeli különbségek figyelhetők meg. Fiatal sportolóknál

általában valamilyen veleszületett vagy öröklött betegség áll a háttérben, mint kardiomiopátiák, veleszületett koronária anomáliák, Wolf-Parkinson-White szindróma, Brugada szindróma, melyek közül a legtöbb előfordulása igen ritka. Idősekben (60 év felett) a hirtelen szívhalál háttérében koszorúér betegség, szívelégtelenség és billentyűbetegség áll a leggyakrabban. A betegség további etiológiáját tekintve a férfi nem is rizikófaktornak minősül, hiszen 2-3-szor gyakoribb az előfordulása férfiak esetén, de hirtelen szívhalálhoz vezethet az elektrolit háztartás zavara, az autonóm idegrendszer aktivációja, de akár az antiarritmiás gyógyszerek proarritmiás hatása is. A hirtelen szívhalál rizikófaktorai megegyeznek a koronáriabetegség rizikófaktoráival, úgymint magas hiperlipidémia, hipertónia, dohányzás, fizikális inaktivitás, obezitás, cukorbetegség, emelkedett szérum CRP, túlzott alkoholfogyasztás, illetve pozitív családi anamnézis koronáriabetegségre és miokardiális infarktusra nézve. (62) A Magyar Resuscitatio Társaság a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően 5 évente újragondolja az alap- és emeltszintű újraélesztési protokollokat, mely szerint a hirtelen szívhalál háttérében észlelt ritmusokat reanimatológiai szempontból két csoportba sorolhatjuk, sokkolandó (kamrai tachikardia, kamrafibrilláció) és nem sokkolandó (aszisztólia, pulzus nélküli elektromos aktivitás), aszerint, hogy megszüntethető-e vagy sem defibrillációval. (63) A hirtelen szívhalál időablak szempontjából gyors ellátást igényel, mivel a még rövid ideig fennálló hipoperfúzió is visszafordíthatatlan agy- és szívizom, illetve célszerv károsodást okozhat. A keringés mesterséges fenntartása mellett nagy hangsúlyt kell fektetni a reverzibilis okok felismerésére és ellátására. (64) A túlélést sok tényező befolyásolja, többek között a klinikai halál beállta és az első ellátás között eltelt idő, a beteg általános állapota, anamnézisében szereplő alapbetegségek és a már több kutatás által vizsgált iniciális ritmus besorolása, melyet mi is alátámasztottunk. (62) Nagy jelentőséggel bír a posztresuszitációs ellátás is, hiszen a hirtelen szívhalál követő 24 óra igen lényeges a túlélés szempontjából. (65) Hirtelen szívhalál esetén az iniciális ritmus függvényében változik az akut ellátás. Míg a sokkolandó ritmusok esetén akár egy DC-sokkal gyorsan megszüntethető az életet veszélyeztető ritmuszavar, addig a nem sokkolandó ritmusok esetén komplexebb beavatkozásokra van szükség. A nem sokkolandó ritmusok esetén az alap- és emeltszintű újraélesztés mellett párhuzamosan az esetlegesen fennálló súlyosbító reverzibilis oki tényezők felfedésére és megoldására is törekedni kell, úgymint: tamponád, tenziós pneumothorax, toxinhatások, trombembólia, hyper- vagy hypokalaemia, hypovolaemia, hypothermia, hypoxia (4H, 4T). (64)

Vizsgálatunk célja volt, összehasonlítani a rövid és közepes távú túlélést a sokkolandó és nem sokkolandó csoport adatai között a rizikófaktorok tükrében. Kíváncsiak voltunk, hogy mely

társbetegség mutat összefüggést a túléléssel az iniciális ritmusok között. Megfigyeltük a túlélési arányokat kórházi távozáskor, 1 hónapot és 3 hónapot követően, különös tekintettel a rizikófaktorok meglétére.

4.2. Hirtelen szívhalál epidemiológiája

A hirtelen szívhalál (HSZH) az egyik leggyakoribb haláloki tényező. (65) Az összhalálozás 15-20 %-át teszi ki, magasabb mortalitási rátát okozva ezzel a tüdő, emlő, vastagbél és prosztatadaganat okozta halálozáshoz képest. (66) Európában évente körülbelül 275.000 ember szenved kórházon kívül hirtelen szívhalált, (67) míg az Egyesült Államokban 359.800 az évi esetszám. (68) Mindkét földrészen percenként közel egy hirtelen szívhalállal kell számolni. Európa országaiban végzett felmérés szerint a 100.000 lakosra eső hirtelen szívhalált elszenvedő betegek száma átlagosan 84. (69) A fejlődő diagnosztikai lehetőségek és az egyre hatékonyabb prevenciós gyakorlat ellenére az elmúlt évek során a hirtelen szívhalál megjelenési gyakorisága érdemben sajnos nem változott, a legalacsonyabb esetszámot Cipruson (4/100.000 eset), a legmagasabbat az Egyesült Királyságban észlelték (1536/100.000 eset). (69,70)

Magyarországon pontos adatok egyelőre nem állnak rendelkezésre, egyes számítások szerint hazánkban évente 25-26 ezer hirtelen szívhalál esemény fordul elő, mely naponta átlagosan 5060 halálesetet jelent. (69)

A legtöbb hirtelen szívhalál kórházon kívül történik, a túlélés esélye igen alacsony, a betegek csupán 10%-ka esetében tér vissza a spontán keringés (angolul: Return Of Spontaneous Circulation: ROSC). A túlélők 3-5 %-ka hagyja el a kórházat jelentős neurológiai deficit nélkül. (71) A hirtelen szívhalál esetek száma csökkent az elmúlt évtizedekben a kezelés és a megelőzés hatékony terápiájának köszönhetően. (66)

Hirtelen szívhalál meghatározása szerint az a hirtelen, váratlan halál, mely a tünetek kezdetétől számított egy órán belül vagy a beteg teljes jólétéhez képest 24 órán belül bekövetkezik. Az elhunyt anamnézisében örökletes vagy szerzett szívbetegség szerepel, illetve a boncolás során a HSZH kiváltó okaként kardiovaszkuláris rendelleneséget tárnak fel, illetve a boncolást végzők extrakardiális okot nem találnak, így a keringésszűkítés háttérében szívritmuszavar feltételezhető. (72)

4.3. Tudományos célkitűzés

Tudományos célkitűzésünk volt megvizsgálni, hogy a kezdeti ritmusból lehet e következtetni a túlélésre.

4.4. Anyag és módszer

Retrospektív vizsgálatunk során a magyarországi Pécsi Tudományegyetem Sürgősségi Betegellátó Osztály által rögzített adatokból dolgoztunk. A 2018. április 6-tól 2019. december 31-ig a Sürgősségi Betegellátó Osztályra került és valószínűsíthetően kardiológiai eredetű szívhalált elszenvedett betegek körében végeztük tudományos munkánkat. A vizsgálatunkba 192 beteget válogattunk be, majd a kizárási kritériumainkat figyelembe véve 181 beteggel folytattuk a kutatást. Kizárásra kerültek azon betegek, akiknél hiányos dokumentációt találtunk, valamint, akiknél nem volt egyértelműen megállapítható az iniciális ritmus besorolása. A véglegesen beválogatott 181 beteget a reszuscitációs protokollnak megfelelően két csoportra osztottuk, sokkolandóra és nem sokkolandóra. Majd további alcsoportokra bontottuk társbetegségek alapján, ahol összehasonlítottuk a túlélést. Az adatgyűjtés során különös figyelmet fordítottunk a rizikófaktorok adatainak begyűjtésére mind a sokkolandó, mind a nem sokkolandó csoportban, valamint a társbetegségek adatai is rögzítésre kerültek. A vizsgálat legfontosabb adatait a mortalitási mutatók képezték. Adataink forrása a MedSolution és a Sürgősségi Betegellátó Osztálynak átadott Országos Mentőszolgálati dokumentáció volt.

A kutatás etikai engedélyét a Pécsi Tudományegyetem Regionális Kutatásetikai Bizottsága állította ki 7143 PTE 2018 engedélyszámon.

A statisztikai elemzést IBM SPSS Windows 20.0 program segítségével végeztük. A leíró statisztika során abszolút- és relatív gyakoriságot, átlagot, szórást, a vizsgált változók közti kapcsolat elemzéséhez t-próbát, korrelációt és ANOVA számítást végeztünk. (73)

4.5. Eredmények

A vizsgálatban összesen 192 beteg adatait dolgoztuk fel, majd a kizárási kritériumok figyelembevételével 181 beteg maradt a kutatásban. Közülük 112-en rendelkeztek sokkolandó és 69-en pedig nem sokkolandó ritmussal, 62% vs. 38%. Demográfiai adatok szempontjából nem volt eltérés a két csoport között. A nem sokkolandó csoport átlagéletkora (63,4; SD=8,7) magasabb volt, mint a sokkolandó csoportban (55,2; SD=6,8), mely megfelelt a szakirodalom

által közölt adatoknak. A 60 év feletti aránya így a nem sokkolandó csoportban 70%, míg a sokkolandóban 58% volt, tehát szignifikánsan magasabb mindkét csoportban ($p=0,002$) ($p=0,004$) A nemek eloszlása tekintetében mindkét csoportban dominánsan a férfiak voltak többen. A sokkolandó csoportban 75/37, a nem sokkolandó csoportban 41/28 volt az arány. Ezt a 14. számú táblázat taglalja.

14. táblázat Nemek eloszlása a hirtelen szívhaltal elszenvedett betegek körében a vizsgált populációban

	Sokkolandó ritmus	Nem sokkolandó ritmus
Nem ffi/nő	75/37	41/28
Átlagéletkor	55,2 év	63,4 év
60 feletti aránya	58%	70%

A rizikófaktorok megoszlását a 15. táblázat részletezi.

15. táblázat Hirtelen szívhaltal főbb rizikófaktorai a vizsgált populációban

Rizikófaktorok	Sokkolandó ritmus	Nem sokkolandó ritmus	p
	n=112	n=69	
Hipertónia	80 (71%)	54 (78%)	0,575
Hiperlipidémia	32 (29%)	25 (36%)	0,753
Diabétesz	36 (32%)	9 (13%)	0,018
Obezitás	57 (51%)	39 (57%)	0,006
Bal kamra hipertrófia	30 (27%)	28 (40%)	0,008

A rizikófaktorok tükrében összehasonlítottuk a két csoportot és több helyen találtunk szignifikáns különbséget, így a kórházi távozáskor a hipertónia csoportban ($p=0,001$), valamint az egy hónapos túlélésnél a diabétesz csoportban. ($p=0,001$) A leginkább szembetűnőbb számbeli különbség a hipertónia esetében volt a sokkolandó csoport javára. Vizsgáltuk még a diabetest és a lipidértékeket, melyeknél pedig a kóros vércukor érték mutatott szignifikáns különbséget a sokkolandó csoport javára. Rizikófaktorokként vizsgáltuk továbbá az obezitást és a bal kamra hipertrófiát, de egyiknél sem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között. Kíváncsiak voltunk még néhány szempontra a vizsgálati célok túl, melyek informatívak lehetnek a túlélés becslését tekintve. Megnéztük, hogy az első ellátásig eltelt idő és a túlélés összefüggését és a két csoport között egyik esetben sem volt szignifikáns különbség

a reanimációs idők tekintetében, bár a spontán keringés visszatérése a nem sokkolandó ritmusú betegek esetében volt magasabb. A kutatásunk legfőbb végpontja volt a rövid és közepes távú túlélés vizsgálata. Eredményeink azt mutatták, hogy már a kórházi túlélés is kiemelkedően magasabb volt a sokkolandó ritmusú csoportban, mint a nem sokkolandóban (62% vs. 38%, $p=0,002$). Az 1 hónapos túlélésnél is hasonló eredményeket kaptunk (54% vs. 16%, $p=0,004$). A túlélési adatokat a két alap csoporton túl további alcsoportokra osztottuk a rizikófaktorok alapján és összehasonlítottuk a sokkolandó és nem sokkolandó csoportot. Hasonlóan a túléléshez, ebben az esetben is a hipertónia és a diabétesz esetében találtuk szignifikáns különbséget. Az obezitás és a bal kamra hipertrófia szignifikáns különbséget mutattak a nem sokkolandó csoport javára. A 3 hónapos túlélést nem tudtuk vizsgálni, mert a nem sokkolandó csoportban csupán 1 fő maradt, így statisztikailag lényegét veszítette az eredmény, de a számok így is kellőképpen informatívak. Ezen adatokat a 16. számú táblázat foglalja.

16. táblázat Túlélési adatok kórházi távozáskor és 1 hónap után

Túlélés kórházi távozáskor	Sokkolandó n=69	Nem sokkolandó n=26	p
Hipertónia	21	18	0,001
Hiperlipidémia	34	15	0,134
Diabétesz	28	9	0,265
Obezitás	14	18	0,002
Bal kamra hipertrófia	10	17	0,001
Túlélés 1 hónap után	n=37	n=4	
Hipertónia	21	2	0,576
Hiperlipidémia	23	2	0,547
Diabétesz	10	1	0,001
Obezitás	7	1	0,001
Bal kamra hipertófia	7	2	0,001

A kórházi dokumentációban a legtöbb esetben találtunk adatot a testtömeg indexre (BMI) vonatkozóan. 72 esetben (40%) igazolódott az elhízás ($BMI > 25$), 109 esetben (60%) pedig nem volt kóros emelkedés. Elhízás esetén 41 alkalommal (56%) nem tért vissza a keringés, míg 30 esetben (44%) sikeres volt az újraélesztés. Ezek alapján nem volt kimutatható szignifikáns összefüggés a testtömeg és az újraélesztés kimenetele között ($p=0,2766$; $r=0,04$).

90%-ban nyertünk adatot arról, hogy korábban zajlott-e szívinfarktus. 48 esetben (26,5%) korábbi infarktust találtunk, 133 betegnél (73,5%) pedig nem volt erre utaló adat. A posztinfarktusos betegeknél 35 alkalommal (62,5%) sikertelen, 21 esetben (37,5%) pedig

sikeres volt az újraélesztés. Ezek alapján nem találtunk szignifikáns összefüggést a korábbi szívizom infarktusz és az újraélesztés kimenetele között ($r=0,007$; $p=0,4579$).

181 páciens közül 13 esetben (7%) találtunk adatot korábbi stroke miatti kezeléstről. Stroke miatt kezelt betegeink vonatkozásában 8 alkalommal (61,5%) történt sikertelen reanimáció, 5 esetben (38,5%) pedig visszatért a spontán keringés. Nem volt kimutatható szignifikáns összefüggés a korábbi stroke és az újraélesztés kimenetele között ($r=0,014$; $p=0,439$).

A végpontokon túlhaladva kíváncsiak voltunk, hogy alakul a vizsgált populációban a PCI-n átesett betegek száma és milyen mértékben áll koronáriabetegség a hirtelen szívhalál hátterében. A sokkolandó csoportban 50 fő esett át PCI-n, melyek közül 37 főnél állapítottak meg koronáriabetegséget és 13 fő egyéb strukturális szívbetegségben szenvedett. A nem sokkolandó csoportban 31 fő esett át PCI-n, akik közül 27 főnél állapítottak meg valamilyen koronáriabetegséget és 4 főnél pedig szívizom betegséget vagy ritmuszavarra hajlamosító megbetegedést. A 31 főből 18-nak már volt korábban PCI-je és még egy érdekes adat, hogy a kardiomiopátia szignifikánsan magasabb volt ebben a csoportban ($p=0,003$). Megvizsgáltuk továbbá, hogy ezen populációban, hogy alakult az egy éves túlélés és azt az eredményt kaptuk, hogy az eredeti mintából csupán 6 fő maradt életben egy év elteltével, ami 7%-os túlélést jelent.

17. táblázat PCI és alapbetegségek alakulása

	Sokkolandó	Nem sokkolandó	p
PCI	50	31	0,162
Koronáriabetegség	37	27	0,235
Egyéb szívbetegség(szívizom betegség/ritmuszavarra hajlamosító megbetegedés)	13	4	0,087
Kardiomiopátia	2	14	0,003

4.6. Megbeszélés

Az újraélesztett, hirtelen szívhalált túlélő betegek (abortált szívhalál) prognózisát, hosszú távú kimenetelét jelentősen befolyásolják az alap- illetve társbetegségek, továbbá a kamrai ritmuszavar kialakulásának mechanizmusa. A mi kutatásunk kapcsán is kiderült, hogy egyes társbetegségek lényegesen befolyásolják a túlélést. Koldobskiy és munkacsoportja azt találták, hogy a veseelégtelenség, az immunszuppresszió és az obezitás negatívan befolyásolják az

újraélesztés kimenetelét. (74) Herlitz és munkatársai 33453 beteg adatait vizsgálták és arra a következtetésre jutottak, hogy a kezdő szívritmus, a laikus újraélesztés és a beteg kora összefüggenek a reszuscitáció kimenetelével. (75) A miokardiális infarktus gyakran első és egyetlen „tünete” a hirtelen szívhalál. Az Amerikai Egyesült Államokban a koronária betegek közel fele hirtelen keringésösszeomlás miatt veszi életét. (76) Az akut koronária szindróma következtében fellépő hirtelen szívhalál vonatkozásában elmondható, hogy a kardiológiai rehabilitáció, a lipid-abnormalitások időben történő észlelése és kezelése, a társbetegségek hatékony kontrollálása a hosszú távú prognózist még e súlyos esetekben is javítja. (77)

A nemzetközi tanulmányokat vizsgálva nincsen egybehangzó vélemény a nemek tekintetében. Bougouin és munkatársai 2015-ben a Resuscitation c. folyóiratban megjelent metaanalízisben arról számoltak be, hogy a kórházat elhagyó nők jobb túléléssel rendelkeznek a férfiakhoz képest. (78) Chih-Hung Wang és munkatársai által 2016-ban publikált tanulmányban arra jutottak, hogy a nőknél nagyobb százalékban alakulnak ki maradandó neurológiai károsodások, illetve az IHCA túlélésében nincsen jelentős különbség a két nem között. (79) Topjian és munkatársai 2010-ben kiadott vizsgálatában körülbelül 95 ezer, 2000–2008 közötti IHCA-beteget vizsgáltak. A fiatalabb női betegek esetében (15 és 44 év között) jelentősen jobb volt a prognózis IHCA-t követően, míg idősebb női betegek esetében (56 év felett) már nem mutatkozott ez a szignifikáns különbség. (80)

Az életkor tekintetében az idősebb betegekben szignifikánsan alacsonyabb túlélés figyelhető meg. Ezt az adatot az is magyarázhatja, hogy a 70 év feletti betegek kisebb hányada részesül újraélesztésben. Egy az NRCPR adatbázisán alapuló kutatás kimutatta, hogy a gyermekek sokkal magasabb százalékban bocsájthatók gyógyultan otthonukba az IHCA-t követő újraélesztés után, felnőtt társaikhoz viszonyítva (27% vs. 18%). (81) Összességében az IHCA-t elszenvedett betegek csupán 20%-a éli meg, hogy otthonába emittálják és 28%-a közülük valamilyen maradandó neurológiai károsodást szenved. (79-81) Jelen vizsgálat is alátámasztja, hogy a kor befolyásolja a hirtelen szívhalál kimenetelét.

Az általunk vizsgált populációban is igazolódott a már több kutatással alátámasztott elmélet, mely szerint a hirtelen szívhalál esetében, a sokkolandó ritmussal rendelkező betegek túlélési mutatói szignifikánsan jobbak, mint a nem sokkolandó ritmussal rendelkezőké. Az elmúlt 20 évben sok fejlődésen és változtatásan esett át a hirtelen szívhalállal kapcsolatos ellátási protokoll, de ennek ellenére a halálozási mutatók nem javulnak lényegesen. (82) Egy 2011-ben készült kutatás szerint a hirtelen szívhalál estében regisztrált iniciális ritmusok közül a nem sokkolandó csoport elemszáma volt magasabb. (83) A mi kutatásunk esetében több volt a

sokkolandó ritmussal rendelkezők aránya, a túlélési mutatók viszont megfeleltek az eddigi kutatások eredményeinek, miszerint a nem sokkolandó ritmussal rendelkezők túlélési mutatói kedvezőtlenebbek, mint a sokkolandó ritmusnál. Kutatásunk során fény derült továbbá, hogy a hipertónia és a diabétesz, mint a hirtelen halál két leggyakoribb rizikófaktora, befolyásolja a túlélési mutatókat, valamint a nem sokkolandó csoportban szignifikánsan rosszabb túlélést eredményezett. A Pécsi Tudományegyetemen végzett kutatásunkban is egyértelműen látszik az iniciális ritmus fontossága, hiszen egy sokkolandó ritmussal rendelkező beteg sokkal jobb eséllyel indul a rövid és közepes távú túlélésben, mint egy nem sokkolandó ritmusú beteg. A szakirodalmat tekintve több tanulmány is készült ezen témával kapcsolatban, nemzetközi kutatásokat tekintve Tatsuma Fukuda és munkatársai, illetve Nadine és munkatársai hasonló eredményekről számoltak be. Magyarországon is készült korábban egy ilyen kutatás, melyre több ponton is hivatkoztunk, a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikáján, Budapesten Szigethi Tímea és munkatársai által készített tanulmány is alátámasztja a korábbi megállapításokat. (84,85, 69)

A 2010–2015-ig érvényben lévő Európai Resuscitációs Társaság irányelveiben meghatározott, a túlélést befolyásoló tényezők közül kiemelkedőek az újraélesztés közvetlen körülményei. Közülük is fontos szerep jut a keringés-összeomlás pillanatától az újraélesztésig eltelt időnek és az újraélesztés időtartamának. (71)

Összefoglalva tanulmányunkat, ha csak az elemszámokat tekintjük, a beválogatott 181 betegből a 3. hónapos kontrollra 6 fő maradt. Végig nézve az adott időpontokban ellenőrzött betegszámokat, megállapíthatjuk, hogy a sokkolandó csoportban mindhárom vizsgált időpontban kedvezőbb halálozási adatokat figyelhettünk meg. A sokkolandó csoportban már a kórházi túlélés (62%) is szignifikánsan magasabb volt, mint a nem sokkolandó csoportban (38%). Igaz volt ez az 1. hónapos (54% vs. 16%) és a 3 hónapos kontrollra is (60% vs. 20%). A három hónapos túlélésről nem tudunk messzemenő következtetéseket levonni, mert a nem sokkolandó csoportban csupán 1 beteg maradt.

Megállapíthatjuk tehát, hogy a hirtelen szívhalál esetén az iniciális ritmusról nagy mértékben lehet következtetni a rövid és közepes távú túlélésre. A szakirodalom és a saját kutatásunk alapján is elmondható, hogy a sokkolandó ritmus prognosztikai szempontból pozitív faktorként szerepel a hirtelen szívhalál esetében.

4.7. Következtetések

Mint minden kutatásnak, a mi fő célunk is az volt, hogy milyen hasznunk válik az eredmények kapcsán. Arra a következtetésre jutottunk, hogy a hirtelen szívhalál túlélési rátája az orvostudomány fejlődésével ugyan javult, de nem lényegesen. A rizikófaktorok vizsgálatával azonban kitűnt, hogy sok tényező kedvezőtlenül befolyásolja a hirtelen szívhalál kimenetelét. Eredményeink arra engednek következtetni, hogy a bal kamra falának megvastagodásában szerepet játszó kóros tényezők, mint például az obezitás közvetetten fontos patogenetikai faktorok lehetnek a túlélés szempontjából. Szeretnénk ezáltal felhívni a figyelmet a prevenció fontosságára, valamint azon tényre, hogy sok esetben megelőzhető lenne a hirtelen szívhalál bekövetkezése, ha a népesség részt venne a megfelelő szűrővizsgálatokon, valamint egészségesebben és tudatosabban táplálkozna, hiszen a diabétesz igen jelentősen befolyásolja a szívbetegségek kimenetelét. A metabolikus szindróma 5 komponense körül a magas vércukorszintnek vannak a legrosszabb élettani hatásai a szívre. (86)

Vizsgálatunk további hosszútávú terve volt, hogy az esetlegesen bekövetkezett hirtelen halálozásoknál a laikus segítségnyújtás minél korábban és minél hozzáértőbben történjen. Ennek érdekében szeretnénk felhívni a figyelmet az alap szintű újraélesztés oktatására. 2017-ben készült egy kutatás általános iskolás gyerekek körében, melyben megállapították, hogy ugyan függ az újraélesztés kivitelezése az adott gyermek fizikai fejlettségétől, de nagy százalékban sikeres újraélesztést képesek végrehajtani. (87)

A 2021-es European Resuscitation Council (ERC) ajánlásban közölt adatok alapján Európában a 30 napos utánkövetési időszakban az IHCA túlélése 15% és 34% közötti. (88,89) A túlélést befolyásoló fontos tényező az iniciális ritmus, a kollapszus helyszíne és kiemelten a megfelelően végzett kardiopulmonalis újraélesztés (cardiopulmonalis resuscitatio, CPR), amely rámutat a helyes újraélesztés oktatásának fontosságára az egészségügy minden területén. (87)

5. GYÓGYSZER-ADHERENCIA VIZSGÁLATA AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMÁN ÁTESETT BETEGEK KÖRÉBEN

5.1. Bevezetés

Az akut koronária szindrómán átesett betegek terápiahűsége fontos szerepet játszik egy újabb esemény kialakulásában, ennek ellenére az infarktuson átesett betegek gyógyszer-adherenciájával kevés szakirodalom foglalkozik.

Egy 2021-ben publikált nemzetközi vizsgálatban közel 350.000 infarktuson átesett beteg terápiahűségét vizsgálták 30 nappal, majd 90 nappal és egy évvel az infarktus után. A vizsgált gyógyszerek között szerepelt a sztatin, a béta-blokkoló, az angiotenzin receptor blokkoló. Már a 90 napos utánkövetés után észlelhető volt a rossz adherencia. A sztatin esetén 13%, a béta blokkolónál 12,3%, az angiotenzin receptor blokkolónál pedig 14,6%-os volt a terápiahűség. (88)

A posztinfarktusos betegek esetén a szekunder prevenciót az Európai Kardiológus Társaság irányelvei szerint állítják be a kezelőorvosok. Magyarországon az elmúlt években jelentősen bővült az indikáció alapján javasolható hatóanyagok száma. Egy korábbi tanulmányban a szekunder prevencióban alkalmazott gyógyszerek közül a clopidogrelt elfogadó betegek túlélését jobbnak találták, mint azokét, akiknek a terápiahűsége nem volt megfelelő. (89)

Magyarországon is készült néhány tanulmány a gyógyszer-adherencia kapcsán. A Nemzeti Szívinfarktus Regiszter az egyetlen olyan kardiológiai adatbázis nálunk, amelyben minden, szívinfarktus miatt kezelt beteg klinikai adatai, ellátásával és az akut szakot követő időszakban bekövetkező eseményei rögzítve vannak. Az itt rögzített adatokból készült egy többéves elemzés, mely szerint az infarktusdiagnózissal kezelt, finanszírozott betegek több mint 90%-a az adatbázisában is szerepel, így a tanulmány igen hiteles képet adott a hazai helyzetről. A vizsgálat 3 év adatainak elemzésével a trombocita-aggregáció terápiahűségét vizsgálta. 2018. 01. 01. és 2020. 12. 31. között 44 803 beteg 47 328 eseményét rögzítették, akik közül 39 308 (87,7%) beteg került katéteres centrumba. A kórházi kezelés alatt 2730 beteg (6,9%) meghalt, így végül 36 578 infarktusos eseményt tanulmányoztak. A vizsgált három évben az NSTEMI-k aránya 56%, 54%, 52% volt. Vizsgálták a betegek klinikai adatait, kórházi kezelését, a kórházi elbocsátáskor javasolt trombocita-aggregáció gyógyszereket. A vizsgálat konklúziója az lett, hogy a hazai gyakorlatban az újabb trombocita-aggregációs gyógyszerek alkalmazása a vártnál

alacsonyabb, amit a finanszírozási szabályokkal magyaráztak. A különböző centrumokban a prasugrel és a ticagrelor alkalmazásában meglévő, igen jelentős különbség azonban további elemzést tesz szükségessé. Ők is megállapították, hogy az adherenciával kevés vizsgálat foglalkozik. (90)

Ezen információk birtokában megvizsgáltuk az infarktuson átesett betegek terápiahűségét a másodlagos megelőzés szempontjából, hiszen a gyógyszer-adherencia javítja a betegek prognózisát. Elemeztük az gyógyszer-adherencia és a túlélés kapcsolatát. A vizsgált gyógyszerek a infarktus utáni terápia 4 alapgyógyszerére vonatkozott, így sztatin, béta blokkoló, trombocita-aggregáció gátló és RAAS gátló. Az adherencia vizsgálatának szempontjából azokat a betegeket vizsgáltuk, akiknek az infarktus után 180 napon belül nem volt új történése.

5.2. Tudományos célkitűzés

Vizsgálatunk célja volt, a Pécsi Szívgyógyászati Klinika által rögzített adatokból kiindulva a MedSolution adatbázist felhasználva vizsgáltuk a szívinfarktust túlélő betegek adherenciáját azon gyógyszerek esetén, melyek tartós szedése a másodlagos prevenció szempontjából fontosak. Kíváncsiak voltunk, hogy a gyógyszer-adherencia befolyásolja-e a betegek túlélését, hiszen a témában kevés teljes körű adherencia vizsgálat volt eddig Magyarországon.

5.3. Anyag és módszer

Egy korábban vizsgált populáció adatai kerültek újra feldolgozásra. Prospektív vizsgálatot végeztünk 2018 májusa és 2019 májusa között párhuzamosan a Pécsi Szívgyógyászati Klinikán és az iraki Al-Nasiriyah Szívközpontban. A két invazív kardiológiai intézet által ebben az időszakban felvett betegek adatbázisban rögzített adataiból dolgoztunk. Beválasztási kritérium volt, hogy a betegek akut koronária szindrómával diagnosztizált betegek legyenek, az irányelveknek megfelelően. A vizsgálatban 164 ACS beteg vett részt, 64 magyar és 100 iraki. Az adatgyűjtés módszere dokumentumelemzés volt.

Az akut koronária szindróma diagnózisát az érvényes guidelineban szereplő kritériumok alapján a kezelőorvos állította fel mégpedig az ESC és az AHA/ACC irányelvek szerint. A kritériumok pedig a mellkasi fájdalommal, az EKG elváltozással és a troponin-szint emelkedés voltak.

Az adatgyűjtés során rögzítettük a demográfiai adatokat, a kockázati tényezőket (dohányzás, diabétesz, hipertónia, diszlipidémia és a családban előfordult CAD), a korábbi kórtörténet (korábbi miokardiális infarktus (MI), korábbi PCI és korábbi CABG). Az adatelemzés során a legfontosabb változók az infarktus után szedett gyógyszerek és ezek terápiahűségével kapcsolatos információk voltak, így a sztatin, béta blokkoló, tromboticitaaggregáció-gátló, illetve RAAS-gátló gyógyszerek. Az adherencia vizsgálatának szempontjából azon betegeket vettük figyelembe, akiknél az indexeseményt követő 180 napon belül új történés nem fordult elő, az utánkövetés 1 évig zajlott.

Statisztikai elemzés során a kategóriális adatokat gyakoriság, a folytonos adatokat átlag formában adtuk meg. Az egyváltozós túlélési görbét nem paraméteres Kaplan-Meier-eljárással határoztuk meg, a végpontig eltelő idő többváltozós modellezése Cox regresszióval történt. A többváltozós modellhez a vizsgált adherencia mellett magyarázó változóként hozzáadtuk a betegek nemét, életkorát, a PCI megtörténtét, a későbbi esemény időpontját és több anamnesztikus adatot, mint korábbi infarktus, hipertónia, diabétesz, perifériás érbetegség, hogy kiszűrjük ezen eseményeket, mint zavaró tényezőket. A $p < 0,005$ tekintettük szignifikánsnak

5.4. Eredmények

A betegek demográfiai adatait és társbetegségeit a 17. táblázat foglalja össze.

18. táblázat Demográfiai adatok

	STEMI (n=81)	NSTEMI (n=83)	p
Férfi (%)	49,3	50,6	p=0,004
Férfiak átlagos életkora	63,4 ±11,2	67,2±11	p<0,001
Nők átlagos életkora	68,1±12,1	69,8±12	p<0,001
Utánkövetés átlagos ideje	291± 80	281±101	p<0,001
Társbetegségek			
MI	27,1	39,3	p<0,001
Hipertónia	71,1	83,1	p<0,001

Diabétesz	26,8	35,6	p<0,001
Perifériás érbetegség	12,3	18,6	p<0,001

A férfiak aránya mind az STEMI, mind az NSTEMI csoportban magasabb volt, míg a társbetegségek esetében a NSTEMI csoportban volt gyakoribb és ezek a betegek idősebbek voltak.

Az akut miokardiális infarktus miatt kezelt betegek 67%-ánál történt PCI kezelés. A STEMI csoportban ez 88% és az NSTEMI csoportban 52%.

Az utánkövetési idő alatt a betegek 32%-ában következett be primer végpontnak tekintett esemény, mint újabb infarktus vagy halál. Többváltozós elemzés során, itt még a gyógyszer-adherenciát figyelmen kívül hagyva, minden társbetegség jelentősnek bizonyult a prognózis szempontjából, melyet a 18. táblázat foglal össze.

19. táblázat Rizikófaktorok és társbetegségek

	HR	95% CI	p
Életkor (70 évesek vs 50 évesek)	2,21	1,76-2,32	<0,001
Nem	1	0,87-1,1	0,865
PCI	0,75	0,61-0,7	<0,001
DM	1,31	1,24-1,51	<0,001
Hipertónia	0,91	0,78-1,07	0,543
Perifériás érbetegség	1,39	1,27-1,43	<0,001
MI a kórelőzményben	1,52	1,42-1,67	<0,001

A gyógyszer-adherencia vizsgálata során a kórházi elbocsátáskor és a továbbiakban javasolt gyógyszeres kezelést a 19. táblázatban részletezzük.

20. táblázat Gyógyszer-adherencia kórházi távozáskor és 1 év múlva

Javasolt gyógyszerek (%)	1 éves adherencia (%) korcsoport bontásban

		<50	51-79	80-90	91-100
Béta-blokkoló	84	54,3	1,6	3,6	29,3
Aspirin	89	58,5	20,9	7,2	13,2
Clopidogrel	88	34,8	20,3	13,4	31,3
Statin	88	36,9	24,3	13,4	25,8

A betegek igen nagy százaléka (80-90%) részesült a guideline által előírt gyógyszeres terápiában kórházi távozáskor, majd megnéztük a terápiás hűséget egy év után. Jó adherenciát (>80%) klopidogrel, sztatin, béta blokkoló, aszpirin estén a betegek 64,9%, 54,4%, 36,5%, 31,7%-ánál találtunk.

Megvizsgáltunk néhány szempontot, mint az adherencia befolyásoló tényezőjét, így a PCI meglétét, az életkort, a korábbi infarktust. A PCI-kezelésben részesülő betegek adherenciája magasabb volt. Klopidogrel OR=2,05 (95%-os CI 1,87-2,25 p<0,0001), a sztatin OR= 1,25 (95% CI-os 1,15-1,37 p<0,0001), az aszpirin OR=1,36 (95% CI-os 1,25-1,50 p<0,0001). A béta blokkolók estén az összefüggés nem igazolódott OR=1,03 (95% CI-os 0,94-1,18 p=0,434).

21. táblázat Gyógyszer-adherencia PCI-n átesett betegeknél

Adherencia PCI után	OR	CI (95%)	p
Klopidogrel	2,05	1,87-2,25	<0,001
Sztatin	1,25	1,15-1,37	>0,001
Aspirin	1,36	1,25-1,50	<0,001
Béta-blokkoló	1,03	0,94-1,18	=0,434

A magasabb életkor kedvezően befolyásolta a gyógyszer-adherenciát. Az találtuk, hogy a 65 év felettieknél volt a legmagasabb az adherencia.

Azon betegcsoportnál, akiknél volt korábbi mikoardiális infarktus, az adherencia alacsonyabb volt, sztatin estében OR=0,83 p<0,0001, klopidogrel OR=0,82 p<0,0001, aszpirin OR=0,85 p<0,0001. A béta blokkolóknál az összefüggés nem igazolódott OR=0,96 p=0,231.

22. táblázat Gyógyszeradherencia korábbi infarktuson átesett betegeknél

Adherencia korábbi MI	OR	CI (95%)	p
Klopidogrel	0,82	0,65-0,81	<0,001
Sztatin	0,83	1,05-1,27	>0,001
Aspirin	0,85	1,13-1,31	<0,001
Béta-blokkoló	0,96	0,94-1,18	=0,231

A betegek halálozását összehasonlítottuk az adott gyógyszerek adherenciájával és azt az eredményt kaptuk a sztatinok estében, hogy 25%-os adherencia növekedés 10%-os kockázatcsökkenéssel járt. A végpontos legnagyobb arányú rizikócsökkenés az aszpirin esetén volt 15,8%-kal. A béta blokkoló és a klopidogrel estében nem találtunk összefüggést.

5.5. Következtetések

A gyógyszer-adherencia kérdésköre egy nagyon gyakorlatias szempontja a betegellátásnak. A nem megfelelő terápiahűség igen nagy jelentőséggel bír a betegek gyógyulását és állapotának romlását tekintve. Vizsgálatunkban a szekunder prevenció fontosságát vettük górcső alá, melyben kiemelten kezeltük a gyógyszer-adherenciát válogatás nélküli infarktusos betegekből. Jó adherenciát találtunk a klopidogrel, a sztatin, béta blokkoló, aszpirin és RAAS-gátló gyógyszerek esetében, akiknél az infarktus kezelésekor PCI történt, magasabb terápiahűség igazoldott minden gyógyszer esetében, kivéve a béta blokkolókat. A többváltozós elemzés során a sztatin kezelés és az aszpirin terápia esetében kaptuk a legtöbb hasznot.

6. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMÁS BETEGEK ÖSSZEHASONLÍTÓ ELEMZÉSE

Összehasonlítottuk két különböző epidemiológiájú, kultúrájú és egészségügyi finanszírozású ország akut koronária szindróma ellátását és halálozási mutatóit és megállapítottuk, hogy azon betegek, akiknél az európai guideline érvényesül (10 percen belüli EKG, 90 percen belüli PCI) jobb mortalitási mutatóknál rendelkeznek.

2. TIROZINOK ÉS AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMA RIZIKÓFAKTOROK ÖSSZEHASONLÍTÓ ELEMZÉSE

A legfontosabb eredményeink a hipertónia és a dohányzás tirozin izomerekkel történő összefüggések voltak, melyekből arra a következtetésre jutottunk, hogy ezen két tényező, ami leginkább hatással az oxidatív stressz faktorokra és mérhető különbség van mind a fenilalanin, mind a tirozin izomerek szintjében. A rizikófaktorok vizsgálata során szignifikáns összefüggéseket találtunk STEMI esetén a SePhe a hipertónia és a dohányzás, a Se pTyr és a hipertónia, valamint Se mTyr és a dohányzás között. NSTEMI esetén pedig valamennyi vizsgált paraméterünk szignifikanciát mutatott a diabétesszel, a Se Phe pedig a dohányzással. További szignifikanciát találtunk a Se pTyr, Se mTyr, Se oTyr és a hipertónia között.

3. HIRTELEN SZÍVHALÁL

A hirtelen szívhalál túlélési rátája az orvostudomány fejlődésével ugyan javult, de nem lényegesen. A rizikófaktorok vizsgálatával azonban kitűnt, hogy sok tényező kedvezőtlenül befolyásolja a hirtelen szívhalál kimenetelét. Eredményeink arra engednek következtetni, hogy a bal kamra falának megvastagodásában szerepet játszó kóroki tényezők, mint például az obezitás közvetetten fontos patogenetikai faktorok lehetnek a túlélés szempontjából.

4. GYÓGYSZER-ADHERENCIA VIZSGÁLATA AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMÁN ÁTESETT BETEGEK KÖRÉBEN

A betegek halálozását összehasonlítottuk az adott gyógyszerek adherenciájával és azt az eredményt kaptuk a sztatinok estében, hogy 25%-os adherencia növekedés 10%-os kockázatcsökkenéssel járt. A végpontos legnagyobb arányú rizikócsökkenés az aszpirin esetén volt 15,8%-kal. A béta blokkoló és a klopidogrel estében nem találtunk összefüggést.

7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönöm témavezetőmnek, Dr. Verzár Zsófia Professzor Asszonynak, hogy a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Sürgősségi Osztályán és a Szívgyógyászati Klinikáján folytatott klinikai és kutatói munkámat lehetővé tette, az ehhez szükséges feltételeket számomra biztosította. Folyamatos iránymutatásával, támogatásával, a klinikai és kutatói szemléletem formálásával nagyban hozzájárult tudományos tevékenységem eredményeihez.

Köszönettel tartozom Dr. Kónyi Attila egyetemi docens Úrnak, aki szaktudásával segítette kutató munkámat.

Köszönöm Dr. Wittmann István Professzor Úrnak, hogy lehetővé tette több kutatócsoportban való részvételemet, mellyel nagy részben hozzájárult kutatói munkámhoz.

Köszönöm Karamánné Dr. Pakai Annamária Docens Asszonynak önzetlen közreműködését, hálás vagyok iránymutatásaiért és észrevételeiért, melyek sokat segítettek publikációs tevékenységemet.

Köszönettel tartozom Dr. Kanizsai Péter Docens Úrnak a publikációs munkám során nyújtott segítségéért.

Köszönöm Molnárné Csákvári Tímeának a publikációs munkám során nyújtott segítséget.

Nem utolsó sorban, őszinte hálával tartozom a Családomnak és Barátaimnak. Önzetlen támogatásuk, folyamatos biztatásuk nélkülözhetetlen volt kutatómunkám sikeréhez.

8. TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE

- 1.** Akut koronária szindrómás betegek kiindulási adatai
- 2.** Akut koronária szindrómás betegek Grace score és halálozás kapcsolata
- 3.** Akut koronária szindrómás betegek kórházi kezelési stratégiája a vizsgált betegcsoportban
- 4.** Akut koronária szindrómás betegek kórházi és 30 napos túlélése
- 5.** A kórházon belüli főbb nemkívánatos kardiovaszkuláris események rizikófaktorai a vizsgálat betegeknél
- 6.** A főbb cardiovascularis nemkívánatos események rizikófaktorai 30 napon belül a vizsgálat betegeknél
- 7.** Tirozin izomerek miatt kutatott akut koronária szindrómás betegek klinikai adatai
- 8.** Tirozin izomerek miatt kutatott akut koronária szindrómás betegek klinikai adatai STEMI, NSTEMI felosztásban
- 9.** Akut koronária szindrómás betegek túlélése
- 10.** Rizikófaktorok és tirozinok STEMI-s betegeknél
- 11.** Rizikófaktorok és tirozinok NSTEMI-s betegeknél
- 12.** Koszorúér betegség súlyossága és a nem összefüggése
- 13.** Halálozás és a nem kapcsolata
- 14.** Nemek eloszlása a hirtelen szívhalált elszenvedett betegek körében a vizsgált populációban
- 15.** Hirtelen szívhalál főbb rizikófaktorai a vizsgált populációban
- 16.** Túlélési adatok kórházi távozáskor és 1 hónap után hirtelen szívhalált elszenvedett betegeknél
- 17.** PCI és alapbetegségek alakulása
- 18.** Gyógyszeradherencia miatt kutatott betegek demográfiai adatai
- 19.** Gyógyszeradherencia miatt kutatott betegek társbetegségei és rizikófaktorok
- 20.** Gyógyszeradherencia kórházi távozáskor és egy év múlva
- 21.** Gyógyszeradherencia PCI-n átesett betegnél
- 22.** Gyógyszeradherencia korábbi infarktuson átesett betegeknél

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. N.Townsend, L.Wilson, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2018: 37: 3232-3245.<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334>
2. World Health Organization. (2021). World health statistics 2021: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206498>
3. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019, Lancet, 2020 Oct 17;396(10258):1223-1249.
4. A. Timmis, P. Vardas et al., European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021 European Heart Journal, Volume 43, Issue 8, 21 February 2022, P. 716–799
5. N. Marx, M. Federici et al., 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes, European Heart Journal (2023),1–98
6. A. Vértés, Egyéves halálozás miokardiális infarktus után, *Cardiologia Hungarica*, 2017, 47, 436-438
7. M. A Dimopoulos, E. Terpos, et al., Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial, Lancet, 2021 Jun;22(6):801-812
8. Jánosi A, et al. A Szívinfarktus miatt kezelt betegek ellátásának és prognózisának fontosabb adatai. Nemzeti Szívinfarktus Regiszter. 2021 Card Hung
9. https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php?title=Cardiovascular_diseases_statistics#Deaths_from_cardiovascular_diseases
10. B. Csiffáry, A kardiológiai rehabilitáció munkaegészségügyi vonatkozásai, *AaMc* 2022. 02. 09.
11. C. Mattiuzzi, F. Sanchis-Gomar et al. Worldwide burden of LDL cholesterol: Implications in cardiovascular disease *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020 Feb 10;30(2):241-244.
12. K. K Teo, T. Rafiq Cardiovascular Risk Factors and Prevention: A Perspective From Developing Countries *Can J Cardiol* 2021 May;37(5):733-743.

13. Cushman WC, Ringer RJ, et al. SPRINT Research Group. Blood Pressure Intervention and Control in SPRINT. *Hypertension*. 2022 Sep;79(9):2071-2080.
14. V. Nagy, Szemelvények a Nemzetközi Hypertonia Társaság (ISH) új hipertónia-vezérfonalából, amely tömör, közérthető és a világ minden részén használható, *Cardiologia Hungarica* 2020; 50: 292–297.
15. Márk L, Reiber I, Bajnok L, Az ESC/EAS 2019. évi lipidajánlása, az LDL-koleszterin-célérték elérésének lehetőségei szívinfarktuson átesett, igen nagy kockázatú betegekben, *Cardiologia Hungarica* 2020; 50: 298–302
16. P. Sever, I. Gouni-Berthold et al., LDL-cholesterol lowering with evolocumab, and outcomes according to age and sex in patients in the FOURIER Trial, *Eur J Prev Cardiol* 2021 Jul 23;28(8):805-812
17. Dianna J. Magliano, Edward J. Boyko; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee, 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021, PMID: 35914061 Bookshelf ID: NBK581934
18. C. Held, N. Hadziosmanovic et al. Body Mass Index and Association With Cardiovascular Outcomes in Patients With Stable Coronary Heart Disease – A STABILITY Substudy, *Journal of the American Heart Association*. 2022;11:e023667
19. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334325/9789240010628-eng.pdf>
20. E. Balogh, Z. Wagner, A dohányzási szokások változása és új alternatív termékek használata elsőéves orvostanhallgatók körében 2016 és 2020 között, *Egészségfejlesztés* 2021. 62. évf. 2. szám
21. “Heart India - Risk Factors for Coronary Artery Diseases: A Study Among Patients With Ischemic Heart Disease in Kerala
22. D. Radovanovic et al., “Outcome of patients with acute coronary syndrome in hospitals of different sizes,” *Swiss medical weekly*, vol. 140, no. 21, p. 314, 2010.
23. Jonathan C. Brown 1, Thomas E. Gerhardt, Risk Factors for Coronary Artery Disease, *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
24. A. C. Fanaroff et al., “Abstract 18895: Association of Type of Presentation, STEMI vs NSTEMI/UA, With the Relative Long-Term Incidence of Cardiovascular and Non-Cardiovascular Mortality,” *Circulation*, vol. 134, no. Suppl 1, p. A18895, 2016.
25. S. Frisch, C. Martin-Gill, M. Alrawashdeh, C. Callaway, and S. S. Al-Zaiti, “Abstract 18707: Incidence and Predictors of Delaying Seeking Emergent Medical Care Among

- Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome,” *Circulation*, vol. 136, no. Suppl 1, pp. A18707–A18707, Nov. 2017.
26. R. André et al., “International differences in acute coronary syndrome patients’ baseline characteristics, clinical management and outcomes in Western Europe: the EURHOBOP study,” *Heart*, vol. 100, no. 15, pp. 1201–1207, Aug. 2014
 27. S.-E. Kassaian et al., Clinical characteristics, management and 1-year outcomes of patients with acute coronary syndrome in Iran: The Iranian Project for Assessment of Coronary Events 2 (IPACE2), vol. 5. 2015.
 28. R. L. McNamara et al., “International comparisons of the management of patients with non-ST segment elevation acute myocardial infarction in the United Kingdom, Sweden, and the United States: The MINAP/NICOR, SWEDEHEART/RIKS-HIA, and ACTION Registry-GWTG/NCDR registries,” *Int J Cardiol*, vol. 175, no. 2, pp. 240–247, Aug. 2014
 29. 2020 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-Segment Elevation: The Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;Aug 29
 30. M. Zubaid et al., “Disparity in ST-segment elevation myocardial infarction practices and outcomes in Arabian Gulf Countries (Gulf COAST Registry),” *Heart Views*, vol. 18, no. 2, p. 41, Jan. 2017, doi: 10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_113_16.
 31. J. A. Suwaidi et al., “Prevalence of the Metabolic Syndrome in Patients With Acute Coronary Syndrome in Six Middle Eastern Countries,” *The Journal of Clinical Hypertension*, vol. 12, no. 11, pp. 890–899, 2010, doi: 10.1111/j.1751-7176.2010.00371.x.
 32. X. Dai, J. Busby-Whitehead, D. E. Forman, and K. P. Alexander, “Stable ischemic heart disease in the older adults,” *J Geriatr Cardiol*, vol. 13, no. 2, pp. 109–114, Feb. 2016, doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.02.013.
 33. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/global-information-system-on-alcohol-and-health>
 34. I. Kiss, E. Kékes, *Magyar Hypertonia Regiszter, Orvosi Hetilap*, 2014 155. évfolyam, 19. szám 764–768
 35. P. Piros et al., “An Overview of Myocardial Infarction Registries and Results from the Hungarian Myocardial Infarction Registry,” p. 9.

36. “A cross-national comparative study of blood pressure levels and hypertension prevalence in Canada and Hungary - PubMed.” <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23027179/> (accessed Oct. 23, 2020).
37. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:917-938.
38. M. Banach, P. E Penson, Optimal use of lipid-lowering therapy after acute coronary syndromes: A Position Paper endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP) *Pharmacol Res.* 2021 Apr
39. Bonomini F, Tengattini S, Fabiano A, et al. Atherosclerosis and oxidative stress. *Histol Histopathol.* 2008;23:381-390
40. Molnár GA. Tyrosine isomers and hormonal signaling: a possible role for the hydroxyl free radical in insulin resistance. *World J Diabetes.* 2015;6:500.
41. 17. Szélig L, Kun S, Woth G, et al. Time courses of changes of para -, meta -, and ortho -tyrosine in septic patients: a pilot study. *Redox Rep.* 2016;21:180-189.
42. El-M Nedim M., Ferenci T. et al., Effect of smoking on survival after myocardial infarction – smokers paradox in Hungary?, *Orv. Hetilap* 2018, 159, 557-565
43. I. Al-Sadoon, I. Wittmann et al. Assessment of serum phenylalanine and tyrosine isomers in patients with ST-segment elevation vs non-ST-segment elevation myocardial infarction, *Wiley J Clin Lab Anal.* 2021;35:e23613
44. http://doktori.bibl.uszeged.hu/id/eprint/704/3/PhD_thesis_02_HUN_Monostori_2.pdf
45. Á. Farkas, G. Tomisa, A cigaretta, az elektromos cigaretta és a vízpipa egészségre gyakorolt hatása, *Orvosi Hetilap*, 2021 162. évfolyam, 3. szám 83–90
46. J. Stark, Oxidatív stressz és atherosclerosis, *Orvosi Hetilap*, 2015 156. évfolyam, 28. szám 1115–1119
47. D. Tousoulis, Ch. Simopoulou et al. Endothelial dysfunction in conduit arteries and in microcirculation. *Novel therapeutic approaches* 2014 Dec;144(3):253-67. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.06.003. Epub 2014 Jun 11.
48. <https://mdosz.hu/hun/wp-content/uploads/2021/06/veresnedrbalintm-a-hypertonia-megelozesenek-etrendi-vonatkozasai.pdf>

49. Pálfi E, Kegyes R. et al. Kardiovaszkuláris megbetegedések étrendi prevenciója *Metabolizmus* 2021 XIX évf. 52-56
50. Varsányi P. Egészségjelentés 2015. Egészségfejlesztés. 2016 LVII. évfolyam, 1. sz
51. Hornick B., Cochran N. The Role of Meat in a Healthful Dietary Pattern: Evidence from Menu Modeling, *J. Nutrition and Food Sciences* 2015. 5:5;
52. Al-Ansari SS, Biddle S, et al. *Br J Sports Med* 2020; 54: 1451-1462.doi:10.1136/bjsports-2020-102955
53. Brian A Bergmark, Njambi Mathenge, et al., Acute coronary syndromes *The Lancet*, v.399, i. 10332, P1347-1358, APRIL 02, 2022
54. Préda I, Czuriga I, Édes I (eds). *Hirtelen szívhalál, Kardiológia Alapok és irányelvek*. 1st ed. Medicina, 2010.
55. Böttiger BW, Bode C, Kern S, et al. Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial. *Lancet* 2001;357:1583-85.
56. Berdowski J, Berg RA, Tijssen JG, Koster RW. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation* 2010;81:1479-87.
57. Jazayeri MA, Emert MP. Sudden Cardiac Death: Who Is at Risk? *Med Clin North Am* 2019;103:913-30.
58. Perkins GD, Lall R, Quinn T, et al. Mechanical versus manual chest compression for out-of-hospital cardiac arrest (PARAMEDIC): a pragmatic, cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:947-55.
59. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:e28-e292.
60. Gräsner JT, Lefering R, Koster RW, et al. EuReCa ONE- 27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation* 2016;105:188-95.
61. Becker LB, Han BH, Meyer PM, et al. Racial differences in the incidence of cardiac arrest and subsequent survival. The CPR Chicago Project. *N Engl J Med* 1993;329:600-6.
62. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American

- College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1677-749.
63. Szigethi T, Pileczky D, Pap Z, et al. Hosszú távú túlélés és iniciális ritmus közötti összefüggés hirtelen szívhalál esetén *Cardiol Hung* 2017;47:30-3.
64. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2015;95:1-80.
65. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive Summary. *Resuscitation* 2010;81:1219-76.
66. Rittenberger JC, Callaway CW. Post-cardiac arrest management in adults. <http://www.uptodate.com/contents/post-cardiac-arrest-management-in-adults> (Cited 2023 July 24)
67. Berdowski, J., et al., Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation*, 2010. 81(11): p. 1479-87.
68. Jazayeri, M.A. and M.P. Emert, Sudden Cardiac Death: Who Is at Risk? *Med Clin North Am*, 2019. 103(5): p. 913-930.
69. Perkins, G.D., et al., Mechanical versus manual chest compression for out-of-hospital cardiac arrest (PARAMEDIC): a pragmatic, cluster randomised controlled trial. *Lancet*, 2015. 385(9972): p. 947-55.
70. Go, A.S., et al., Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2014. 129(3): p. e28-e292.
71. Grasner, J.T., et al., EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation*, 2016. **105**: p. 188-95.
72. Becker, L.B., et al., Racial differences in the incidence of cardiac arrest and subsequent survival. The CPR Chicago Project. *N Engl J Med*, 1993. **329**(9): p. 600-6. 7. Al-Khatib, S.M., et al., 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*, 2018. **72**(14): p. 1677-1749.

73. Priori, S.G., et al., 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*, 2015. **36**(41): p. 2793-2867.
74. Pakai A, Kívés Z. Research for nurses part 2: methods of sampling and data collection in health science research. *Nővér* 2013;26:20-43.
75. 15. Koldobskiy D, Groves S, Scharf SM, Cowan MJ. Validation of Factors, Affecting the Outcome of Cardiopulmonary Arrest in a Large, Urban, Academic, Medical Center. *J Crit Care Med* 2014;168:132.
76. 16. Herlitz J, Engdahl J, Svensson L, et al. Factors associated with an increased chance of survival among patients suffering from an out-of-hospital cardiac arrest in a national perspective in Sweden. *Am Heart J* 2005;149:61-6.
77. 17. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med* 1993;119:1187-97.
78. 18. Bunch TJ, Mahapatra S, Murdock D, et al. Ranolazine reduces ventricular tachycardia burden and ICD shocks in patients with drug-refractory ICD shocks. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:1600-6.
79. 19. Bougouin W, Mustafic H, Marijon E, et al. Gender and survival after sudden cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 2015;94:55-60.
80. 20. Wang CH, Huang CH, Chang WT, et al. Associations among gender, marital status, and outcomes of adult inhospital cardiac arrest: A retrospective cohort study. *Resuscitation* 2016;107:1-6.
81. 21. Topjian AA, Localio AR, Berg RA, et al. Women of childbearing age have better inhospital cardiac arrest survival outcomes than do equal-aged men. *Crit Care Med* 2010;38:1254-60.
82. 22. Nadkarni VM, Larkin GL, Peberdy MA, et al. First Documented Rhythm and Clinical Outcome From In-Hospital Cardiac Arrest Among Children and Adults. *JAMA* 2006;295:50-7.
83. 23. Nagy B, Kiss B, Pál-Jakab Á, et al. Hirtelen szívhalál, újraélesztés a European Resuscitation Council 2021-es ajánlása tükrében *Card Hung* 2022;52:239-45.

84. 24. Nolan JP. Optimizing outcome after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 2011;17:520-6.
85. 25. Kitamura T, Iwami T, Kawamura T, et al. Japanese Circulation Society Resuscitation Science Study Group. Nationwide improvements in survival from out-of-hospital cardiac arrest in Japan. *Circulation* 2012;126:2834-43.
86. 26. Goto Y, Maeda T, Nakatsu-Goto Y. Prognostic implications of conversion from nonshockable rhythms in outof-hospital cardiac arrest. *Crit Care* 2014;18:528.
87. 28. Bánfai B, Pandur A, Pék E, et al. Hány éves kortól képesek a gyermekek újraéleszteni? *Orv Hetil* 2017;158:147-52.
88. J. A Rymer, E. Fonseca, et al, Difference in Medication Adherence Between Patients Prescribed a 30-Day Versus 90-Day Supply After Acute Myocardial Infarction, *J Am Heart Assoc*, 2021 Jan 5;10(1):e016215.
89. A. Jánosi, P. Ofner, et al. Adherence to medication after myocardial infarction and its impact on outcome: a registry-based analysis from the Hungarian Myocardial Infarction Registry, *Orv Hetil*. 2017 Jul;158(27):1051-1057.
90. A. Jánosi, T. Ferenci, et al. A thrombocytáaggregáció-gátló kezelés gyakorlata heveny szívinfarktusbán, 2022. 163. évfolyam, 19. szám 743–749.

10. KÖZLEMÉNYEK

A DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉHEZ CSATLAKOZÓ PUBLIKÁCIÓK

1. **Ahmann M.**; Kanizsai P.; Kónyi A.; Al-Sadoon I.; Pakai A.; Csákvári T.; Verzár Zs. (2023) Estimation of short-term and medium-term survival from sudden cardiac death based on the initial rhythm ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE (1877-9344 1877-9352): 17 2 pp 1-7 Q 4 **IF 0,4**
2. Al-Sadoon, I., Wittmann, I., Kun, S., **Ahmann, M.**, Konyi, A., Verzár, Z. (2021). Assessment of serum phenylalanine and tyrosine isomers in patients with ST-segment elevation vs non-ST-segment elevation myocardial infarction. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 35(2), e23613. Q 2, **IF 2,352**
3. Al-Sadoon I.; Wittmann I.; Molnar G.A.; Kun S.; **Ahmann M.**; Verzar Z. (2021) Serum concentrations of phenylalanine and tyrosine isomers in patients with acute coronary syndrome; POLSKIE ARCHIWUM MEDYCZYNY WEWNĘTRZNEJ-POLISH ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE (0032-3772 1897-9483): 131 11 Paper 16107.4 p. Q3 **IF 3,277**
4. Keczeli V.; I. Al-Sadoon; Máté O.; Jeges S.; Polyák É.; Karamánné Pakai A.; **Ahmann M.**; Verzár Zs.; Gubicskóné Kisbenedek A. (2022)
A metabolikus szindróma előfordulása akut koronária szindrómában szenvedő betegek körében. Van mitől félniük? Magyar Táplálkozástudományi Társaság pp 67-78
5. Keczeli V.; Máté O.; Jeges S.; Ahmann M; Al-Sadoon AOI; Gubicskóné Kisbenedek A; Boncz I; Verzár Z; Focuses on the Prevalence and Impact of Metabolic Syndrome on the Outcome of Patients With Acute Coronary Syndrome in Iraq and Hungary; VALUE IN HEALTH (1098-3015 1524-4733): 25 12 p. S44. Paper CO132. (2022)
6. **Ahmann M.**; Kónyi A.; Verzár Zs. A hirtelen szívhalál rövid és közepes távú túlélésének becslése az iniciális ritmus alapján MAGYAR MENTÉSÜGY (0209-7060): 34 1 pp 44-48 (2020)

TOVÁBBI SZAKIRODALMAK

- 1.** BÁLINT Cs.; PAKAI A.; GRÓF K.; AHMANN M.; VERZÁR Zs.; Hemokultúra levételének helyes metodikája; NŐVÉR (0864-7003 1588-1423): 34 6 pp 1-13 (2021)
- 2.** Pethóné Tóth I.; Ahmann M.; Shahood H.; Bálint Cs.; Pakai A.; (2021) Antibiotikum felhasználás alakulása lélegeztetéssel összefüggő pneumoniában zárt szívó használatának tükrében NŐVÉR (0864-7003 1588-1423): 34 1 pp 22-29

7. sz. melléklet

**DOKTORI ÉRTEKEZÉS BENYÚJTÁSA ÉS NYILATKOZAT A DOLGOZAT
EREDETISÉGÉRŐL**

Alulírott

név:

születési név:

anyja neve:

születési hely, idő:

.....

.....

című doktori értekezésemet a mai napon benyújtom a(z)

.....Doktori Iskola

.....Programjához/témacsoportjához

Témavezető(k) neve:

Egyúttal nyilatkozom, hogy jelen eljárás során benyújtott doktori értekezésemet

- korábban más doktori iskolába (sem hazai, sem külföldi egyetemen) nem nyújtottam be,
- fokozatszerzési eljárásra jelentkezésemet két éven belül nem utasították el,
- az elmúlt két esztendőben nem volt sikertelen doktori eljárásom,
- öt éven belül doktori fokozatom visszavonására nem került sor,
- értekezésem önálló munka, más szellemi alkotását sajátomként nem mutattam be, az irodalmi hivatkozások egyértelműek és teljesek, az értekezés elkészítésénél hamis vagy hamisított adatokat nem használtam.

Továbbá nyilatkozom, hogy hozzájárulok a doktori értekezésem DOI azonosító igényléséhez.

Dátum:

.....
doktorvárományos aláírása

.....
témavezető aláírása

.....
társtémavezető aláírása

7. sz. melléklet

DOKTORI ÉRTEKEZÉS BENYÚJTÁSA ÉS NYILATKOZAT A DOLGOZAT
EREDETISÉGÉRŐL

Alulírott

név: AHMANN MERCEDES ANNA

születési név:

anyja neve: HAY JULIANNA

születési hely, idő: MOHÁCS, 1986. 06. 05

..... ÉLETMINŐSÉG VIZSGÁLATA PRIMER KORONÁRIA INTERVENCIÓRA
KEDÜLŐ AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMÁS BETEGEK KÖRÉBEN

című doktori értekezésemet a mai napon benyújtom a(z)

..... PECSI TUDOMÁNYEGYETEM, EGÉJSZÉGTUDOMÁNYI KAR Doktori Iskola

..... PR-2 / K-19 Programjához/témacsoportjához

Témavezető(k) neve: PROF. DR. VERZSÉZ ZSOFIA

Égyúttal nyilatkozom, hogy jelen eljárás során benyújtott doktori értekezésemet
- korábban más doktori iskolába (sem hazai, sem külföldi egyetemen) nem nyújtottam be,
- fokozatszerzési eljárásra jelentkezésemet két éven belül nem utasították el,
- az elmúlt két esztendőben nem volt sikertelen doktori eljárásom,
- öt éven belül doktori fokozatom visszavonására nem került sor,
- értekezésem önálló munka, más szellemi alkotását sajátomként nem mutattam be, az
irodalmi hivatkozások egyértelműek és teljeseek, az értekezés elkészítésénél hamis vagy
hamisított adatokat nem használtam.

Továbbá nyilatkozom, hogy hozzájárulok a doktori értekezésem DOI azonosító
igényléséhez.

Dátum: 2024. 04. 17

.....
doktorvárományos aláírása

.....
témavezető aláírása

.....
társtémavezető aláírása