

Tisztelt Szerkesztőség!

A thrombolysis mai helye
az akut coronariaszindrómák kezelésében
– Gondolatok egy figyelemkeltő
LAM-közlemény nyomán

☞ *A morbiditási és mortalitási statisztikában a kóroki tényezők között vitathatatlanul első helyezett a koszorúerek atherosclerosis. A betegség klinikai megnyilvánulásának széles spektruma a stabil anginától a heveny myocardialis infarctusig terjed. A második évezred utolsó évei több jelentős felismerést, néhány valódi „áttörést” hoztak az általánosan akut coronariaszindrómának nevezett állapotok patogenezisének szemléletében, a diagnosztikában és a klinikai ellátásban is. Nemzeti és nagy nemzetközi ajánlások (konszenzusok) tükrözik az ezredfordulóra kialakult álláspontokat.*

A LAM 2000. november-decemberi számában olvashattunk egy igen figyelemreméltó, jó értelemben provokatív dolgozatot Az akut ischaemiás szindróma és az akut myocardialis infarctus kezelése – thrombolysis címmel, szakavatott kardiológusok tollából. Az írás nagyon hasznos, bizonyára sokakban gondolatokat ébresztett. Néhány észrevételem közreadásának célja csak az lehet, hogy az aktuális témát az arra hivatott szakemberek további figyelmébe ajánljam, s hogy egy nagyon időszerű, általános érvényű hazai „guideline” megszületését katalizáljam. Ha netán nyitott kaput döngöttek, az csak örömdetes. Magam – természetesen – nem a kardiológiai, hanem a talán nem kevésbé fontos haemostaseológiai szempontokat vehetem figyelembe, de hát sokan vallják, hogy a koszorúerek betegsége a vascularis medicinán belül a vascularis hematológia prominens tárgya.

A dolgozat címe azt a hitet kelti, hogy szerzői a spektrum egészével, az akut coronariaszindrómákkal kívánnak foglalkozni, s hogy ezek kezelésének központjába a thrombolysist helyezik. Már ez felkeltheti az olvasó figyelmét, amely csak fokozódik az angol és a magyar nyelvű összefoglaló olvastán; ebben ugyanis csak az akut myocardialis infarctusról és annak thrombolyticus kezeléséről van szó. Igaz, hogy az akut myocardialis infarctus megfogalmazásukban (helyesen) az „egyéb gyógyszerekre nem reagáló, rezisztens akut myocardialis szindróma, amit az állandósult ST-szakasz-eleváció jellemez”. Az is az összefoglalásban olvasható, hogy „megváltozott a thrombolyticus kezelés filozófiája, a trombocytaközpontú patofiziológiai megközelítés került előtérbe”. (Ezek mégis az akut coronariaszindrómára vonatkozó utalásoknak tűnnek, kissé homályos interpretálásban.) Az utolsó sorok az akut myocardialis infarctus kombinált (három szerrel végzett) thrombolyticus kezeléséről szólnak, amely valóban ígéretes, és a klinikai kipróbálás fázisában van.

A dolgozat első felében olvasunk a coronaria-betegségek patofiziológiájáról, a stabil és az instabil plakkról, az akut ischaemiás szindróma (reverzibilis myocardialis károsodás) és az akut myocardialis infarctus (irreverzibilis károsodás) elkülönítésének elméleti és praktikus jelentőségéről; látunk egy tanulságos, didaktikus ábrát (a dolgozat 1. ábrája) a kétféle (occlusiv és fali) thrombus keletkezéséről, s a klinikai következményekről (akut myocardialis infarctus, illetve instabil angina és Q-hullám nélküli akut myocardialis infarctus). De később már csak az akut myocardialis infarctusról esik szó, pedig éppen az 1. ábra kínálhatta volna az annyira gyakori (az akut myocardialis infarctusnál lényegesen gyakoribb), csak az utóbbi néhány évben többé-kevésbé megértett és megoldott köztes állapotok, az instabil angina és a nem Q-hullámú, helyesebb mai jelöléssel nem ST-elevációs myocardialis infarctus definíciójának rekapitulálását, klinikumának, elkülönítő diagnosztikájának, s főleg a kezelésének a hiányt pótló tárgyalását. De az akut coronariaszindróma ezen aspektusairól szinte semmit sem olvashatunk; nem is tárgyalható az instabil angina/nem ST-elevációs myocardialis infarctus koncepciója, diagnosztikája, kezelése – csak példákat említve – a troponinok célzottabb elemzése, a kis molekulatömegű heparinok, a trombocyt-GPIIb/IIIa-receptor-blokkolók terápiás hasznának a hangsúlyozása nélkül. Ezért feltételezhetjük, hogy ez nem is volt az illusztris szerzők szándéka, a magamfajta olvasó egyszerűen megtévedt, ha ezt várta. Az akut ischaemiás szindróma a szerzők értelmezésében, ahogyan azt a 2. ábra világosan jelzi is, s ahogyan a 3. ábrán (folyamatábrán) érzékelhető, nem a spektrumnak az akut myocardialis infarctuson kívüli két vagy több része, hanem maga az akut myocardialis infarctus, annak bevezető fázisa (a lument elzáró, occlusiv thrombus okozta myocardialis ischaemia). Meg is írják: az occlusio bekövetkezte és az ischaemiás myocardiumkárosodás közt eltelt idő alatt létrejövő kórfolyamat az akut ischaemiás szindróma. S ez nyilván nem az akut coronariaszindrómák akut myocardialis infarctuson kívüli tünetegyüttese, nem a trombocytathrombus okozta részleges elzáródást követő instabil angina/nem ST-elevációs myocardialis infarctus. Az utóbbiakból is lehet akut myocardialis infarctus, sajnos lesz is 5-10%-ban az első héten, s akár 40%-ban az első fél évben, ha csak acetilsalicilsavat kapnak a betegek. Más a patogenezisük, felismerhetők a mai klinikai, eszközös (EKG), biokémiai módszerekkel, s egyre eredményesebben kezelhetők. Sok éve tudjuk, hogy a thrombolysis legfeljebb az angiográfias leletet javítja, az állapotot nem, sőt a thrombogen körülményeket erősítve hozzájárul az akut myocardialis infarctus kialakulásához. Ezért nem ajánlott, élesen fogalmazva, ahogyan azt már hazai

kardiológusok is megtették, a perfúziós kezelésnek ez a formája, tehát a t-PA-val vagy sztreptokinázzal végzett thrombolysis ellenjavallt. Van más, jobb lehetőség: acetilszalicilsav, majd az antiischaemiás gyógyszerek után vagy mellett heparin vagy egyre inkább kis molekulatömegű heparin, s a közepes és a nagy kockázatú esetekben thrombocytareceptor-blokkoló (ma már az a kérdés, hogy a három legismertebb vénás készítmény közül melyik). Feltételezem, hogy a szerzők abban egyetértenek, hogy az akut coronariaszindrómának ezekkel, az akut myocardialis infarctusnál gyakrabban előforduló, attól egyre biztosabban elkülöníthető, s másként kezelendő „testvéreivel” akkor is érdemes, akár csak utalásszerűen, de didaktikusan foglalkozni, ha a kérdéses dolgozatuk tervezett témája csak az akut myocardialis infarctus és annak mai kezelése volt. (Netán az olvasó most arra emlékezik, hogy aránylag nagy terjedelemben tárgyalták a szerzők a GPIIb/IIIa-blokkolók alkalmazását; igazuk van, de ezek a szerek az akut myocardialis infarctus kombinált thrombolyticus kezelésének az ismertetésekor kerültek elő, mint a jövő perspektívikus kombinációjának fontos komponensei.)

A szerzők többször utalnak egy újabb, thrombocytaközpontú szemléletre, megközelítésre. Ez helyes és igaz, ha a lument részlegesen elzáró, thrombocytadús fehér thrombus keletkezésére és annak antithromboticumokkal való stabilizálására vonatkoztatják azt. Főleg ennek a szemléletnek köszönhető az instabil angina/nem ST-elevációs myocardialis infarctus eseteinek minél határozottabb elkülönítése és minél korábbi erélyes anti-thromboticus (acetilszalicilsav, kis molekulatömegű heparin, integrinblokkoló) kezelése. Amennyire időfüggő az ST-elevációs akut myocardialis infarctus perfúziós (thrombolyticus) kezelése, olyannyira kritikus az instabil angina/nem ST-elevációs myocardialis infarctus betegeknek antithromboticumokkal való korai ellátása. A 3. ábra szövegében olvasható: „a fokozatosan egyre agresszívabb kezelésre nem reagáló, rezisztens akut ischaemiás szindróma eseteiben thrombolysist végzünk”. Akut myocardialis infarctusban igen, de ha akut coronariaszindrómáról van szó, a coronariaintervenció (PTCA stentbeültetéssel vagy a nélkül) indokolt. Sőt, folyamatban lévő tanulmányok már az elsődleges intervenció eredményeit analizálják (TRUCS study).

Még valami az akut myocardialis infarctus ellátásáról. A „bágyománys” thrombolysis módjában nem egységes a hazai gyakorlat, de még a nemzetközi irodalom sem. A szerzők 3. ábrája utal a gyógyszeres kezelést és a fájdalom kezdetét 12 órán belül követő t-PA, illetve a nálunk sokkal gyakrabban alkalmazott sztreptokináz adagolására. Egyetértés van abban, hogy az aktivátort (t-PA) és a heparint együtt, az utóbbit

folyamatosan adják. Nagy a reocclusio veszélye, ezért indokolt a kezdeti acetilszalicilsav-dózison kívül esetenként a receptorblokkoló beépítése is. A sztreptokinázzal más a helyzet. Számos nézet, így az 5. ACCP Konszenzuskonferencia (Chest, 1998) ajánlása szerint is csak órákkal a sztreptokinázinfúzió befejezése után kezdődjék a terápiás dózisú heparin (egyre inkább kis molekulatömegű heparin) adása, amikor az aktivált parciális tromboplasztinidő – a sztreptokináz okozta meghosszabbodást követően – terápiás tartományban van. (Ezzel a vérzéses szövődmények csökkentése a cél.) Talán meglepő, de nem kevesen meg is kérdőjelezik az obligát heparinadás szükségességét, fenntartva azt a szisztémás embólia nagy kockázatának eseteire. Egyetérthetünk bizonyára azzal az ajánlással, hogy valamennyi akut myocardialis infarctusban szenvedő beteg kapjon heparint, akkor is, ha thrombolysisre nem kerülhetett sor, ilyenkor legalább kis (profilaktikus) dózisban. Egyébként a cikkbeli 3. ábrán látható ajánlat kezdettől napi négyszer(?) másfél ml Na-heparin, illetve naponként ugyancsak négyszer fél ml (napi 50 ezer E!) Ca-heparin subcutan bevitelét jelentené! [Érdemes lenne követni azt a gyakorlatot, amely szerint a frakcionálatlan heparin terápiás dózisa hozzávetőleg 500 E/ttkg/nap (illetve az aktivált PTI-től függő), az alacsony molekulatömegű hepariné napi 200 anti-Xa E/ttkg/nap, mindkettő napi kétszeri sc. dózisban.]

A gondolatébresztő, tehát nagyon hasznos dolgozathoz még annyit: az irodalomjegyzék is a szerzőknek azt a szándékát tükrözi, hogy az akut myocardialis infarctus újszerű kérdéseivel és főleg a kezelésével foglalkozzanak. Ezt jól segítik a nyolcvanas évekből, s a kilencvenes évek első feléből idézett dolgozatok. Néhány 1995 utáni, s köztük egészen friss közlés az akut myocardialis infarctus komplex kezelésével foglalkozik. Hiányoznak azok a tanulmányok, amelyek módot adhattak volna az instabil angina/nem ST-elevációs myocardialis infarctus kérdéseinek érintésére. Ez ugyanis – megint csak példák – a troponinkérdés (Braunwald), a kis molekulatömegű heparin (ESSENCE, FRIC, FRAXIS tanulmány), az integrilin (PURSUIT) tanulmányok említése nélkül valóban nem képzelhető el. Ez a feladat a hazai szakemberekre vár még, köztük a most méltatott írás szerzőire, a mai kardiológiai és a legújabb haemostaseológiai szempontok gondos figyelembevételével.

Jó példák bőven vannak. Az évezred utolsó hónapjaiban jelent meg az európai és az amerikai (ACC/AHA) ajánlás az instabil angina/nem ST-elevációs myocardialis infarctus kezelésére és ellátására. S ha már a hozzászólás vélt jogán akut coronariaszindrómákra tágítottam a tárgyalt témát, teljes mértékben elismerve, hogy a közös okra visszavezethető állapotok (akut ischaemiás szindróma, akut coronariaszindróma, instabil angina/nem ST-

elevációs myocardialis infarctus, ST-elevációs myocardialis infarctus) erőszakos és erőltetett elválasztása nem, de didaktikus és praktikus megkülönböztetése helyes, hadd csatoljam néhány olyan dolgot, konszenzus, tanulságos összefoglaló munka szerzőinek és írásainak listáját, amelyek segíthetik az érdeklődő olvasók jobb eligazodását ebben a vál-

tozatlanul „örökzöld”, de sajnos még mindig kegyetlenül életbevágó témában.

*dr. Rák Kálmán
Debreceni Egyetem,
Orvos- és Egészségtudományi Centrum
II. Belgyógyászati Klinika*

IRODALOM

ACC/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: Executive summary and recommendation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation* 2000;102:1193-209.
Bhatt DL, Topol EJ. Current role of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *J Am Med Ass* 2000;284:1549-58.
Cairns JA, Théroux P, Lewis HD, Ezekowitz M, Meade TW, Sutton GC. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 1998;114(Suppl): 611S-633S.
Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:1936-42.

Fox KAA. Acute coronary syndromes: presentation – clinical spectrum and management. *Heart* 2000;84:93-100.
Gallo R, Chesebro JH, Badimon JJ. Treatment of unstable angina: role of antithrombotic therapy. *Thromb Res* 1999;95:V15-V31.
Harrington RA. Clinical trials in coronary syndromes: lessons from PURSUIT. *Eur Heart J Supplements* 1999;1(Suppl R):R28-R34.
Sabatine MS, Jang IK. The use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2000;109:224-37.
Task Force Report – Recommendation of the Task Force of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. *Eur Heart J* 2000;21:1406-32.
Théroux P, Willerson J, Armstrong PW. Progress in the treatment of acute coronary syndromes. A 50-year perspective (1950-2000). *Circulation* 2000;102:IV-2-13.

Válasz Rák Kálmán gondolataira

Megtisztelő, hogy Rák professzor úr írásunkat „igen figyelemreméltó, jó értelemben provokatív dolgozat”-nak értékelte és gondolatai közlésére érdemesítette.

Közleményünk címe valóban félreérthető. Professzor úr kommentárjában idézi az általunk akut ischaemiás szindrómaként említett entitást, amely nem azonos az akut coronariaszindrómával. A félreérthetőségnek nyilván ez az oka, és emiatt elnézést kérünk. Közleményünk az ST-elevációval járó akut coronariaszindrómára vonatkozó megfogalmazásokat tartalmazza, míg a nem ST-elevációs myocardialis infarctus problémáit a *Cardiologia Hungarica* 2000/4. számában tárgyaljuk.

Jó ideje – úgy 10-12 éve – saját tapasztalatainkból is tudjuk, hogy a koronarográfiás lelet, a „gold standard” nem alkalmas betegünk és magunk jövőjének (várható) coronariakatasztrófájának prognosztizálására. Az intraluminalis vizualizáció és hőérzékelés magyarázatot adott arra, hogy az akut katasztrófa képében jelentkező *quo ad vitam* (ami a coronariabetegséget illeti) kilátásainkat nem a vastag fibrosus sapkát „viselő” szubtotális plakkok veszélyeztetik. Ebből következik a medicina lehetőségein is túlmutató cél, nevezetesen a puha, sárga, meleg, kásás, szélén gyulladásoos atherosclerosis plakk kialakulásának késleltetése, vagy ha már jelen van, visszafejlesztése(?), de még inkább az instabil plakk, a *laesio* „lehütése”, vastag fibrosus sapka „bizlalása”, a gyors stabilizálás, ami jó szubsztátuma a koronarográfiás vizsgálatnak és a megfelelő, következményes invazív beavatkozás elvégzésének.

Fontos hangsúlyozni ugyanakkor, hogy sikertelen thrombolysist követően a *rescue* beavatkozás indikálása életmentő jelentőségű. Törekvésünk egyaránt érvényes a sikeres thrombolysis (spontán vagy arteficiális) eredményeként abortált akut myocardialis infarctus, illetve a nem Q-nekrózis instabil plakkjára, és a – professzor urat idézve – „nem ST-elevációs myocardialis infarctus” instabil plakkjára is.

A szótár, a nevezéktan folyamatosan bővül, alakul, finomodik. A csoportosítás paraméterei többfélék (klinikum, EKG, patofiziológia). Az instabil angina pectoris (tünetegyüttes) klinikai, a nem Q, illetve a Q myocardialis infarctus, mint kifogásolható primer besorolási kritériumok, az EKG-ra épülnek. A közösen belül eltérő, valószínűsített és alapvetően a folyamatos EKG-változás követésére épülő patofiziológiai értelmezés a helyes, mert ellenőrzötten ez biztosítja a legnagyobb hasznot, a jól megválasztott kezelés sikerét! Messzemenően egyetértünk azzal, hogy a „közös okra visszavezethető állapotok (akut ischaemiás szindróma, akut coronariaszindróma, instabil angina/nem ST-elevációs myocardialis infarctus, ST-elevációs myocardialis infarctus) erőszakos és erőltetett elválasztása nem, de didaktikus és praktikus megkülönböztetése helyes.”

Köszönjük, hogy professzor úr „az akut coronariaszindrómákra tágította a témát” és azt is, hogy gondolataival „naprakésszé” tette munkánkat.

*dr. Szelier András
Fejér Megyei Szent György Kórház,
II. Belgyógyászati Osztály*