

Antithromboticus gyógyszeres kezelés akut coronariaszindrómában

Kiss Róbert Gábor

Az akut coronariaszindróma ellátása igen kiterjedten átalakult az elmúlt két-három évtizedben. Az orvoslás haladása egy nagyságrenddel kedvezőbb kórházi halálozást eredményezett, legalábbis ST-elevációs akut coronariaszindrómában. Jelenleg az orvosi gondolkodás homlokterében az akut coronariaszindróma ellátásában az invazív percutan revascularisatiók állnak. Ennek az eszközös beavatkozásnak a sikerét javarészt az erőteljes adjuváns, antithromboticus kezelés fejlődésének köszönhetjük. Hazánkban is alapvetően átalakult az akut coronariaszindrómában szenvedő betegek ellátása, átstrukturálva az ellátás szerkezetét. Ez egyben az ajánlások betartásához való tökéletesebb ragaszkodást is eredményezte.

**akut coronariaszindróma,
myocardialis infarctus,
thrombocytáaggregáció-gátló kezelés**

ANTITHROMBOTIC MEDICAL TREATMENT IN ACUTE CORONARY SYNDROME

Treatment of acute coronary syndrome has extensively changed during the last two to three decades. Improvement of medical care resulted in a strikingly lower hospital mortality, at least for acute coronary syndrome with ST-segment elevation. Currently, invasive revascularisation procedures have stepped into the limelight of medical activities. The success of this instrumental intervention has been due the development of aggressive adjuvant antithrombotic therapy. In our country, management of patients with acute coronary syndrome has also changed fundamentally, restructuring care system. This has at the same time resulted in better adherence to professional guidelines.

**acute coronary syndrome,
myocardial infarction,
antiplatelet therapy**

dr. Kiss Róbert Gábor (levelezési cím/correspondence): Országos Gyógyintézeti Központ,
MTA-SE Kardiovaszkuláris Kutatócsoport/National Medical Centre,
MTA-SE Cardiovascular Research Group;
H-1135 Szabolcs u. 35. E-mail: robert.kiss@hiete.hu

Érkezett: 2006. február 21. Elfogadva: 2006. április 13.

Az akut coronariaszindróma ellátása jelentősen átalakult az elmúlt két-három évtizedben. A gyógyítás fejlődése egy nagyságrenddel kedvezőbb kórházi halálozáshoz vezetett, legalábbis az ST-elevációs akut coronariaszindrómát tekintve. Jelenleg az orvosi gondolkodás homlokterében az akut coronariaszindróma ellátásában az invazív percutan revascularisatiók állnak, noha ezeknek a látványos, eszközös beavatkozásoknak a sikere elsősorban az erőteljes adjuváns, antithromboticus kezelés fejlődésének köszönhető. A hazai invazív centrumokban a szakmai ajánlások

kat szigorúan betartják, és ebből fakadóan az invazív módon ellátott, akut coronariaszindrómás betegek kezelése kezdettől fogva az irányelveknek megfelelően zajlik.

Prehospitalis ellátás

Szándékosan nem kerül itt külön tárgyalásra az ST-elevációs és a nem ST-elevációs akut coronariaszindróma ellátása, mivel a gerincét adó gyógyszeres kezelés igen hasonló.

Prehospitalisan, még akár az orvos megérkezése előtt, sor kerül az acetilszalicilsav adására (250–325 mg tablettában, szétrágva és lenyelve, lehetőleg nem enterosolvens vagy mikrokristályos kiszerelésben alkalmazva). Ez minden akut coronariaszindróma esetén egyformán adandó. Ha a beteg nem tudja a tablettát bevenni vagy hány, iv. acetilszalicilsav 250–500 mg-ja adható. Az acetilszalicilsav korai adásának hatása a placebóhoz képest megegyezik a sztreptokinázzal végzett fibrinolízis életmentő hatásával (1).

Az acetilszalicilsav korai adásának hatása a placebóhoz képest megegyezik a sztreptokinázzal végzett fibrinolízis életmentő hatásával.

A másik alapvető gyógyszer az akut prehospitalis ellátásban a clopidogrel. Négy tablettát (300 mg-ot) akut coronariaszindróma minden esetében adjunk be, akár fibrinolízist, akár azonnali katéteres intervenciót, akár csak gyógyszeres kezelést szándékozunk végezni. Az ST-eleváció megléte vagy hiánya ebben az esetben sem befolyásolja a javaslatot. ST-elevációs akut coronariaszindrómában a CLARITY, a PCI-CLARITY és a COMMIT tanulmányok (2–6), nem ST-elevációs akut coronariaszindrómában a CURE és a PCI-CURE tanulmány (7, 8) bizonyította, hogy tekintet nélkül arra, hogy lízis vagy intervenció, esetleg egyik sem következik, a clopidogrel 300 mg telítő és 75 mg fenntartó adagban hatékony. Ha a beteget azonnali intervencióra küldjük, 600 mg telítő adag alkalmazása valószínűleg előnyösebb, mint 300 mg-é. Néhány esetben akut coronariaszindrómában sürgős aortocoronariás bypassműtétre lehet szükség, amelynek során a clopidogrellel végzett előkezelés a vérzésveszélyt némileg fokozza, de a halálozást nem rontja. A fenti, válogatás nélküli, azonnali clopidogrelkezeléssel ezer betegenként 12 MACE-t (major adverse cardiovascular event)] tudunk megelőzni, és eggyel több bypassműtéttel összefüggő vérzést okozunk (9).

Az antithromboticus gyógyszerek sorában az intravénás, 5000 NE nátrium-heparin következik. Minden akut coronariaszindrómás betegnek javasolt a beadása a heparinkezelés megkezdéseként, kivéve azokat a betegeket, akiknél sztreptokinázzal végzett fibrinolízist tervezünk. Tehát a beszállítás előtt, akár intervenció, akár fibrin-specifikus szerrel végzett fibrinolízis, akár csak gyógyszeres kezelés van kilátásban, mind ST-elevációs, mind nem ST-elevációs akut coronariaszindrómában iv. heparinbolus javasolt (2, 3, 10).

Glikoprotein IIb/IIIa-receptor-blokkolókat csak azoknál a betegeknél kezdjük el, akik azonnali katéteres intervencióra kerülnek, különösen akkor, ha a szállítás előreláthatólag meghaladja majd a 30 percet. ST-eleváció megléte vagy hiánya ezt a döntést sem befolyásolja.

A heparinok alkalmazása hozzátartozik az akut coronariaszindróma terápiájához az akut kórházi szakban.

Gyógyszeres kezelés a kórházi szakban

Thrombocytaaggregáció-gátlók

Az acetilszalicilsav és a clopidogrel alkalmazása akut coronariaszindróma minden esetében kötelező. Mindkét gyógyszerből telítő adaggal kezdjük a kezelést: acetilszalicilsavból 250–325 mg-ot, clopidogrelből 300–600 mg-ot adunk. Az acetilszalicilsav fenntartó adaga 100 mg, a clopidogrelé 75 mg. Lehetnek olyan invazívan kezelt betegek, akiknél a kardiológus 150 mg fenntartó clopidogrelkezelést tart átmenetileg indokoltnak.

A glikoprotein IIb/IIIa-blokkolókat (idetartozik a tirofiban, az eptifibatid és az abciximab) az akut szakban, csaknem kizárólag a percutan intervenció idején adjuk (11–13). Kissé egyszerűsítve a tapasztalatokat, a thrombocytaaggregáció-gátlás kezelési sémája a következő: acetilszalicilsavat minden beteg kap, ez gyorsan kifejlődő hatású, de nem nagyon erős thrombocyta-gátló; a legsúlyosabb esetekben a clopidogrelhatás kifejlődéséig pedig átmenetileg intravénás infúzióban adható thrombocytagátlót kell adni. Ezek a glikoprotein IIb/IIIa-receptor-blokkolók. Alkalmazásuk ideje a legtöbb kórházi protokollban nem haladja meg a 12 órát, mert addig a clopidogrel hatása kialakul.

Heparinok

A heparinok alkalmazása hozzátartozik az akut coronariaszindróma terápiájához az akut kórházi szakban. Az invazív beavatkozás napján iv. nátrium-heparin-infúziót, a többi napon testsúlyhoz illesztett, terápiás adagú kis molekulatömegű heparint alkalmaznak (2, 3, 10). Akut coronariaszindrómában az enoxaparinnal gyűlt össze a legtöbb tapasztalat (14, 15). A kórházi szak után általában nincs szükség heparinkezelésre, kivéve, ha például a beteg nem tolerálja a kumarint vagy közeli szívűtét előtt áll.

Fibrinolitikumok

ST-elevációs akut coronariaszindróma eseteiben, ha a beteg számára nem lehet megszervezni a katéteres intervenciót, intravénás fibrinolitikus kezelés indikált az infarktus első 12 óráján belül. A lehetséges kezelési módokat 1,5 NE sztreptokináz, 100 mg Rt-PA (rekombináns szöveti plazminogénaktivátor) vagy újabban tenectepláz. Az utóbbiak drágábbak, és csak sztreptokináz-allergia vagy ismételt fibrinolitikus kezelés szükségessége esetén finanszírozzák őket. Alkalmazásuk során heparin és acetilszalicilsav, valamint clopidogrel adása szükséges. Ez alól a sztreptokináz kivétel, mert a heparin adása sztreptokinázzal együtt nem egyértelműen előnyös. Az acetilszalicilsav és a clopidogrel itt is hasznos. Ha azt tervezzük, hogy a betegen még a lízist követő első 24 órában koronarográfiát végzünk, lehetőleg tartózkodjunk a fibrinolitikumok közül a sztrept-

tokináztól és az urokináztól, mert a nem fibrinspecifikus szerek az intervenció során a vérzésveszélyt extrém mértékben fokozzák, és lényegében kizárják a glikoprotein IIb/IIIa-blokkolók alkalmazását (16).

A percutan intervenció adjuváns gyógyszerei

Az artériába ültetett fémháló, stent rendkívül thrombogen, és csak erőteljes antithromboticus kezeléssel lehet meggátolni a stent thrombosisát. Ezért a sikeres angioplastica csak akkor jár eredménnyel a kórházi szak után is, ha az acetilszalicilsav, de főként a clopidogrel alkalmazása az előírt ideig, általában egy évig folyamatos. Ellenkező esetben a drága és nehezen megszervezett akut coronariaintervenció csak még nagyobb veszélybe, a stentthrombosis veszélyébe sodorja a beteget. A stentthrombosis a friss regiszteradatok szerint 45%-os halálzással jár, ez nagyobb kockázat, mint maga az akut coronariaszindróma (17). Ebben a házi orvos feladata és felelőssége óriási.

Az igazi „stent gyógyszer” a thienopyridin (clopidogrel vagy ticlopidin). Amíg az acetilszalicilsavat nem toleráló betegnél az angioplastica és stentimplantáció kevés kockázattal elvégezhető monoterápiában adott clopidogrelvédelemben, a stentet kapott betegeknél a szubakut stentthrombosis az acetilszalicilsav önmagában nem védi ki.

A hagyományos (bare metal) stentek esetében csak az implantációt követő első hónap volt az igazán kritikus, ezzel szemben az újabbak, a késői proliferatív restenosis megelőzésére bevezetett, gyógyszert kibocsátó stentek esetében sokkal hosszabb a veszélyes időszak. Ennek az a magyarázata, hogy a stenten alkalmazott gyógyszerek (sirolimus, paclitaxel) nemcsak a proliferációt, hanem az endothelseb gyógyulását is akadályozzák, és így a thromboticus triggert jelentő fémtárgy sokáig érintkezésben marad a vérrel. Az ajánlások hat hónapban szabják meg azt az időtartamot, ameddig a gyógyszert kibocsátó stentet hordozó beteg még átmenetileg sem szüneteltetheti a kombinált vérlemezkegátló kezelést. Ezért olyan esetben, ha stentet kapott betegnél a beültetést követő első évben belül a clopidogrel-acetilszalicilsav kombinációs kezelés, de elsősorban a clopidogrel szüneteltetése vagy elhagyása merül fel valamilyen körülmény (interkurrens betegség, műtét, foghúzás, baleset, mellékhatások) miatt, kérni kell az intervenció kardiológiai jártas szakember véleményét. Ellenkező esetben a felelősség a szünetelést elrendelő orvost terheli.

A stentbeültetést követő más műtéti beavatkozás

A beteg gyógyítási tervét úgy kell felállítani, hogy a percutan coronariaangioplasticát követően egy hónapig ne kerüljön sor semmilyen más műtetre, legyen az cardiovascularis vagy nem cardiovascularis. Sajnos, jelenlegi, defenzív elemekkel átitatott gyakorlatunkban számos esetben azért kerül angioplasticára és stent-

beültetésre a beteg, mert más, elektív műtetre (csípőprotézis stb.) készülődve az aneszteziológus által kezdeményezett kardiológiai vizsgálat ischaemiás szívbetegséget tárt fel. Ilyenkor az egyébként kardiálisan nem kritikus állapotú betegnél az intervenció egyik célja épp az, hogy a beteg, úgymond, „kibírja a műtétet”. Vagyis az előbb felvázolt hibás sorrend (coronariaangioplastica, majd közvetlenül ez után másfajta műtét) nem csak a véletlen szüleménye.

Vannak olyan esetek, ahol tudott, hogy a beteg közvetlenül az angioplastica után sürgős műtetre szorul. Ilyenkor kíséreljük meg stent beültetése nélkül, csak ballonangioplasticával elvégezni a coronariaintervenciót, így csökkenthetjük a clopidogrel nélkül kezelt betegen a tágtított érszakaszon fellépő thrombosis veszélyét. Ha coronariabypassműtetre kényszerülünk clopidogrelhatásban lévő betegnél, a jelenleg ismert adatok szerint a clopidogrel a vérzés és nem a halálozás kockázatát növeli, tehát clopidogrellel kezeltéken végezhető szívűtét.

Házi orvosi gyógyszeres kezelés akut coronariaszindróma után

A legfontosabb a kibocsátó osztály által javasolt antithromboticus kezelés szigorú folytatása. Az acetilszalicilsav-clopidogrel kombinációs kezelést akut coronariaszindróma után mindig fenn kell tartani egy éven át, akkor is, ha nem történt intervenció. Az egy évnél hosszabb kombinációs kezelés eredményessége kézenfekvő, erre azonban még nincsen bizonyíték. Magyarországon mindkét megjelölt gyógyszert 90%-os, illetve 80%-os térítéssel rendelheti a házi orvos.

A következő három helyen nem antithromboticus hatású, de stratégiai jelentőségű gyógyszerek következnek: statin, béta-receptor-blokkoló és ACE-gátló, ACE-gátló-intolerancia esetén angiotenzinreceptor-blokkoló. Fontos tudni, hogy az öt gyógyszer – acetilszalicilsav, clopidogrel, béta-receptorblokkoló, statin, ACE-gátló – bizonyítottan stratégiai jelentőségű, a túlélést kedvezően befolyásoló társítás akut coronariaszindrómát követően. Szokás polypillről is beszélni, ami tulajdonképpen nem indokolt, mivel az egyes összetevőket a beteg igényeinek, állapotának, esetleges intoleranciájának figyelembevételével, egyenként kell összeállítani; a fő, hogy a fejünkben álljon össze ez az egy kezünkön is megszámolható ötös egy elvi polypillé! Ötféle gyógyszer elég sok, ha minden nap szedni kell, így hát igyekezzünk az esetleges kísérő betegségekhez (például hypertonia) szükséges gyógyszereket is ebből az ötösből válogatni. Az öt közül egyet is elhagyni csak rendkívül nyomós indokkal merjünk!

A stent-thrombosis 45%-os halálzással jár, ez nagyobb kockázat, mint maga az akut coronariaszindróma.

A percutan coronariaangioplasticát követően egy hónapig ne kerüljön sor semmilyen más műtetre!

IRODALOM

1. Baigent C, Collins R, Appleby P, Parish S, Sleight P, Peto R. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. The ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *BMJ* 1998;316(7141):1337-43.
2. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al; Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26(8):804-47.
3. Magyar Kardiológiai Szakmai Kollégium ajánlása. *Útmutató 2006; I-III.*
4. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352(12):1179-89.
5. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al; Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005;294(10):1224-32.
6. Sabatine MS, Morrow DA, Montalescot G, Dellborg M, Leiva-Pons JL, Keltai M, et al; Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. Angiographic and clinical outcomes in patients receiving low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics in the CLARITY-TIMI 28 Trial. *Circulation* 2005;112(25):3846-54.
7. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, for the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
8. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
9. Cannon C. What is the optimal timing of clopidogrel in acute coronary syndromes? *Crit Pathways in Cardiol* 2005;5:46.
10. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004;292:45-54.
11. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-87.
12. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001;344:1888-94.
13. Roffi M, Chew D, Mukherjee D, Bhatt D, White J, Moliterno D, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J* 2002;1441.
14. FRagmin and Fast Revascularisation During InStability in Coronary Artery Disease Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomized multicenter study. *Lancet* 1999;354:708-15.
15. Use of Low-Molecular-Weight Heparins in the Management of Acute Coronary Artery Syndromes and Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA* 2003;289:331-42
16. Verheugt FW. Lyse now, stent later: the grace of GRACIA. *Lancet* 2004;364(9439):1014-5.
17. Iakovou I, Schmidt T, Bonizza E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293(17):2126-30.