

Az American College of Cardiology 52. Kongresszusa

Chicago, 2003. március 30–április 2.

Annak ellenére, hogy háborús időben zajlott a kongresszus, sokan eljöttek: mintegy tizenhét ezren vettek részt rajta. Békeidőben ez a szám elérheti a 30 000 főt is. A biztonsági intézkedések nem különböztek lényegesen a megszokottól, nem zavarták a kongresszus lefolyását.

Az éppen leköszönő elnök, *W. B. Fye* a Mayo Klinikáról jött, ezt jól érzékelhetővé tette ezen intézmény kongresszusra gyakorolt egyértelmű befolyása: az onét érkező kollégák csaknem minden szekcióban kiemelkedő szerepet kaptak. Szintén az ő határozott szándéka tükröződött abban, hogy szigorúan betartatta azt az egyébként általános előírást, miszerint minden előadás csak a *conflict of interest* bevallása – a szerzők gyógyszergyári kapcsolatainak tételes feltárása – után kezdődhetett meg. Külön szekció foglalkozott a gyógyszergyári elkötelezettségek problémáival, *Érdeklődés: aranybánya vagy aknamező?* (*Conflict of interest: gold mine or mine field?*) címmel.

Eugen Braunwald ünnepi előadása a kardiológia perspektíváiról szólt: mi lesz a kardiológus dolga 2020-ban. Az előadás meglehetősen összefüggéseket fogott egybe a genetika és a cardiovascularis betegségek kapcsolódási pontjait illetően: már ismert a női népesség 15%-ában megtalálható azon polimorfizmus, amelynek fennállása esetén a női hormon-pótló kezelés emeli a HDL-koleszterin-szintet; a kezelésben részesülők 85%-ának a HDL-szintje nem változik. Másik példaként a warfarin metabolizmusában megfigyelt, a népesség 31%-ában előforduló polimorfizmust említette; ennek fennállása esetén a szokottnál kisebb warfarinadagok szükségesek, és a vérzés kockázata 2,38-szorosa a többi emberhez képest. A harmadik ilyen polimorfizmus fennállása esetén hipertóniásokon a diuretikum felére csökkenti a halál és a myocardialis infarktus kockázatát, míg ennek a polimorfizmusnak a hiánya esetén a diuretikum nem befolyásolja a kimentelt hipertóniában (α -adducin). *Braunwald* szerint 2020-ban a kardiológus a genetikai információkat interpretálja és alkalmazza a gyógyításban.

A kongresszus nagy szenzációjaként a gyógyszer kibocsátó stent (drug eluting stent, DES) szerepelt. A sejtszétoldást gátló sirolimus-, paclitaxel- és everolimusbevonatok drámaian csökkentették az a. coronaria stentimplantációja utáni késői restenosis előfordulását.

A tanulmányok nem relatív-, hanem abszolútrizikó-csökkenésben (AR) meghatározott számai mögött – C-SIRIUS vizsgálat, sirolimus AR: 14%; TAXUS II tanulmány, paclitaxel AR: 10,5%, – egy év elteltével a stenten belüli restenosis egy nagyságrenddel kisebb előfordulása állt [C-SIRIUS: 42% versus 0% in stent, és 44% versus 2% in segment (a beteg érszakaszon belül)]. A gyógyszert kibocsátó stentek beültetése kapcsán nemcsak az angiográfias paraméterek és az ismételt intervenciók számával kapcsolatban jelentkezett előny, hanem a major klinikai események tekintetében is. [C-SIRIUS: 18% versus 4%; MACE (major adverse clinical events): a diabeteses alcsoportban 25% versus 9% a hosszú távú utánkövetés adatai szerint, a sirolimuscsoport javára.] Az Egyesült Államokban hatalmas izgalom előzi meg az FDA napokban várható engedélyét a gyógyszert kibocsátó stentek bizonyos típusait illetően. Sokszor olyan megközelítések is elhangzottak, hogy egy év múlva merjük-e majd nem betenni első beavatkozásként az ilyen stenteket, vagy vállaljuk az esetleges pereket. A kérdés anyagi oldala sem jelent már mentsvárat a gyógyszert kibocsátó stentek ellenzőinek, mert Chicagóban ismertették az első gazdasági elemzés adatait: a kezdetben 2000 dollárral drágább DES-implantációs beavatkozás egy év elteltével már csak mintegy 300 dollárral jelent több költséget, a jobb hosszú távú eredmények és a hagyományos stent utáni ismételt intervenciók többletköltségei miatt. A C-SIRIUS esetén a vizsgálóknak az a tapasztalatuk, hogy a drága clopidogrelt is elég csak két hónapig adni DES-beültetés után. Eddig ugyanis általános volt az a meggyőződés, hogy gyógyszert kibocsátó stent – és brachytherápia, vagyis lokális intracoronariás besugárzás – esetén 6–12 hónapon át szükséges a clopidogrelterápia, a tartósan fokozott thromboticus rizikó miatt. Brachytherápia után a 12 hónapos clopidogrelkezelés továbbra is szükséges.

Rátérve a „hot line” szekciók további izgalmas eredményeire, talán a legfontosabb tanulmány az ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, angol és skandináv hipertóniások kezelésével kapcsolatos vizsgálat) volt. 18 000, 40–80 éves, fokozott cardiovascularis kockázatú hipertóniás beteg kezelését hasonlították össze 2×2-es faktoriális struktúrájú vizsgálatban. Az ismert coronariabetegség kizáró tényező volt.

Egyrészt összehasonlították a β -receptor-blokkoló/diuretikum és az ACE-gátló/kalciumcsatorna-blokkoló hatékonyságát – a vizsgálatnak ez a része még nem nyilvános –, másrészt összehasonlították a 10 mg atorvastatin versus placebo adását e nem hyperlipidaemiás hypertóniásokon. Az összkoleszterinszint nem lehetett több, mint 6,5 mmol/l; az átlagérték a betegek bevonásakor 5,5 mmol/l volt. A triglicerid-szintnél beválogatási feltételként maximum 4,5 mmol/l értéket adtak meg; bevonáskor az átlagérték 1,6 mmol/l volt. A vérnyomás mindkét antitenzívum-kombináció esetén azonos mértékben csökkent. Az atorvastatin az összkoleszterinszintet 1,1 mmol/l-rel csökkentette, az LDL-koleszterin-szintet pedig 1,0 mmol/l-rel. A legfontosabb eredmények azonban most következnek: a halálos és a nem halálos coronariabetegség előfordulásának relatívrizikó-csökkenése 36%, stroke esetében 27% volt az atorvastatin javára. A halálozásban szignifikáns különbséget nem találtak. Mellékhatás – egy betegnél fellépő rhabdomyolysis kivételével – nem jelentkezett. Az előadó a következő mondattal zárta a beszámolót: „A statinkezelés fokozott kockázatú hypertóniásokon 36%-kal csökkentette a coronariabetegség kockázatát, a kiindulási koleszterinértéktől függetlenül.” Az utóbbi mondat azért ütötte meg a fületem, mert a Heart Protection Study kapcsán rendkívül hasonlóan fogalmazott mondat („...függetlenül a kiindulási LDL-koleszterin-értéktől”) egyes körökben őszinte felháborodást keltett.

A hypertóniánál maradván, az INVEST vizsgálat eredményét az American College of Cardiology most hivatalba lépő elnöke, *Pepin* ismertette. 22 500 betegen hasonlították össze a kalciumantagonista verapamil tartalmú és nem tartalmú vérnyomáscsökkentő kombinációk hatékonyságát.

Az egyik ágon a kombinációba bevonható gyógyszerek sorrendje a következő volt: 1. atenolol (átlagdózis: 76 mg), 2. hydrochlorothiazid (25 mg), 3. trandolapril (4 mg).

A másik ágon: 1. verapamil (átlag: 288 mg), 2. trandolapril (4 mg), 3. hydrochlorothiazid (25 mg).

A célvérnyomás elérése érdekében először az első lépcsős szer dózisát emelték, majd szükség esetén kombinálták a második lépcsős szerrel, majd szükség esetén a harmadik lépcsős szerrel. Ez azért szerepel itt ilyen részletesen, mert látható, hogy a két ágon nemcsak az első lépcsőben volt különbség. Az eredmény egy szóval leírható: azonos. Azonos volt a vérnyomáscsökkentő hatás, valamint a klinikai végpontok előfordulása. A szívelégtelenségben szenvedők alcsoportja az atenololágon, az új keletű diabetesesek pedig a verapamilágon jártak jobban, ugyanis kevesebb diabetes mellitust diagnosztizáltak újólág az utóbb említett csoportban. *Pepin* összefoglalója azonban – „a verapamil hatékonysága azonos az atenolollal” – túlzottan sommás egyszerűsítése a két terápiás ág alkotórészeinek.

A szívelégtelenségre vonatkozó tanulmányokra térve az eszközös megközelítés dominált. A tanulmányok megpróbálták megközelíteni és feldolgozni azt a hatalmas anyagi és erkölcsi terhet, amit a mintegy 460 000

főre becsült USA-beli MADIT II. populáció – a MADIT II. vizsgálat bevonási kritériumainak megfelelő személyek – jelent; e vizsgálat alapján született új indikáció: a rossz balkamra-funkciójú posztinfarktusos betegeknek újabban javasolható a beültethető automata cardioverter-defibrillátor.

Egy szellemes vizsgálatban (LBCT I) az alternáló T-hullám jelenségét hozták összefüggésbe a túléléssel, egy átlagosan 25%-os ejekciós frakciójú, 590 fős betegcsoporton. Mivel ez a jelenség hajlamosít arrhythmia megjelenésére, csaknem tízszer kisebb rizikójúnak bizonyult a betegeknek az a 30%-a, ahol a T-hullám alternans jelenséget sem ergometria közben, sem pedig Holter-EKG-n nem detektálták. Az eredményt az etiológiától és az ejekciós frakciótól függetlenül találták. A MADIT II-nek megfelelő 164 beteg alcsoportjában 100%-os volt a túlélés a T-hullám alternans jelenségét nem mutatók között.

A COMPANION vizsgálatban széles QRS-sel rendelkező, 35% alatti ejekciós frakciójú, szívelégtelenségben szenvedő betegeket randomizáltak gyógyszeres, biventricularis reszinkronizációs pacemaker (BVRT-) kezelést kapó, valamint BVRT- és implantált cardioverter-defibrillátor (BVRT-ICD) csoportokba. A betegek ACE-gátló szert, β -receptor-blokkolót és aldosteronantagonistát kaptak. Egy év alatt a csak gyógyszeres kezelésben részesülő csoport 20%-a meghalt; ha az összes klinikai eseményt figyelembe vették, a BVRT relatívrizikó-csökkentő hatása szignifikánsnak bizonyult (–19%). Az összes klinikai eseményben nem mutatkozott különbség a BVRT- és a BVRT-ICD-csoport között, de a halálozást illetően az utóbbi csoport tagjai közül haltak meg a legkevesebben. Pacemakerkérdésekkel foglalkozott még az UK PACE vizsgálat; arra keresték a választ, hogy milyen funkciójú pacemakert kapjanak a magas fokú AV-blokk miatt beültetésre váró idős betegek. Véletlenszerű beválogatással 500 VVI (ventricular inhibited), 500 VVIR (együregű, kamrai, a légzésszám-fokozódásra magasabb ütésszámmal reagáló készülék), 1000 DDD (kétüregű érzékelés és stimuláció jellemzi) üzemmódú pacemakert implantáltak. A halálozásban öt év elteltével semmilyen különbséget nem találtak. A pitvarfibrilláció gyakorisága a vizsgálat végén ugyancsak azonos volt mindhárom csoportban; különös módon a VVI-pacemaker-csoportban a stroke és a TIA gyakrabban fordult elő a másik két csoporthoz képest. A VVIR- és a DDD-csoportok között ebben a tekintetben sem mutatkozott különbség.

A posztinfarktusos szívelégtelenség aldosteronantagonista kezelésében az eplerenon egyértelműen hatásos volt az EPHEBUS vizsgálatban. Hét napon belüli infarktus, 40% alatti ejekciós frakció és pulmonalis pangás esetén válogattak be 6200 beteget, akik ACE-gátló, β -receptor-blokkoló és diuretikumkezelés alapterápiájában részesültek. Mind a halálozás (OR: 0,85), mind a

A gyógyszert kibocsátó stentek drámaian csökkentették az a. coronaria stentimplantációja utáni késői restenosis előfordulását.

hirtelen halál (OR: 0,79), mind pedig a MADIT II-nek megfelelő alcsoport halálozása (OR: 0,67) szignifikáns alacsonyabb volt az eplerenont kapó csoportban.

A krónikus anti-thromboticus kezelés terén egy egészen új hatóanyag, a xymelagatran első nagy vizsgálata eredményeit ismertették.

Gynaecomastia nem lépett fel a betegek-nél. A súlyos hyperkalaemia 1,6%-os növekedését, a súlyos hypokalaemia 4,7%-os csökkenését figyelték meg az eplerenonágon, a placebocsoporthoz képest.

A legnagyobb publicitást egy kis vizsgálat, a Helena, Montana füstmentes környezet vizsgálat kapta; még a CNN is közölte. Egy viszonylag elszigetelt kisvárosban az ajtón belüli dohányzást – szavazást követően – rendeletben tiltották meg. Az érintett három megyében bekövetkező akut myocardialis infarktuskok előfordulása ezt követően 60%-kal csökkent azonnal, míg a szomszédos megyékben semmilyen változást

nem tapasztaltak. A különbség addig a fél évig konsztans módon fennmaradt, amíg a bíróság vissza nem állította – az emberi szabadságjogokra való hivatkozással – a tiltás előtti állapotot. Ezt követően az infarktuskok száma is a korábbi értékre emelkedett. A vizsgálat egyértelműen igazolta a passzív dohányzásnak az eddig elismertnél jelentősebb hatását.

A krónikus antithromboticus kezelés terén ismertették egy egészen új hatóanyag, a xymelagatran első nagy, III. fázisú vizsgálata, a SPORTIF III eredményeit. Nem billentyűbetegséggel összefüggésbe hozható pitvarfibrillációban szenvedő 7320 betegnél hasonlították össze a warfarin és a xymelagatran hatását. A gyógyszer orálisan szedhető trombingátló szer, a szervezetben alakul át melagatranra, ami tulajdonképpen az aktív anyag. A warfarin esetén a cél-INR 2,0–3,0 között mozgott; a xymelagatrannál laboratóriumi kontrollra, dózisillesztésre nincs szükség, fix 2×36 mg-os adagban szedték a betegek. A warfarinágon a betegek 81%-ának laboratóriumi értéke 1,8–3,2 közötti INR-tartományban mozgott; ez valószínűleg a gyógyszerkísérletek történetében az eddig elért legjobban beállított betegek csoportját jelezte. A vizsgálat elsődleges végpontjaként a stroke-prevenziót jelölték meg. A warfarinágon 2,3%/év, míg a xymelagatranágon 1,6%/év volt a stroke előfordulása,

ami nemcsak azonosságot, hanem a kezelést valóban megkapó betegek (in treatment) között szignifikáns különbséget mutatott a xymelagatran javára. Ráadásul a xymelagatran csoportban kevesebb vérzés fordult elő. Ha a kumulatív nagy eseményeket, a nagy vérzést és a halálozást is összevonták, akkor az átlagosan 21 hónapos követés alatt 6,1% versus 4,6% volt a warfarin- versus xymelagatrankezelés során bekövetkezett események aránya; ez szignifikáns különbség. Relatív rizikó-csökkenés: 25% a xymelagatran javára. Az egyetlen hátrány, amit észleltek, az a normálérték háromszorosát meghaladó SGPT-szint-emelkedés volt; 6,5%-ban észlelték ezt a xymelagatran-, míg 0,7%-ban a warfarincsoportban.

Néhány rövid mondatban utalnék még az elhangzottakra.

A magas CRP-szint és a metabolikus szindróma között – még tünetmentes személyeknél is – szoros a korreláció.

A rendszeres fizikai tréning hatására csökken a CRP szintje.

A metabolikus szindróma a coronariabetegség független rizikófaktor.

A fetalis AV-blokk eredményesen kezelhető az anyának adott β -receptor-mimetikumokkal és szteroiddal.

Elvégezték a magzati, valvularis aortastenosis első sikeres tágtágítását; a gyermek már 15 hónapos.

A folsav növeli a coronariaangioplastica utáni restenosis kockázatát(!).

Nem csak a stent felszínén lévő, de az orálisan alkalmazott rapamycin is képes mérsékelni a restenosis.

Fokozott kockázatú betegeken a filtervédelemben végzett carotisstent-implantáció eredményes, stroke előfordulása: 3,7%, halálozás: 2,3%. Az angioplasztika 93%-ban sikeres. A filterben 57%-ban találtak debrist.

A perifériás ereken végzett brachytherapia ineffektív.

Nem mindegy, hogy az akut coronaria szindrómás beteg hová került ellátásra: primer központban (területileg illetékes kórház), a hét hónapos halálozás 12,9%, terciér központban 10,2% volt, a különbség szignifikáns. Revascularisatiót szignifikáns mértékben többször végeztek a terciér centrumba (invazív kardiológiai központ) került betegeknél.

dr. Kiss Róbert Gábor



KONGRESSZUSI FELHÍVÁS

A MAGYAR THROMBOSIS ÉS HAEMOSTASIS TÁRSASÁG
VII. KONGRESSZUSA
2003. szeptember 11–13.

A kongresszus helyszíne: Alsópáhok, Kolping Családi Hotel.

Neves külföldi és hazai előadók tartanak témareferálókat, valamint a társaság tagjai számolnak be munkájukról 10 perces előadásokban.

A jelentkezéseket a kongresszus@haemostasis.hu e-mail címre várjuk.

Előadás-kivonatok 2003. június 1-jéig küldhetők az absztrakt@haemostasis.hu címre.

Részletes tájékoztatás a www.haemostasis.hu honlapon található.