

1. Amennyiben a betegnél spontán vagy kis terhelésre jelentkező iszkémia jelentkezik a kórházi ápolás alatt.

2. Egyéb okból, mechanikus komplikáció miatt sebészeti beavatkozás előtt (VSD, papillaris izom ruptura).

3. Perzisztáló szívelégtelenség.

Koronarográfia javasolt még a következő esetekben:

1. 40% alatti ejekciós frakció, krónikus szívelégtelenség vagy malignus kamrai aritmia.

2. Ha posztinfarktusos szakban elévzett rizikófelmérés során (ergometria, stressz ultrahang, terheléses szcintigráfia) provokálható iszkémiát észlelünk.

3. Ha az akut szakban szívelégtelenség alakult ki és a későbbiekben jó szisztolés bal kamra funkciót észlelünk.

Az infarktus akut, szubakut szakának kezelésével nem fejeződik be a beteg kardiológiai ellátása. Az ambuláns vagy kórházban végrehajtott rehabilitációs programon kívül a későbbiekben kardiológiai ambulancián javasolt az elbocsátáskor beállított szekunder prevenciók terápia kontrollja és szükség szerinti módosítása.

Dr. Zámolyi Károly

Acut coronaria történések utáni secunder preventio stratégiája

Köztudottan a cardiovascularis betegségek állnak az első helyen a morbiditási és mortalitási statisztikákban. Magyar adatok helyett kézenfekvő mindig az USA adataira hivatkozni, amit bizonyos értelemben Magyarországra is extrapolálni lehet. Ezek szerint az USA-ban 14 millióan szenvednek coronaria betegségben. 20 éven belül ez a szám várhatóan 21 millióra nő. Ezekben a betegekben a rekuráló cardialis események rizikóját érhető módon minimalizálni kell, ezt evidence - based, költség effektív stratégiával lehet megtenni.

Acut myocardialis infarctus utáni secunder preventio célja:

1. megelőzni a reinfarctust, ischemiás eseményeket,
2. megakadályozni a progressiv remodelling folyamatot,
3. csökkenteni a hirtelen halált,
4. csökkenteni a mortalitást, javítani a túlélést.

A továbbiakban a témát a secunder preventio két fő irányvonalának részletes ismertetésével tárgyaljuk. Ez a két fő irányvonal a következő: életmódváltozás és gyógyszeres intervenció. A kettő élesen nem választható szét, legtöbbször a kettő együttes alkalmazására van szükség. (1. táblázat)

Életmódváltozás

Dohányzás abbahagyása

A cardiovascularis morbiditás és mortalitás becsülten kb. 30%-ban direkt módon összefügg a dohányzással. A dohányzás abbahagyása után egy évvel a cardiovascularis rizikó kb. 50%-kal csökken és 2 év múlva a rizikó megegyezik a nem dohányzókéval. Egy acut coronaria esemény megnöveli annak a valószínűségét, hogy a dohányzó abbahagyja a dohányzást. Coronaria esemény után a betegek 32%-a spontán abbahagyja a dohányzást. A leszoktatásban segíthet a nikotin tapasz használata és az antidepressans bupropion adása. Újabban közölt vizsgálat szerint a bupropion megkétszerezi az egy éves abstinenciások számát a placeboval szemben (30,3% vs 155%). A bupropion plusz nikotin tapasz együttes használata még effektívebb, mint a bupropion egyedül és kétszer jobb, mint a tapasz egyedül (35,5% vs 16,4%).

Táplálkozási szokások változása

Klinikai vizsgálatok és erős epidemiológiai evidenciák erősítették meg azt a feltételezést, hogy a diéta hatással van a coronaria betegség előfordulására és progressziójára. A potenciális mechanizmus a lipidekre, testsúlyra való hatáson alapul, illetve antioxidánsok fokozott táplálékkal történő felvételével magyarázható. Az elmúlt évtizedben három egymástól független diétás vizsgálat igazol-

ta a cardialis mortalitás és a morbiditás csökkenését. Burr és munkatársai vizsgálatában a fokozott halfogyasztás 29%-os mortalitás és 16%-os morbiditás csökkenést eredményezett 2 év alatt. Singh és munkatársai fokozott gyümölcs, zöldség, gabonafélék fogyasztásával 1 év alatt 45% -os mortalitás és 40%-os morbiditás csökkenést értek el. DeLorgeril és munkatársai a mediterrán diétával vagy több linolensavat tartalmazó ételekkel 5 év alatt 70%-os mortalitás és 73%-os morbiditás csökkenést értek el. Hogy minek köszönhetőek ezek a kiváló eredmények nem mondható meg pontosan, mert a szérum lipidek 0–15%-kal csökkentek, a testsúly + 2 kg és -4 kg között változott, és a vizsgálatokban más és más táplálék komponens alkalmazzák.

A CHAOS vizsgálatban 2002 beteg három csoportba randomizáltak, az egyik placebo, a másik kettő E vitamint kapott 400 IU illetve 800 IU adagban. A primer kombinált végpontban (szívhalál és nem fatális myocardialis infarctus) a kezelés hatására 77%-os csökkenés következett be. A GISSI vizsgálatok is preventív hatását igazolták az E vitaminnak és a halolajnak. A B vitamin, folsav, pyridoxin és B12 tudott befolyásolja a homocystein metabolizmust és a magas homocystein szint a myocardialis infarctus rizikófaktora.

Diabetes mellitus kezelése

Diabetesben szenvedő betegeken gyakoribb a cardiovascularis esemé-

Dr. Zámolyi Károly
Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet
Kardiológiai Osztály
1106 Budapest,
Maglódi út 89-91.

nyek előfordulása, mint nem diabeteseseken. Aggresszív secunder prevencióban kell részesülniük, ami a rizikó faktorok intenzív befolyásolását és a vércukor szigorú kontrollját jelenti. Az UKPD studyban a vércukor agresszív beállítása a microvascularis komplikációk szignifikáns csökkenését eredményezte és erős tendencia mutatkozott a myocardialis infarctusok csökkenésére vonatkozóan. A túlsúlyos és diabeteses betegek metformin kezelése az összmortalitás csökkenését mutatta és a myocardialis infarctus csökkenésének tendenciája is megfigyelhető volt.

Stressz és depresszió kezelése

Becsült adat, hogy a coronaria betegek egyharmada depresszióban szenved. A depresszió súlyossága korrelál az infarctus utáni korai és késői mortalitással. Súlyosan depressziós betegeken 69%-al nő a szíveredetű mortalitás és 78%-kal a bármilyen eredetű mortalitás. Egy vizsgálatban a sertraline, mint serotonin reuptake gátló antidepresszáns hatását vizsgálják olyan betegeken, akik myocardialis infarctuson estek át és depresszióban szenvednek.

Gyógyszeres intervenció

Antithromboticus kezelés

A thrombocytá aggregáció gátlásról régóta tudott, hogy csökkenti a rekuráló események rizikóját. Az aspirin a „gold standard” ebből a szempontból. Metaanalízis igazolta, hogy infarctus után az aspirin a mortalitásban 13%-os és a rekuráló myocardialis infarctusban 31%-os relatív rizikó csökkenést eredményezett. Aspirin allergia esetén az adozin diphosphate receptor blockoló clopidogrel egy effektív alternatív szer. Ezt a CAPRIE vizsgálat igazolta.

A warfarin szerepét a secunder prevencióban több formában vizsgálták, warfarin versus placebo, warfarin versus aspirin, alacsony dózisu warfarin plusz aspirin és újabban nagy dózisu warfarin plusz aspirin. Csak az utóbbi pilot vizsgálatban mutatkozott olyan trend, ami esetleg figyelemfelkeltő lehet, de jelentősen megnőtt a vérzés gyakorisága.

Lipid kezelés

A leggyorsabban fejlődő terület a coronaria betegségek kezelésében az

Rizikó csökkenés a secunder prevenció során

Intervenció	Becsült rizikócsökkenés, %
Életmód	
Dohányzás abbahagyása	40-50
Fizikai tréning	25
Diéta	10-72
Gyógyszer	
Aspirin	25
Cholesterin csökkentés	25 - 40
Béta-blockoló	20 - 45
ACE gátló	12
ACE gátló EF < 40%	40
Hypertonia kezelés	15-25

1. táblázat

elmúlt évtizedben a lipidcsökkentő kezelés volt. Három trial említhető, a Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), a Cholesterol And Recurrent Events study és a legújabb Long - Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease study. Ez utóbbiban 9014 infarctuson átesett, vagy angina pectoris beteg vett részt és a teljes cholesterin szint 155 mg/dl és 271 mg/dl között mozgott. Átlagosan 6,1 évig a betegek vagy 40 mg pravastatint vagy placebo t kaptak. A halál abszolút értékben 3,1%-kal (22%-os relatív csökkenés), a coronaria halál 1,9 %-al (24%-os relatív csökkenés) csökkent és az infarctus 29% -os relatív csökkenését figyelték meg. Mindhárom vizsgálat a cardialis morbiditás és mortalitás csökkenését igazolta a szérum cholesterin széles határok közötti értékei esetén. A statinok mellett a gemfibrozil kedvező hatását is igazolták.

Az újabb ajánlások szerint lipidcsökkentő gyógyszert kell elkezdni secunder prevencióban akkor, ha az LDL szint több, mint 130 mg/dl, és a célérték a < 100 mg/dl LDL szint. Újabban a 10 és 80 mg -os atorvastatin adásával folyik vizsgálat.

Világszerte probléma a a lipidcsökkentő szerek csökkent alkalmazása. USA 4 államában végzett felmérés szerint a betegek mindössze 67%-ában végeztek lipid vizsgálatokat, a betegek 33% -a szedett lipidcsökkentő szert és csak 15%-ban volt cél az LDL cholesterin 100 mg/dl alá történő csökkentése. A betegek közel 50%-

a elhagyja a gyógyszert a kezelés elkezdése utáni évben.

Béta blockoló kezelés

Acut myocardialis infarctus után tartósan secunder preventio céljából adott béta-blockoló tanulmányok metaanalízise (több mint 35000 beteg) az összmortalitás 20%-os, a reinfarctus előfordulásának 25%-os és a hirtelen halál előfordulásának 30%-os csökkenését igazolta. A vizsgálatokban propranolol, metoprolol, timolol és acebutolol vett részt. Az eredményeket illetően nem volt különbség a kardioszelektív és nem szelektív szerek között. A kedvező hatást csak az ISA tulajdonsággal nem rendelkező béta-blockolókkal tapasztaltak, amit az APSI (Acebutolol et Prévention Secondaire de l'Infarctus) vizsgálat megcáfolt. Az acebutolol csoportban a placebo-hoz képest a mortalitás csökkenés az egy éves utánkövetés során 48% volt, azonban a placebo csoportban egy év után a vártnál alacsonyabb volt a mortalitás (12% a 20% helyett).

A béta-blockolók kedvező hatásának a mechanizmusa nem teljesen ismert.

A fő hatások a következők:

1. antiarrhythmiás hatás - kamrafibrillatio küszöb emelése, a repolarizáció diszperziójának a csökkentése,

2. antiischemiás hatás - oxigén igény csökkentése, catecholaminhatások kivédése, plaque ruptura kivédése a tensio és a szívfrekvencia csökkentése révén.

A **Norwegian Multicenter Study Group** az AMI után 1–3 héttel elkezdett napi 2x10 mg timolol hatását vizsgálta. A mortalitás 9,8%-ról (placebo csoport) 7,2%-ra csökkent a timolol csoportban. Ez a kedvező hatás 6 év után is fennmaradt. A timolol szignifikánsan csökkentette a reinfarctust és a hirtelen halált is. A non-Q infarctusos csoportban is csökkentette a mortalitást, amit nem lehetett elmondani a propranolol és metoprolol vizsgálatokban.

A **BHAT** (Beta Blocker Heart Attack Trial) vizsgálatban 3x80 mg propranololt adtak, amivel az első két évben 26%-os mortalitás csökkenést értek el. A hirtelen halál 28%-kal, a nem-fatális reinfarctus + coronaria esemény 23%-kal csökkent.

Az **SMT** (Stockholm Metoprolol Trial) vizsgálatban 301 70 év alatti beteg vett részt. A metoprololt az AMI után 11-18 nappal kezdték adni, 3 napig 3x50 mg, majd 2x10 mg dózisban. A három éves utánkövetés során az összmortalitás 23%-kal, a cardialis mortalitás 34%-kal csökkent a placebo csoporthoz képest. A nem fatális reinfarctus 44%-kal, a hirtelen halál 59%-kal csökkent. A szívhalál elsősorban a nagy infarctust elszenvedett betegek körében csökkent szignifikáns mértékben.

A hosszútávú béta-blockoló kezelés haszna elsősorban a magas rizikójú betegekben mutatkozik, akiknek nagy kiterjedésű vagy mellsőfali infarctusuk volt, a bal kamra funkciójuk érintett és kamrai arrhythmiajuk van. A **Beta-Blocker Pooling Project**-ben 9 különböző study-t elemeztek több mint 10000 beteggel, és azt találták, hogy az összmortalitás magasan szignifikáns mértékben a szívelégtelen betegek körében csökkent.

Az alacsony rizikójú betegekben (első infarctus, jó bal kamra funkció, nem mellsőfali infarctus, nem előrehaladott korban lévők, nincs kamrai arrhythmia, angina pectoris és negatív a terheléses teszt) a prognózis gyógyszer nélkül is kedvező (a mortalitás kb. 1%/év), ennek ellenére az ajánlásokban relatív indikációként mégis szerepel a béta-blockoló adása.

Olyan vizsgálat nincs, amiben a revascularizáción átesett infarctusos betegekben vizsgálták volna a béta-

blockolók hatását, azonban semmi okunk nincs azt gondolni, hogy ezek a szerek a revascularizáción átesett betegekben másképpen hatnának.

A metoprolol két éves kezelés utáni elhagyása a mortalitás növekedését eredményezte. Az AMI előtt adott béta-blockoló kezelés csökkenti az infarctus súlyosságát, a kamrafibrillatit viszont nem befolyásolja.

A kezelés időtartamára vonatkozóan ellentmondó vélemények vannak. A béta-blockoló kezelést legalább 2-3 évig folytatni kell, ha a beteg a szert jól tolerálja, akkor semmi okunk a kezelést abbahagyni.

A fent ismertetett nagy vizsgálatok alapján bizonyítottnak vehető a béta-blockolók cardioprotektív hatása a myocardialis infarctusos átesett betegekben, ezért kontra-indikáció hiányában minden beteg esetében a secunder preventio nélkülözhetetlen gyógyszerei.

Újabbon több vizsgálat igazolta a béta-blokád mortalitást drámaian csökkentő hatását pangásos szívelégtelenségben. A CIBIS II vizsgálatban a bisoprolol az összmortalitást 32%-kal csökkentette. A betegek 59%-a ischemiás szívelégtelenségben szenvedett. Még jelentősebb adat az, hogy a hirtelen halál 44%-kal csökkent. A MERIT vizsgálatban a Metoprolol CR/XL a mortalitás 35%-os relatív csökkenését eredményezte.

Angiotensin-convertáló enzim (ACE) gátlók

Acut kezelés

Több mint 100.000 beteget magában foglaló metaanalízisben a MI után rövid ideig (4–6 hét) adott ACE gátlókkal az abszolút mortalitás 0,5%-kal, a relatív 7%-kal csökkent. Ez 1000 betegre vonatkozóan 5 beteg mentését jelenti. A korai ACE gátló kezelésnek a legnagyobb a haszna mellsőfali infarctus (10,6 / 1000 betegmentés), 100/perc feletti szívfrekvencia (22,7 / 1000 betegmentés) és > Kilipp I osztály (14,1 / 1000 betegmentés) esetén.

Krónikus kezelés

Több vizsgálat igazolta a 40% alatti ejectios fractio esetén a túlélés szignifikáns javulását. Egyelőre rutin-

szerűen - vizsgálatok hiányában - az ACE gátlókat angiotensin II receptor blockolókkal nem helyettesíthetjük, csak ACE gátló intolerancia esetén.

Oestrogén pótlás

A legújabb Heart and Estrogen/progestin Replacement Study - ban váratlanul azt találták, hogy az oestrogén pótlás secunder preventióban nem hatásos. A vizsgálatban 2763 coronaria betegségben szenvedő nő vett részt. Randomizáltan placebo vagy 0,625 mg oestrogént plusz 2,5 mg medroxyprogesterone acetátot adtak. Az utánkövetési idő átlag 4,1 év volt. A primer végpontokban (coronaria halál vagy nem fatális MI) nem találtak szignifikáns különbséget a két csoport között. Az első évben megnőtt a coronaria események száma, viszont később csökkent. A thromboemboliás események rizikója háromszorosára nőtt. Secunder preventióban a hormonkezelés elkezdése nem ajánlott.

Újabb rizikó markerek

A következő években a secunder preventiónak a patomechanizmus egyes elemeivel szembeni intervencióra kell irányulnia. Az infectio, gyulladás és coagulatio azok a tényezők, amelyek szerepet játszanak a plaque instabilitásban és rupturában. Vannak nem túl erős evidenciák a Chlamydia pneumoniae infectio és a cardiovascularis események kapcsolatára vonatkozóan. Egy pilot studyban 203 myocardialis infarctuson átesett férfi vett részt. A C. pneumoniae elleni magas antitest titerrel bíró betegek között négyeszeresére nőtt a cardiovascularis események rizikója, szemben a seronegatív betegekkel. Azithromycin kezeléssel a rizikó a seronegatív csoport rizikószintjére volt csökkenthető.

A MI utáni megnövekedett rizikó szérumban markerei közül említést érdemel a fibrinogén, a von Willebrand faktor antigén, a szöveti plasminogén aktivátor antigén, plasminogén aktivátor inhibitor antigén, a C reaktív protein valamint a szérumban amyloid vizsgálata. Egyelőre kevés adattal rendelkezünk ezen markerek klinikai alkalmazását illetően.