

Az ISzB non-invazív kezelése – beszélgetés Prof. Dr. Tóth Kálmánnal

Prof. Dr. Tóth Kálmánnal, a Pécsi Tudományegyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikájának igazgatójával a Hippocrates Vándorgyűlés-sorozat keretében megrendezett hévízi továbbképzésen beszélgettünk az iszkémiás szív-betegség non-invazív kezelésével kapcsolatban.

Hippocrates: A téma kapcsán a preventív megoldásokra, illetve a progressziót javító kezelési lehetőségekre szeretnénk fókuszálni.

Prof. Dr. Tóth Kálmán: Az omega-3 zsírsavak kapcsán már több évtizedes megfigyelések vannak, különböző, elsősorban tengeri országokból származóak, amelyek azt írták le, hogy heti bizonyos mennyiségű és gyakoriságú halfogyasztással a kardiovaszkuláris kockázat, így a szív-érrendszeri halálozás is csökkenthető. Ezen tengeri halak egyik fontos összetevője az omega-3 zsírsav. Elsősorban a halolajok igen gazdagok omega-3 zsírsavban, így több gyártó is halolaj-kivonatokat hoz táplálék-kiegészítőként forgalomba. Ezeket a mostani tanulmányokat, amiket előadásomban említettem, már ilyen halolaj-kivonatokkal, kapszulákkal végezték, amelyek általában néhány grammnyi omega-3 zsírsav bevételét jelentenek naponta, és kétségtelenül igaz, hogy koszorúérbetegek széles rétegén – köztük szívelégtelenségben szenvedő betegeken is – igazolták, hogy ezek javítják ezen betegségek prognózisát, tehát kevésbé halnak meg azok, akik ilyen készítményeket szednek. Hangsúlyozom, hogy ez megfelelő mennyiségű és minőségű halfogyasztással minden további nélkül kiváltható.

H: Elképzelhető, hogy azok az országok, ahol magasabb a halfogyasztás, ott az ISzB is ritkábban fordul elő?

TK: Igen, ez konkrét tény. Erre elsősorban a déli országok, tehát a mediterrán országok esetében van példa, ugyanis a rendszeres halfogyasztás az ún. mediterrán diéta része. Az egyik oldalon nyilván sok zöldség, gyümölcs, a másik oldalon a halak nagyobb mennyiségű bevitele jellemző.

H: A halfogyasztó északi országoknál ugyanezt nem tapasztalták?

TK: Az északi országok az egy érdekes dolog. Ahogy mondtam, a korai eredmények inkább az északi országokra vonatkoztak. De az északi országokban volt olyan egyéb rizikófaktor, amellyel korábban „sikerült” ellensúlyozni ezt az előnyös hatást. Ugyanakkor az utóbbi évtizedekben az északi országokban is jelentős mértékben csökkent a kardiovaszkuláris halálozás. Finnországra szeretnék utalni: a karéliei favágók kapcsán írták le, hogy bár nagyon kemény fizikai munkát végeztek, mégis magas volt a szív-érrendszeri halálozásuk sok évtizeddel ezelőtt, ugyanis a rendkívül nehéz fizikai munka, s a hideg környezet miatt igen kalóriadús, és főleg telített zsírsavakban gazdag ételeket fogyasztottak, s nyilvánvalóan ezért volt magas a halálozás. Könnyű ételekkel persze nem lehetett volna ilyen komoly fizikai munkát végezni, és a hal mindenképpen könnyű ételnek számít. Márpedig a bennük lévő, többszörösen telítetlen zsírsavak, köztük az omega-3 zsírsav hordozza a preventív tulajdonságokat.

H: Mi a helyzet az eszkimókkal? Végeztek náluk valamilyen felmérést?

TK: Az eszkimók nagyon zárt közösség. Kontrollált, nagy vizsgálatok eredményeiről nem tudok beszámolni.

Táplálkozási szokásaik azonban nagyon messze vannak a mediterrán diétaként leírt táplálkozástól. Náluk a mai napig is magas a telített zsírsavak, az ún. atherogén, szív-érrendszeri betegségeket, érlemeszesedést okozó zsírsavak bevitele. Ugyanakkor persze náluk is jelentkezik a magas halfogyasztás is. Tehát egyik oldalon kedvezőtlen, a másik oldalon kedvező táplálkozási tényezők, s így a kettőnek valamilyen szinten összeadódik a hatása.

H.: A másik preventív szer, amiről szó volt, az influenza elleni védőoltás.

TK: Szintén évtizedes megfigyelések vannak arra, hogy influenzás, felső légúti infekciós időszakokban megnövekszik a kardiovaszkuláris halálozás. Ez elsősorban az idős korosztályt érintő problémát jelent. Ugyanakkor nem voltak olyan tanulmányok, amelyek célzottan ezt vizsgálták volna, ez csak megfigyelésen alapult. Az utóbbi években azonban több ilyen tanulmány eredménye is napvilágot látott. Ezek közül talán a legértékesebb az, ami egyértelműen azt igazolta, hogy a 65 év feletti koszorúér-betegségben vagy szívelégtelenségben szenvedők esetén a hagyományos influenza elleni vakcináció egyértelműen csökkenti a kardiovaszkuláris halálozást. Magyarán az üzenet az, hogy a 65 év feletti szív-érrendszeri betegeinket rutinszerűen influenza elleni védőoltásban kell részesíteni. Meg kell mondanom, hogy a magyar ajánlás is ennek tökéletesen megfelelő.

H: Akkor térjünk rá a prognózist javító szerekre. Nagyon szellemesen a Beatles négy „gombafejével” ábrázolta a „mágikus négyest”. Ez a mágikus négyes 4 gyógyszercsoportot rejt, és megemlítette az előadást követő diszkusszióban, hogy a betegek egy része nem kap teljes kezelést. Mi ez a négy fontos szer, és miért kell, hogy mindenképpen kapják a betegek?

TK: Történetiség sorrendjében mondanám: az első mindenképpen az aspirin volt, ami egy vérlemezke-összecsapódást gátló gyógyszer, és ma már az aspirin mellett egyéb trombocita aggregáció gátló gyógyszerek is megjelentek, melyek bizonyos esetekben helyettesítik, más esetekben pedig kombinációban kell őket az aspirinnal alkalmazni. Időrendileg második a béta-blokkoló. A béta blokkolókkal még a 80-as évek közepén – második felében történtek azok a vizsgálatok, amelyek egyértelműen igazolták, hogy infarktuson átesett betegeknél javították a túlélést. Aztán időben következőként a statinokról a 90-es évek közepétől több tanulmány keretében igazolódott a kockázatsökkentő hatás. Aztán jöttek az ACE inhibitorok, a 90-es évek végén először a HOPE vizsgálat, azután 2003-ban az EUROPA vizsgálat, és ezek igazolták, hogy mind magas kockázatú kardiovaszkuláris betegeken, mind stabil koszorúérbetegeken kemény klinikai végpontokat csökkentő hatásuk van. Tehát ezekről a gyógyszercsoportokról külön-külön igazolódott az előnyös hatások, és azután amelyikről már igazolódott, az a következő vizsgálatban már rutin része volt a kezelésnek. Így épült fel napjainkig a mágikus négyes.

H: Tehát ezt a négy gyógyszert kellene szednie mindegyik betegnek. Viszont bele lehet kötni mindegyikbe, kivéve ugye a statinokat? Ott nincs kérdés.

TK: Én ezt így nem mondanám. Nem lehet belekötni ezekbe a gyógyszerekbe. Mindegyik kapcsán annyi evi-

dencia halmozódott föl, hogy megkérdőjelezhetetlenek. Az alkalmazásuknak vannak bizonyos problémái. Az aspirin, főleg ha együtt használjuk egyéb trombocita aggregáció gátlókkal vagy más gyomornyálkahártya károsító szerekkel, egyértelműen megnövelik a gasztrointesztinális vérzésveszélyt. Ezzel együtt kell tudnunk élni, meg kell próbálnunk ezt a vérzésveszélyt csökkenteni. Itt jöttek be a képbe a protonpumpa-inhibitorok, de voltak pár évvel ezelőtti adatok, amelyek azt mutatták, hogy a protonpumpa inhibitorokat, ha alkalmazzuk azért, hogy csökkenjen a vérzésveszély, akkor egyben csökkentik a trombocita aggregáció gátló szerek hatékonyságát is. Mára viszont már elég meggyőző bizonyítékunk van arra vonatkozóan, hogy a protonpumpa inhibitorok egyrészt valóban csökkentik a gasztrointesztinális vérzésveszélyt, ugyanakkor nem változtatják meg a trombocita aggregáció gátló szerek klinikai hatékonyságát. Lehet, hogy bizonyos laboratóriumi módszerekkel vizsgálva esetleg csökken a hatékonyság, de a klinikai hatékonyság nem csökken. A béta blokkolóknál az a problémakör vonul végig, hogy különböző generációs béta blokkolók vannak. A régi tanulmányok még korábbi, korszerűtlen, nem szelektív béta blokkolókkal történtek, melyeknek sokkal több mellékhatásuk volt, sőt, nemcsak mellékhatás, de abszolút kontraindikáció is (pl. asztmás beteg, súlyosabb perifériás érbeteg – és nem akarom tovább sorolni – nem kaphatta). Tehát sok beteget már eleve ki kellett zárni a vizsgálatokból. Aztán ahogy jöttek a korszerűbbek, második generációsok, a szelektív béta blokkolók, majd a harmadik generációsok, amelyeknek már vasodilatátor tulajdonságuk is van, a kontraindikáció, intolerancia, mellékhatás szám csökkent és így egyre szélesebb körben lehet őket alkalmazni. A statinok kapcsán azért nincsen probléma (természetesen azért vannak, hiszen léteznek statin mellékhatások is, bár sokkal ritkábbak, mint ahogy azt néha hangsúlyozzák), mert nem kérdés, hogy kell őket alkalmazni, és jelen pillanatban nincsen alternatíva a statin kezelés vonatkozásában. Az ACE inhibitoroknál azt emelném ki, hogy bár nem kérdés az ACE inhibitorok alkalmazása, de bizony viszonylag sok az ACE inhibitor intoleráns beteg, főleg a száraz köhögés miatt (a legkülönbözőbb vizsgálatokban 10-től akár több tíz százalékig), mely jelentkezhethet olyan súlyosságban, hogy el kell hagyni az ACE inhibitor kezelést. Ilyenkor nyilván ARB-t kell alkalmazni, de az angiotenzin receptor blokkolók tekintetében a nagy tanulmányok nem egyértelműek. Vannak olyanok, amelyek azt igazolják, hogy egyenrangúak az ACE inhibitorral, és bizony vannak olyanok, amelyeknek ezt nem sikerült igazolniuk. Így ez még egy forrongó terület. A következő forrongó és

ígéretes terület, hogy jönnek az új hatásmechanizmusú szerek, pl. a szelektív szinuscsmó inhibitor ivabradin, amivel már történt egy nagy vizsgálat, a BEAUTIFUL vizsgálat, s most vannak folyamatban további tanulmányok. Kérdés, hogy a ma már viszonylag jó prognózisú stabil koszorúér-betegség mellett a további gyógyszer-családok milyen eredményeket tudnak hozni.

H.: Mindenesetre jelenleg a mágikus négyes gyógyszer-csoportjai elhagyhatatlanok a beteg számára...

TK: Erre egyértelmű igennel tudok válaszolni. Jelen pillanatban, hacsak nem kontraindikált, nincs intolerancia, súlyos mellékhatás, akkor minden szív-érrendszeri betegnek ezeket a gyógyszereket szedni kellene. A szív-érrendszeri betegségekben globális szemléletet próbálunk egyre inkább átvinni, nevezetesen, hogy a szervezetnek minden érszakaszán hasonló az érlemezésesedés folyamata, tehát ugyanolyan súlyosságú tüneteket és végkimenetelt tud okozni, vagyis mindenhol kezelni kellene az érlemezésesedést. Ehhez képest ma egyértelmű, hogy a kardiológiai eredmények a legjobbak, tehát a koszorúér-betegség tekintetében. Nem véletlenül, ugyanis itt van a legkiterjedtebb gyógyszeres kezelés, azt is mondhatnám, hogy a legszigorúbb gyógyszeres kezelés. Itt van a legtöbb intervenció is, gondoljunk akár katéteres intervencióra vagy szívsebészeti beavatkozásra. Már az agyi érbetegség tekintetében sem ilyen kiterjedt a gyógyszeres kezelés, egészen jó már a trombocita aggregáció gátlók tekintetében, de például sokkal kevesebb statint és ACE inhibitor használnak, tehát ott még gyógyszeresen rengeteg lehetőség lenne. A legrosszabb a helyzet a perifériás érbetegségeknél, ugyanis a mágikus négyesből lehet, hogy egyet sem, vagy legfeljebb csak egyet használnak.

H: Miért?

TK: Találgatni lehet csak természetesen, de az egyik ok biztosan az – Magyarországon egészen biztosan –, hogy a perifériás érbetegségeknél a belgyógyászati szemléletű kezelése, tehát a belgyógyászati angiológia jelen pillanatban a kardiológiához vagy a cerebrovaszkuláris medicinához képest még fejletlen, nagyon kevés centrumban foglalkoznak vele. Döntően sebészeti szemléletű kezelés folyik, érsebészek által, akik bár kiválóan elvégzik a szükséges operációt, de a korszerű gyógyszeres kezelésre már kevésbé van idejük odafigyelni, mely egyébként döntően nem is az ő feladatuk lenne. Másrészt az is szerepet játszik, hogy ezen érterület vonatkozásában a direkt evidencia sokkal kevesebb. Magyarán a perifériás érbetegségeknél pl. nincsenek olyan statin evidenciák, mint a koszorúér-betegségeknél. De miután ugyanolyan verőér, ugyanaz a patológiás folyamat, ezért úgy gondoljuk, hogy itt is ugyanolyan jó hatású lennének ezek a preventív célú gyógyszeres kezelések.