

LIEČBA AKÚTNEHO KORONÁRNEHO SYNDRÓMU BEZ PERZISTUJÚCEJ ELEVÁCIE ST SEGMENTU V ELEKTROKARDIOGRAFICKOM OBRAZE

Jaroslav Sumbal, Branislav Tomašovič

Oddelenie akútnej kardiológie, Klinika kardiológie NÚSCH, Bratislava

Komplexná moderná liečba akútneho koronárneho syndrómu spočíva na piatich pilieroch, ktoré medzi sebou úzko súvisia. Zahŕňa v sebe liečbu antiischemickú, antitrombotickú, protidoštičkovú, fibrinolytickú a revaskularizačnú. Princípy modernej liečby sú založené na medicíne dôkazov, na základe výsledkov randomizovaných štúdií alebo metaanalýz štúdií, alebo v prípade nitrátov na základe mnohoročných klinických skúseností. Cieľom liečby je zabrániť a maximálne znížiť riziko ireverzibilného myokardiálneho poškodenia alebo smrti pacienta a prípadne ho pripraviť na revaskularizačný výkon.

Kľúčové slová: akútny koronárny syndróm, betablokátory, nitráty, blokátory kalciového kanála, antitrombotická liečba, antiagregačná liečba.

TREATMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT PERSISTENT ELEVATION OF ST-SEGMENT IN ELECTROCARDIOGRAPHIC IMAGE

During hospitalization, patients presenting with acute coronary syndrome without ST segment elevation on ECG (NSTEMI-ACS) are provided with necessary acute treatment. After this treatment they are discharged to outpatient programme. The aim of medical treatment and life style changes aimed at suppression of modifiable risk factors is to prevent rehospitalization rate, increase and keep quality of life without recurrence of coronary events, decrease morbidity and mortality.

Key words: non-ST segment elevation acute coronary syndrome, long-term care, treatment, risk factors.

Via pract., 2007, roč. 4 (5): 224–226

Skratky

AKS – akútny koronárny syndróm

NSTEMI – infarkt myokardu bez elevácie ST segmentu

STEMI – infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu

ASA – kyselina acetylsalicylová

CMP – cievna mozgová príhoda

CABG – koronárny bypass

PKI – perkutánna koronárna intervencia

AKS-NSTEMI – AKS bez elevácie ST segmentu

Antiischemická liečba

Do tejto skupiny liekov patria liečivá, ktoré znižujú nároky myokardu na kyslík a zlepšujú jeho utilizáciu v myokarde.

Betablokátory

Betablokátory, ktoré boli do liečby zavedené v roku 1960 ako účinná liečba stabilnej angíny pectoris, boli pomerne rýchlo akceptované aj v liečbe nestabilnej angíny. Sú to lieky, ktoré kompetitívnu inhibíciu voči cirkulujúcim catecholamínom najmä na B1 receptory, znižujú spotrebu kyslíka v myokarde (najmä znižovaním srdcovej frekvencie a podieľaním sa na znižovaní krvného tlaku). Dôkazy o benefite tejto skupiny liekov sú jednak extrapolované zo štúdií u chronickej ischemickej choroby srdca a z troch randomizovaných dvojito zaslepených štúdií (1, 2, 3). Metaanalýza ukázala, že liečba betablokátormi znižuje relatívne riziko prechodu do akútneho infarktu myokardu (AIM) o 13 % (3). Viac veľkých randomi-

zovaných štúdií s betablokátormi dokázalo signifikantný pokles mortality u AIM (4). **Betablokátory sú indikované u každého akútneho koronárneho syndrómu, ak nie sú prítomné kontraindikácie.**

Nedá sa jednoznačne odporučiť, ktorý betablokátor je lepší. Tu treba zvážiť ďalšie prípadné komorbidity a vek pacienta. V princípe sa však v akútnej medicíne prikláňame ku krátkoúčinkujúcim betablokátorm, pričom vhodnejšie sú preparáty, u ktorých môžeme liečbu iniciovať parenterálne. Liečbu je potrebné monitorovať kontinuálnym EKG tak, aby sme dosiahli cieľovú srdcovú frekvenciu medzi 50 – 60/min, ak to pacient z hľadiska iných komorbidít toleruje (ťažká bronchiálna astma, ťažká dysfunkcia ĽK, závažné poruchy A-V vedenia).

Nitráty

Hneď na začiatku je potrebné uviesť, že akokoľvek sú nitráty najdlhšie používanou skupinou liekov, nemáme k dispozícii žiadnu veľkú randomizovanú štúdiu, ktorá by dokazovala benefit nitrátov. Ich použitie je založené len na niekoľkých malých observačných štúdiách (5, 6, 7) a ich benefit je odvodzovaný z ich patofyziologického efektu a na základe dlhoročných klinických pozorovaní. Účinkom podobná je aj skupina **sindonimínov (molsidomín)**, avšak parenterálna forma u nás nie je dostupná a sú využívané skôr následne po ukončení parenterálnej liečby nitrátmi. Hlavným účinkom je venózna dilatácia a po nej nasledujúci pokles plniaceho tlaku ľavej komory,

z čoho vyplýva pokles konzumpcie kyslíka v myokarde a čiastočne aj koronarodilatačný efekt. V liečbe, podobne ako u betablokátorov dávame prednosť parenterálnemu podaniu s krátkodobým efektom vo forme kontinuálnej infúzie, pričom v dávkovaní sme limitovaní hypotenziou. Vzhľadom na pomerne rýchly nástup tolerancie v priebehu 24 – 48 hodín, prechádzame na perorálne nitráty alebo sindonimíny.

Intravenózne nitráty by mal dostať každý pacient prijatý do nemocnice pre AKS, ak nemá kontraindikácie k ich podaniu. V prvom kontakte aspoň nitroglycerín sublinguálne (tbl. alebo spray).

Aktivátory draslíkových kanálov

Skúmaný bol **nicorandil** u pacientov so stabilnou angínou pectoris, pričom sa nedokázala jednoznačne redukcia mortality a nefatálneho IM. U akútnych koronárnych syndrómov zatiaľ nemáme dostupné dôkazy o jeho prospešnosti.

Blokátory kalciového kanála

Lieky tejto skupiny sú predovšetkým vazodilatačné látky, z ktorých niektoré ovplyvňujú A-V vedenie a srdcovú frekvenciu. Podľa chemickej štruktúry ich delíme do troch hlavných skupín:

1. **dihydropyridíny** (nifedipín, felodipín, nitrendipín, amlodipín, lacidipín...),
2. **fenylakylamíny** (verapamil),
3. **benzothiazepíny** (diltiazem).

Najvýraznejší účinok na A-V vedenie má diltiazem, zanedbateľný je u dihydropyridínov. Vazodilatačný efekt na koronárne tepny je u všetkých troch skupín porovnateľný. Periférny vazodilatačný efekt je najvýraznejší u nifedipínu a amlodipínu. Azda najviac bol študovaný nifedipín u stabilnej aj nestabilnej angíny (štúdia HINT) (2) a jeho podanie bez súčasného podania betablokátorov sa ukázalo ako kontraproduktívne, pretože vykazoval trend k zvyšovaniu mortality, i keď na okamžitú úľavu pre pacienta mal podobný efekt ako betablokátor. Výskyt akútneho IM alebo rekurentnej angíny bol v skupine s placebom 37 %, s nifedipínom 47 % a s metoprololom 28 %. Na druhej strane, použitie diltiazemu, ak sú z iných dôvodov betablokátor kontraindikované, má svoje opodstatnenie najmä u pacientov s vazospastickou angínou. Zaradenie blokátorov kalciového kanála do liečby u pacienta s nestabilnou angínou popri liečbe nitrátmi a betablokátorami prináša zlepšenie symptómov viac ako samotné zvyšovanie betablokátorov. Avšak, dihydropyridíny (najmä krátkoúčinkujúce) bez súčasného podávania betablokátorov by sa používať nemali. Metaanalýza štúdií s kalciovými blokátorami u pacientov s nestabilnou AP ukázala, že táto skupina liekov nemá vplyv na redukciu mortality alebo akútneho infarktu myokardu (3).

ACE inhibítory

Štúdie s včasným nasadením ACE inhibítorov u pacientov s NSTEMI na rozdiel od pacientov so STEMI k dispozícii nie sú. Menšia prospektívna štúdia ukázala, že pacienti neliečení ACE inhibítorom mali signifikantne menej často pozitívny troponín I. Aproximáciu výsledkov veľkých randomizovaných štúdií (HOPE, EUROPA) možno povedať, že pacienti s vysokým aj nízkym rizikom profitujú z liečby ACE inhibítormi a preto ich treba nasadiť čo najskôr ako to dovoľí stav pacienta.

Statíny

Vysoké dávkovanie atorvastatínu (80 mg denne) u AKS bez ST elevácie dokázalo zredukovať mortalitu a rekurenciu IM (14). Úloha statínov v primárnej aj sekundárnej prevencii kardiovaskulárnych príhod je dobre zdokumentovaná a je súčasťou štandardnej liečby.

Antitrombotická (protidoštičková a antikoagulačná) liečba

Táto liečba je základným kameňom liečby AKS. Má mimoriadny význam v prevencii smrti a infarktu myokardu u pacientov liečených medikamentózne a u pacientov podrobujúcich sa reperfúznej procedúre. Optimálny benefit je dosiahnutý kombinovanou inhibíciou trombocytov a koagulačného procesu.

Protidoštičková liečba

Z protidoštičkových liekov je vhodné spomenúť najčastejšie používané lieky: kyselinu acetylsalicylovú, klopidogrel, ticlopidín a intravenózných a perorálnych antagonistov GP IIb/IIIa receptora.

Kyselina acetylsalicylová

Blokuje tvorbu tromboxanu A₂ ireverzibilnou inhibíciou enzýmu cyklooxygenáza 1 a tým je výrazne znížená schopnosť agregácie doštičiek v odpovedi na trombogénne stimuly. Inhibícia je ireverzibilná, kumulatívna a závislá od dávky.

Viacere štúdie ukázali výrazný benefit ASA v zmysle zníženia úmrtí a infarktu myokardu (IM) u pacientov s AKS bez elevácie ST segmentu (8).

Metaanalýza zahrňujúca 287 štúdií s celkovým počtom 135 000 pacientov dostávajúcich antidoštičkovú liečbu verzus kontrola ukázala, že u vysoko rizikových pacientov dochádza k redukcii akejkolvek vážnej cievej príhody o 25 %, nefatálneho IM o 33 %, nefatálnej CMP o 25 % a k redukcii vasculárnej mortality o 16 %. Metaanalýza ukázala, že ako „nasyčovacia“ dávka je odporúčaných 160 – 365 mg, ktorá je nasledovaná dávkou 75 – 150 mg ASA denne (9). Vyššie dávky nie sú efektívnejšie.

Gastrointestinálne nežiaduce účinky sú pri tejto nízkej udržiavacej dávke relatívne zriedkavé, existujú však niektoré kontraindikácie k užívaniu ASA – aktívny peptický vred, lokálne krvácanie alebo hemoragická diatéza. Alergie na ASA sú zriedkavé. Závažným nežiaducim účinkom ASA je vznik hypersenzitivity, ktorá sa najčastejšie manifestuje ako závažná astma bronchiale.

Laboratórne údaje ukazujú, že približne u 30 % pacientov sa po podaní ASA nedosiahne optimálna biologická odpoveď. Príčinami sú užívanie nesteroidných antireumatik, horšia „compliance“ k liečbe, individuálne variácie v metabolizme nízkych dávok ASA ovplyvnené genetickým polymorfizmom, tvorba tromboxanu A₂ cyklooxygenázou 2 a ďalšie.

Treba povedať, že akútna **liečba kyselinou acetylsalicylovou je odporúčaná u všetkých pacientov so suspektným akútnym koronárnym syndrómom, ak nie sú prítomné kontraindikácie a potom aj na následnú dlhotrvajúcu liečbu.**

Antagonisti ADP receptoru – thienopyridíny

Thienopyridíny blokujú receptory pre ADP na membránach trombocytov a tým znižujú agregáciu doštičiek.

Tiklopidín je v súčasnosti prakticky už úplne nahradený v liečbe AKS klopidogrelom.

U tiklopidínu boli relatívne časté nežiaduce účinky ako gastrointestinálny diskomfort, hnačky, vracanie, mohli sa vyskytnúť aj život ohrozujúce vedľajšie

účinky ako leukopénia a trombocytopénia. Význam tiklopidínu u pacientov s AKS bez ST elevácie je v súčasnosti predovšetkým v prípadoch, keď je známa kontraindikácia podávania ASA alebo alergia na klopidogrel.

Klopidogrel ako ďalší antagonista ADP receptorov má menej nežiaducich účinkov a pacient je menej ohrozený neutropéniou a leukopéniou. Okrem toho má vyššiu účinnosť a môže byť bezpečne podávaný v nasyčovacej dávke na dosiahnutie liečebného efektu už približne 2 hodiny po podaní bolusovej dávky 300 mg perorálne. Účinok klopidogrelu je závislý na dávke, je kumulatívny a ireverzibilný.

Využitie klopidogrelu u pacientov s AKS bez elevácie ST segmentu bolo sledované v štúdiu CURE (10). Bol podaný bolus 300 mg a následne 75 mg denne oproti placebo, súčasne pacienti užívali 160 – 320 mg ASA a to po dobu 3 – 12 mesiacov. Primárne sledované údaje ako kardiovaskulárna smrť, nefatálny IM alebo mozgová príhoda sa vyskytli v skupine s klopidogrelom v 9,3 % oproti 11,4 % v placebo skupine (P menej 0,001).

Klopidogrel redukuje závažné ischemické komplikácie u pacientov s AKS-NSTE. Benefit liečby klopidogrelom bol homogénny u všetkých podskupín pacientov, u pacientov s vysokým, stredným aj nízkym rizikom, takže aj u pacientov bez depresie ST segmentu a bez elevácie kardiálnych markerov. Klopidogrel zvyšoval veľké krvácania, avšak nezvyšoval výskyt život ohrozujúceho krvácania a hemoragickej mozgovej príhody. Riziko veľkého krvácania bolo vyššie u pacientov podstupujúcich CABG, ale len ak bola operácia vykonaná počas prvých 5 dní od vysadenia klopidogrelu. Malé krvácania boli signifikantne častejšie v skupine pacientov s klopidogrelom. Dávka ASA viac ako 100 mg denne výrazne zvyšovala riziko krvácania.

U pacientov s AKS bez elevácie ST segmentu je odporúčané podávať klopidogrel v nasyčovacej dávke 300 mg a následne 75 mg počas 9 – 12 mesiacov, a to v kombinácii so 100 mg ASA. U pacientov s AKS bez elevácie ST segmentu, ktorí podstupujú PKI je odporúčané podávať klopidogrel v nasyčovacej dávke 600 mg minimálne 6 hodín pred výkonom a následne 75 mg denne počas 9 – 12 mesiacov (11).

Klopidogrel je vždy indikovaný u pacientov, ktorí netolerujú ASA.

Inhibítory glykoproteínových doštičkových receptorov IIb/IIIa (GP IIb/IIIa)

Rozpoznanie GP receptorov IIb/IIIa nachádzajúcich sa na povrchu trombocytov, odhalenie ich kľúčovej úlohy v konečnej fáze agregácie trombocytov a tým v procese trombogenézy, umožnilo po objavení inhibitorov týchto receptorov rozšíriť liečbu akútnych koronárných syndrómov o nové liečivá a stratégie.

U akútnych koronárnych syndrómov boli študované a skúšané 4 intravenózne blokátory GP IIb/IIIa.

Abciximab je monoklonálna protilátka, nešpecifický inhibítor s pevnou väzbou na receptor, s pomalou reverzibilitou doštičkovej inhibície. Doštičková agregabilita sa po jeho vysadení vracia do normálu po 12 – 24 hodinách.

Eptifibatid je selektívny inhibítor, má krátky polčas rozpadu a funkcia doštičiek sa obnovuje po 2 – 4 hodinách po jeho vysadení.

Tirofiban je selektívny inhibítor, blokáda receptorov nastupuje veľmi rýchlo (do 5 minút).

Lamifiban je tiež selektívny inhibítor s polčasom eliminácie 4 – 6 hodín.

Inhibítory GP IIb/IIIa receptorov a AKS bez elevácie ST segmentu

Použitie inhibítorov GP IIb/IIIa v tejto indikácii viedlo k signifikantnému poklesu úmrtia alebo IM v prvých 30 dňoch u chorých s AKS-NSTE. Použitie GP IIb/IIIa počas prvých dní po prijatí viedlo u pacientov, ktorým sa následne urobila včasná perkutánna koronárna intervencia (PKI) alebo koronárny bypass (CABG) k ďalšej redukcii úmrtia a nefatálneho IM počas 72 hodín (12, 13).

Eptifibatid a tirofiban boli účinné v medikamentóznej liečbe AKS-NSTE aj bez následnej PKI. Ešte signifikantnejší bol ich efekt u rizikových pacientov so zvýšenými hodnotami troponínu T alebo tropóninu I.

Podávanie abciximabu u pacientov s AKS-NSTE liečených len konzervatívne a bez následnej PKI neprekázalo benefit. Pacienti s cukrovkou a AKS-NSTE profitujú z podávania inhibítorov GP receptorov IIb/IIIa, dochádza k redukcii mortality.

Pridanie inhibítorov GP receptorov IIb/IIIa k štandardnej liečbe AKS bez elevácie ST segmentu je prospešné u všetkých rizikových pacientov so zvýšenými hladinami troponínov, ak je u nich plánovaná včasná revaskularizácia.

Inhibítory GP IIb/IIIa receptorov a perkutánna koronárna intervencia (PKI)

U pacientov podrobujúcich sa PKI sa dokázala vo väčšine vykonaných štúdií redukcia úmrtia, IM a nutnosti reintervencie. **Liečba inhibítormi GP IIb/IIIa receptorov je odporúčaná u všetkých pacientov s AKS, riešených pomocou PKI.** Infúzia sa podá počas výkonu a má pokračovať 12 hodín u abciximabu alebo 18 – 24 hodín u eptifibatidu.

Literatúra

1. Telford AMWC. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981; 1: 1225–1228.
2. Lubsen J TJ. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipin/ metoprolol Trial. *HINT. Am J Cardiol* 1987; 60: 18A–25A.
3. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA* 1988; 260: 2259–2263.
4. Miami Trial research group. Metoprolol in myocardial infarction. *Eur. Heart J* 1985; 6: 199–226.
5. Kaplan KDR, Parker M, Przybylek J, Teagarden JR, Lesch M. Intravenous nitroglycerin; 51: 694–698.
6. De Pace N, Herling IM, Kotler MN, Hakki AH, Spielman SR, Segal BL. Intravenous nitroglycerin for rest angina. Potential pathophysiologic mechanisms of action. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1806–1809 for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. *Am J Cardiol* 1983.
7. Roubin GSHP, Eckhardt I et al. Intravenous nitroglycerine in refractory unstable angina pectoris. *Aust N Z J Med* 1982; 12: 598–602.
8. Theroux P, Quimet H, McCans J et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105–1111.
9. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
10. The CURE Trial Investigators. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
11. Hricák V, Murín J, Kamenský G, Dukát A. Odporúčania pre používanie klopidogrelu u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom, stabilnou angínou pectoris a pri sekundárnej prevencii aterosklerotických príhod. *Odporúčania Slovenskej kardiologickej spoločnosti. Kardiológia* 2006; 15, č. 6: 327–328.
12. Capture I. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet* 1997; 349: 1429–1435.
13. Pursuit Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 436–443.
14. Schwartz GG et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) *Jama* 2001; 285: 1711–1718.

Fibrinolytická liečba

Dnes už niet pochýb o výraznej prospešnosti trombolytickej liečby pri akútnom infarkte myokardu s ST eleváciou (líši sa len v závislosti od typu trombololytika). Viaceré štúdie s trombolýzou u nestabilnej angíny pectoris alebo NSTEMI konzistentne dokázali jej nepriaznivý efekt v porovnaní s placebom. Z tohto dôvodu sa **trombolytická liečba u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom bez ST elevácie neodporúča** (8, 9, 10).

MUDr. Jaroslav Sumbal
Oddelenie akútnej kardiologie, Klinika kardiologie NUSCH,
Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava 37
e-mail: sumbal@nusch.sk

Karel Neubauer a kol.

Neurogení poruchy komunikace u dospělých Diagnostika a terapie

Neurogení poruchy řečové komunikace představují závažnou problematiku, která zasahuje do řady oborů (klinická logopedie, neurologie, neuropsychologie, psycholingvistika ad.). Publikace zkušeného odborníka shrnuje poznatky týkající se péče o osoby se získanými poruchami schopnosti komunikovat na základě postižení centrální nervové soustavy. Zabývá se etiologií, symptomatologií, diagnostikou a terapií. Jsou zde uvedena praktická doporučení pro úspěšnou komunikaci s osobami s dysartrií, dysfázií, demencí, poruchou sluchu atd. Nechybí kazuistiky a příklady individuálních terapeutických plánů. V příloze jsou rovněž některé z testů, které autor při vyšetřování pacientů využívá. Knihu využijí kliničtí logopedi, psychologové, neuropsychologové, neurologové, foniatři, případně další lékaři zabývající se péčí o osoby s neurogeními poruchami komunikace.

Portál, s. 232 + 16 příl.

Objednávejte: Portál Slovakia, Školská 36, 968 19 Nová Baňa, tel. 045/6856 587, 0910 995 655
www.portal.cz

