

Akutní koronární syndrom bez elevací ST ve světle doporučení 2007 a 2008

David Horák

Kardiocentrum, Krajská nemocnice Liberec a.s., Liberec, Česká republika

Horák D. **Akutní koronární syndrom bez elevací ST ve světle doporučení 2007 a 2008.** *Cor Vasa Supplementum 1, 2009.*

V letech 2007 a 2008 byla publikována nová doporučení pro diagnostiku a léčbu akutních koronárních syndromů bez elevací ST. Článek se zabývá novými a některými poněkud opomíjenými aspekty těchto doporučení. Nová doporučení kladou důraz na prevenci krvácivých komplikací a vyvážení léčby z hlediska prospěchu ischemie/krvácení. K optimalizaci terapie jsou užívány metody rizikové stratifikace a zmíněna jsou i někdy opomíjená riziková skóre.

Klíčová slova: NSTEMI – Krvácení – Ischemie – Riziková stratifikace

Horák D. **Acute coronary syndromes without persistent ST elevation in the light of the 2007 and 2008 guidelines.** *Cor Vasa Supplement 1, 2009.*

New guidelines for the management of acute coronary syndromes without persistent ST elevation were published in 2007 and 2008. The paper addresses new and several somewhat neglected aspects of these guidelines. The new guidelines highlight the need for preventing bleeding complications and for a balanced management in terms of benefits of ischemia/bleeding. Methods of risk stratification are employed to optimize therapy, and mention is also made of the occasionally neglected risk scores.

Key words: NSTEMI – Bleeding – Ischemia – Risk stratification

Adresa: MUDr. David Horák, Kardiocentrum, Krajská nemocnice Liberec a.s., Husova 10, 460 63 Liberec, Česká republika, e-mail: horak_david@seznam.cz

V průběhu roku 2007 a 2008 byla publikována nová doporučení pro péči o pacienty s akutním koronárním syndromem bez elevací ST (NSTEMI) (2007 Evropské kardiologické společnosti⁽¹⁾ a 2008 České kardiologické společnosti⁽²⁾). Doporučení implementují výsledky posledních farmakologických studií a objevuje se v nich v jistém slova smyslu nová filozofie přístupu k pacientům s akutními koronárními syndromy (AKS). Projevuje se ve dvou rovinách: v první rovině je kladen důraz na prevenci komplikací vyplývajících z léčby, zejména krvácivých. Krvácení je totiž poměrně častou nekardiální komplikací současné terapie AKS a je spojeno se špatnou prognózou.⁽³⁻⁵⁾ Druhou rovinou je větší prostor k vlastnímu rozhodování lékaře o léčbě, optimální pro daného pacienta. K rozhodování o tom, jakým způsobem a v jakých časových horizontech provádět příslušná léčebná opatření, je nám vodítkem riziková stratifikace pacientů. Výsledkem by měla být mozaika farmakoterapeutických a revaskularizačních postupů optimálně složená z jednotlivých segmentů, která přináší co nejvyšší ochranu před dopady ischemie za minimálního rizika komplikací vyplývajících z léčby. Zjednodušeně řečeno,

pacienta bychom měli léčit „ve správnou chvíli správným lékem ve správné dávce, správným arteriálním přístupem a správnou velikostí cévního zavaděče“.

Cílem článku není souhrn nebo vysvětlení doporučení, ale text se spíše snaží podtrhnout některé důležité nebo poněkud opomíjené momenty v léčbě pacientů s NSTEMI.

Riziková stratifikace pacientů s akutním koronárním syndromem bez elevací ST

Skupina pacientů s akutními koronárními syndromy bez elevací ST je velmi heterogenní skupina s rozdílným stupněm rizika jak na straně rizika ischemie, tak na straně rizik vyplývajících z léčby. Rizika léčby představuje zejména krvácení, ale nelze zanedbat ani další komplikace, jako je poškození ledvin kontrastní látkou⁽⁶⁾ nebo periprocedurální infarkt myokardu (IM) při revaskularizaci pomocí perkutánních intervencí. Údaje o nepříznivých dopadech krvácivých komplikací jsou průkazné z řady randomizovaných studií a registrů. Vyplývá z nich, že krvácivé komplikace jsou stejně závažné jako komplikace ischemické.^(3,4,7)

Za zvláštní zmínku stojí jistě Hamonova metaanalýza⁽⁸⁾ prokazující na souboru více než 133 000 pacientů závažná krvácení ve 2,7 % a více než sedminásobné zvýšení mortality ve skupině pacientů s krvácivou příhodou. Zamezit krvácení bychom se měli snažit stejně, jako se snažíme zabránit ischemii. Logicky se nabízí otázka, zda je možné omezit rizika vyplývající z krvácení a zachovat přitom účinnost léků v prevenci ischemie. Korekce anemie transfuzemi se ukázala být rozporuplná a v některých případech i kontraproduktivní. Existuje možná asociace transfuzí krevních derivátů se zvýšením mortality.⁽⁹⁾ Na základě údajů z metaanalýz a několika studií je doporučováno podávat transfuze pacientům s hematokritem < 25 % nebo hemoglobinem (Hgb) < 80 g/l.⁽¹⁾

Při interpretaci jednotlivých studií je dobré si uvědomit, že definice krvácivých komplikací jsou značně rozdílné (TIMI, GUSTO atd.). Například „TIMI minor krvácení“ – ve skutečnosti jde o relativně velké krvácivé příhody s poklesem hemoglobinu o 30–50 g/l. V *tabulkách 1 a 2* jsou uvedeny některé charakteristiky pacientů umožňující predikovat riziko ischemie a krvácení. Pro predikci rizika ischemie nám mohou pomoci vcelku málo užívaná riziková skóre.

Rizikové skórovací systémy

Riziková stratifikace je nezbytnou a nedílnou součástí korektního přístupu k pacientům s diagnózou AKS bez STE. Umožňuje zvolit optimální strategii léčby s ohledem na vyvážení prospěchu a rizik vyplývajících z léčby. Popsat celý proces a aspekty rizikové stratifikace je mimo rozsah tohoto článku, jsou podrobně uvedeny v doporučeních.^(1,2) Vhodnou pomůckou jsou výpočty rizikových skóre. Pomocí jednoduchého schematického výpočtu lze odhadnout riziko ischemických příhod a/nebo úmrtí pro daného pacienta. Zmíníme zde dva rizikové skórovací systémy: TIMI risk skóre a GRACE risk skóre.

Tabulka 1 Některé prediktory krvácení⁽³⁾

- Věk
- Ženské pohlaví
- Anamnéza krvácení
- Renální insuficience
- Použití blokátorů destičkových receptorů IIb/IIIa

Tabulka 2 Některé prediktory ischemie

- Deprese ST
- Zvýšení troponinů
- Refrakterní ischemie
- Dysfunkce levé komory
- Diabetes mellitus
- Vysoký věk
- Chronická renální insuficience

TIMI risk skóre je velmi jednoduše použitelnou pomůckou, která spočívá v součtu jednotlivých bodů charakteristik pacienta s AKS (*tabulka 3*). Jak vyplývá z *tabulky 4*, riziko úmrtí z jakékoli příčiny – infarkt myokardu, ischemie vyžadující revaskularizaci – výrazně stoupá nad TIMI risk skóre 3. Tato hranice nám též vyznačuje skupinu pacientů s UA/NSTEMI (unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction) s vysokým rizikem (nezaměňovat se skupinou indikovanou k urgentnímu invazivnímu přístupu!). Dalším z používaných rizikových skóre, je GRACE risk skóre (Global Registry of Acute Coronary Events). Sběr údajů do tohoto registru byl zahájen v roce 1999 a podílí se na něm více než třicet zemí ze všech kontinentů. Do listopadu 2008 představoval registr souhrn údajů o více než 100 000 pacientech s akutními koronárními syndromy. Určitou nevýhodou je složitost výpočtu GRACE skóre. Na webové adrese <http://www.outcomes-umassmed.org/grace/> lze nalézt a stáhnout kalkulator, s jehož pomocí je výpočet GRACE skóre jednoduchý. (Ke stažení jsou i verze pro PDA.) Po zadání jednotlivých parametrů (*obrázek 1*) nám již kalkulator přímo ukáže riziko úmrtí nebo úmrtí/infarkt myokardu, a to buď v intervalu přijetí – následujících šest měsíců, nebo z údajů při dimisi pacienta po následujících šest měsíců. Podle rizika můžeme pacienty rozdělit do tercilů s nízkým rizikem (hospitalizační mortalita < 1 %), se středním rizikem (hospitalizační mortalita 1–3 %) a skupinu pacientů s vysokým rizikem (hospitalizační mortalita > 3 %).

Tabulka 3 TIMI risk skóre

Věk ≥ 65 let	1
≥ 3 rizikové faktory ischemické choroby srdeční (rodinná anamnéza, hypertenze, vyšší cholesterol, kuřák)	1
Známa ischemická choroba srdeční (stenóza ≥ 50 %)	1
Recentní angina pectoris (≤ 24 h)	1
Elevace kardiomarkerů	1
Deviace segmentu ST	1
Užívání kyseliny acetylsalicylové v předchozích sedmi dnech	1
Celkové skóre	0–7 bodů

Tabulka 4 Interpretace TIMI risk skóre

TIMI skóre	Celková mortalita, nový nebo opakovaný infarkt myokardu nebo těžká rekurentní ischemie vyžadující revaskularizaci v prvních 14 dnech (%)
0–1	4,7
2	8,3
3	13,2
4	19,9
5	26,2
6–7	40,9

Obrázek 1 Webový kalkulač GRACE risk skóre

Obrázek je převzat z: <http://www.outcomes-umassmed.org/grace/>

Přestože TIMI skóre je méně přesné než GRACE (obrázek 1), jeho jednoduchost z něj činí užitečnou, snadno a rychle aplikovatelnou klinickou pomůcku.

Časování invazivního přístupu

Při ošetřování pacientů s NSTEMI stojíme před celou řadou otázek. Jednou z nich je časování invazivního přístupu. Středně a vysoce riziková pacienta s AKS bez STEMI mají primárně prospěch z revaskularizace. Otázkou je časování intervence. Nemáme přesvědčivé údaje o tom, že urgentní přístup (do dvou hodin od přijetí) přináší další užitek ve srovnání s časnou revaskularizací (míněna revaskularizace do 72 hodin od začátku příznaků) u všech pacientů. Urgentní intervence je doporučena u poměrně malé skupiny pacientů (5 %) s NSTEMI AKS. Jedná se o pacienty s persistující nebo rekurentní AP se změnami ST (> 2 mm) nebo s hlubokými negativními vlnami T, rezistentními na terapii, a dále u pacientů s klinickými symptomy srdečního selhání, hemodynamickou nestabilitou a život ohrožujícími arytmiemi.^(10,11) V tabulkách 5, 6 a 7 jsou přehledně uvedeny charakteristiky jednotlivých skupin pacientů.

Farmakoterapie

Cílem tohoto článku není detailněji rozebírat problematiku farmakoterapie NSTEMI. Několika důležitých bodů je ale

Tabulka 5 Urgentní revaskularizace (do dvou hodin od přijetí)

- Refrakterní angina pectoris
- Rekurentní angina pectoris i při intenzivní antianginózní léčbě spojená s depresi ST (> 2 mm) nebo hlubokými negativními vlnami T
- Klinické známky srdečního selhání nebo hemodynamické nestability
- Život ohrožující arytmie

Tabulka 6 Časná revaskularizace (do 72 hodin od přijetí)

- Elevace troponinu
- Dynamické změny segmentu ST nebo vln T (> 0,5 mm)
- Diabetes mellitus
- Renální insuficience
- Ejekční frakce levé komory < 40 %
- Časná poinfarktová angina pectoris
- Perkutánní koronární intervence v předchozích šesti měsících
- Aortokoronární bypass v anamnéze
- Středně až vysoce rizikový stav podle rizikového skóre (TIMI, GRACE)

Tabulka 7 Konzervativní (elektivní) postup

- Bez opakování bolestí
- Bez známek srdečního selhávání
- Bez abnormality na vstupním a opakovaném EKG po 6–12 hodinách)
- Bez elevace troponinů (vstupně a po 6–12 hodinách)

vhodné se dotknout. Z hlediska výše uvedené prevence krvácivých komplikací je to jistě antikoagulační terapie. Po řadě studií (zejména OASIS 5) získal své místo v terapii AKS plně syntetický pentasacharid fondaparinux. Ve studii OASIS-5 byl fondaparinux v porovnání s nízkomolekulárním heparinem stejně účinný v prevenci ischemie, avšak krvácivé příhody byly zredukovány na polovinu. Navíc, a to je v poslední době u nových léků ojedinělé, došlo i k dlouhodobému signifikantnímu snížení mortality.⁽¹²⁾ S výjimkou urgentních situací, které vyžadují invazivní přístup během dvou hodin (viz výše), je fondaparinux indikován podle doporučení Evropské kardiologické společnosti jako anti-koagulant první volby (I-A). Enoxaparin, který má méně výhodný poměr prospěch/riziko, by pak měl být používán u pacientů s nižším rizikem krvácení. Žádný z léků však doposud bohužel není dokonalý. Podobně je tomu i u fondaparinuxu. Jeho slabou stránkou je neschopnost zabránit tvorbě trombů na katetrech. Lze jim však snadno zabránit přidáním nefrakcionovaného heparinu před katetrizací.

Používání inhibitorů destičkového receptoru IIb/IIIa

Výhoda použití blokátorů destičkového receptoru u pacientů s AKS se středním a vysokým rizikem, a to zejména u skupiny pacientů, u kterých je plánován invazivní přístup (což jsou v podstatě všichni středně a vysoce riziková pacienta), byla doložena celou řadou studií a metaanalýz.^(13,14)

V našich podmínkách jsou obecně indikovány inhibitory IIb/IIIa méně. Jedná se jednak o vlivy ekonomické, ale zřejmě se na menší frekvenci použití IIb/IIIa podílí i určitý konzervativismus českých intervenčních kardiologů. Použití inhibitorů IIb/IIIa zvyšuje riziko krvácivých komplikací.

Přímé inhibitory trombinu

V Čechách je určitým nedostatkem absence přímého inhibitoru bivalirudin, jehož účinnost a bezpečnost byla doložena u pacientů s AKS bez elevací ST ve studii ACUITY. Navíc jde o lék vhodný pro pacienty s anamnézou trombocytopenie indukované heparinem (HIT).

Intervenční přístup

I v intervenčním přístupu je patrná tendence k omezování komplikací. Z několika prací⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ a již jmenovaných studií s novými léky je patrné, že volba místa vstupu ovlivňuje riziko krvácení a následně i mortalitu pacientů s AKS. Radiální přístup, který je asociován se snížením frekvence výskytu krvácivých komplikací v místě punkce, se tak stává výhodnou alternativou k přístupu femorálnímu. (Viz článek I. Bernata a spol. v tomto čísle: Radiální přístup ke koronárním a nekoronárním katetrizacím a intervencím.)

Závěr

Nový přístup k AKS je patrný zejména v přístupu k rizikové stratifikaci. Ta se v současných doporučeních nezměřuje striktně na riziko ischemie, ale se stejným důrazem stratifikuje rizika komplikací léčby, zejména krvácivých. Po zvážení obou pohledů rizika umožní kombinovat farmaka a načasovat invazivní postup s cílem optimálního vyvážení prospěchu a rizik. Doporučení jsou tak spíše než neměnným návodem pouze rozhodovací a znalostní základnou pro individualizovanou léčbu pacientů s AKS.

Velmi stručně lze novou filozofii v přístupu doporučení k pacientům s akutními koronárními syndromy shrnout do věty: „Zabraňte co nejúčinnější antitrombotickou léčbou a revaskularizací ischemii, ale chraňte pacienta před krvácením způsobeným nežádoucími účinky léčby.“

Zda je tato filozofie správná a zda se promítne do snížení mortality, ukáží až další léta při porovnání výsledků implementovaných doporučení s daty z „real world“ registrů.

Literatura

1. Bassand JP. Task Force for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008;28:1–63.
2. Bělohávek J, Aschermann M. Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu akutních koronárních syndromů bez elevací ST úseků na EKG. Cor Vasa 2008;50: 157–1523.
3. Moscucci M. Predictors of Major Bleeding in ACS: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Eur Heart J 2003;24:1815–23.
4. Rao SV. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. Am J Cardiol 2005;96:1200–6.
5. Eikelboom JW. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2006;114:774–82.
6. Pannu N. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. JAMA 2006;295:2765–79.
7. Manoukian SV. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY trial. J Am Coll Cardiol 2007;49:1362–8.
8. Hamon M. Prognostic impact of major bleeding in patients with acute coronary syndromes. EuroInterv 2007;3:400–8.
9. Rao SV. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. JAMA 2004;292:1555–62.
10. Al-Khatib SM. Sustained ventricular arrhythmias among patients with acute coronary syndromes with no ST-segment elevation: incidence, predictors, and outcomes. Circulation 2002;106:309–12.
11. Mehta SR. Routine vs. selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. JAMA 2005;293:2908–17.
12. Yusuf S. Efficacy and safety of fondaparinux compared to enoxaparin in 20,078 patient with acute coronary syndromes without ST segment elevation. The OASIS (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes)-5 Investigators. N Engl J Med 2006;354:1464–76.
13. Roffi M. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Circulation 2001;104:2767–71.
14. Kastrati A. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. JAMA 2006;295:1531–8.
15. Jolly S. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. Am Heart J 2009;157: 132–40.
16. Agostoni P. Radial versus femoral approach in percutaneous transluminal coronary angioplasty and interventional procedures: systematic overview and metaanalysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol 2004;44: 349–56.
17. Chase AJ. Association of the arterial access with transfusion and mortality: the M.O.R.T.A.L study (Mortality benefit Of Reduced Trasfusion after percutaneous coronary intervention via Arm or Leg). Heart 2008;94:1019–35.