

NOVINKY V DIAGNOSTICE A LÉČBĚ AKUTNÍCH KORONÁRNÍCH SYNDROMŮ

MUDr. Vladimír Karmazín

Klinika kardiologie IKEM Praha

V přehledném článku shrnujeme současné trendy v diagnostice a léčbě akutních koronárních syndromů s přihlédnutím ke stratifikaci rizika. Spolu s farmakoterapií popisujeme prioritu invazivní strategie spojenou s problematikou transportu do kardiocenter.

Klíčová slova: Akutní koronární syndrom, koronární nemoc, infarkt myokardu, farmakoterapie, srdeční markery, zánět, angioplastika, prognóza, angína, stratifikace rizika, aterosklerotický plát.

NOVELTIES IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROMES

In this overview we describe contemporary trends in the diagnosis and treatment of acute coronary syndromes in relation with risk stratification. Together with pharmacotherapy we describe the priority of invasive strategy in combination with the transport to specialized cardiocenters.

Key words: Acute coronary syndrome, coronary disease, myocardial infarction, pharmacotherapy, cardiac markers, inflammation, angioplasty, prognosis, angina, risk stratification, atherosclerotic plaque.

Úvod

Definice myokardiálního poškození se opírá o přítomnost symptomů, EKG změn a biochemických markerů. Současný rozvoj diagnostických a terapeutických metod na jedné straně výrazně zpřesňuje naše rozhodování, na druhé straně si vyžádal několik doplňujících úprav definice myokardiální nekrózy. Nové biomarkery detekují totiž mnohem specifičtěji a s větší senzitivitou i malé buněčné poškození, stejně tak nové zobrazovací metody přinášejí další informace o dějích probíhajících v srdci během ischemické příhody. Boom v katetizační léčbě akutních koronárních syndromů (AKS) pak zásadně pozměňuje jejich klinický průběh, který je benignější, dochází k redukci rozsahu myokardiálního poškození, snižuje se mortalita i počet rehospitalizací.

Diagnostika AKS EKG

Z hlediska dostupnosti zůstává na prvním místě prostý EKG záznam, který vydělí na jedné straně jednoznačně nemocné s elevací ST segmentu (nebo nově vzniklým blokem levého Tawarova raménka) a na straně druhé značně heterogenní a diskutovanou skupinu nemocných bez ST elevací.

Laboratorní markery

V laboratorní diagnostice dochází k posunu od transamináz a dehydrogenáz k celkové kreatinfosfokináze (CK), MB-izoenzymu kreatinfosfokinázy (CK-MB), a myoglobinu.

Samostatnou kapitolu představují srdeční troponiny I a T (TnI, TnT). Jedná se o senzitivní a specifické markery srdečního poškození. Jejich zvýšená hladina umožňuje stratifikaci pacientů ve skupině AKS s non-ST elevacemi, kteří mají

vyšší riziko úmrtí a reinfarktu. Zvýšené hodnoty jsou dále spojeny s častějším výskytem vícečetného tepenného poškození, přítomností komplexních lézí a trombů v koronárních tepnách. Zvýšená hladina TnT po koronární intervenci je známkou špatného obnovení průtoku na úrovni tkáňové perfuze a je rovněž spojena se zvýšenou šestiměsíční incidencí smrti nebo infarktu.

Z dalších biochemických markerů se objevuje C-reaktivní protein (CRP) jako marker zánětu a B-typ natriuretického peptidu (BNP), který se zvyšuje při přetížení levé komory srdeční. CRP je dlouho znám jako působeč systémového zánětu a jeho zařazení do diagnostické palety AKS je zdůvodněno právě zjištěním vlivu zánětu při ateroskleróze, ruptuře plátu a následné trombóze. Naproti tomu BNP jako neurohumorální působeč odrazí dopad probíhající ischemie na systolickou funkci a compliance levé komory (LK). BNP bývá zvýšen i u AKS bez průkazu myokardiální nekrózy a ukazuje nejen na abnormitu funkce LK, ale i na rozsah akutní ischemie.

Možnosti využít laboratorní diagnostiku ke stratifikaci rizika nemocných s AKS z hlediska krátkodobé a dlouhodobé prognózy se snaží tzv. multimarkerový přístup, který se pokouší postihnout aktuální stav na několika odlišných úrovních:

1. nekróza = CK, troponiny
2. zánět = CRP
3. poškození funkce levé komory = BNP.

Zobrazovací metody

Ze zobrazovacích diagnostických metod je nadále zlatým standardem koronární angiografie, která předchází jakékoli instrumentální intervenci a je nezbytná při indikaci nemocných s AKS k chirurgickému řešení.

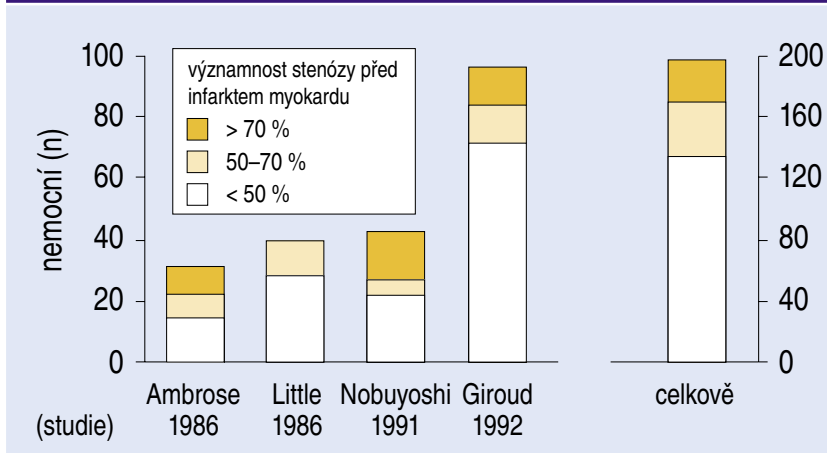
Dále jsou rozvíjeny metodiky sloužící k lokalizaci vulnerabilního plátu jako základního morfologického podkladu AKS. K tomu jsou používány již existující techniky, mezi které patří spirální CT, magnetická rezonance, intravaskulární ultrazvuk, angioskopie, optická koherentní tomografie a na druhé straně pak zařízení vyvíjená přímo k tomuto účelu jako termografie, která je schopna pomocí termografického katetru identifikovat teplejší pláty s probíhající povrchovou zánětlivou reakcí. Zjištěná termální heterogenita (v nepoškozených tepnách se předpokládá uniformní rozložení teploty) bývá přítomna u některých nemocných se stabilní anginou pectoris a téměř u všech s nestabilní anginou. Většina výše uvedených metod má v současnosti spíše výzkumný charakter a teprve čas ukáže, která pronikne více do běžné praxe. Jejich potřeba je však evidentní, pokud si uvědomíme známý fakt, že většina vulnerabilních lézí způsobujících AKS je v pásmu méně významných stenoz a jsou tedy klasickou angiografií obtížně detekovatelné (obrázek 1).

Léčba AKS

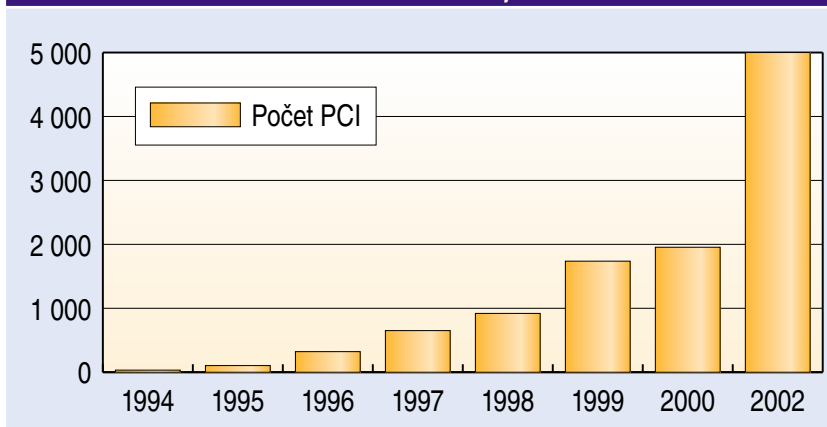
Úvod

Metodou volby léčby AKS se stává perkutánní koronární intervence (PCI) a vzhledem k dostupnosti metody se dostává do popředí otázka transportu nemocných do specializovaných kardiocenter (obrázek 2). Své místo má stále léčba fibrinolytická za předpokladu rozšíření moderních trombolitik (TL). Pomineme-li jednoznačný benefit betablokátorů, pak se z ostatních farmak věnuje zvýšená pozornost účinku statinů, inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I), nízkomolekulárních heparinů (LMW heparin) a protidestičkových

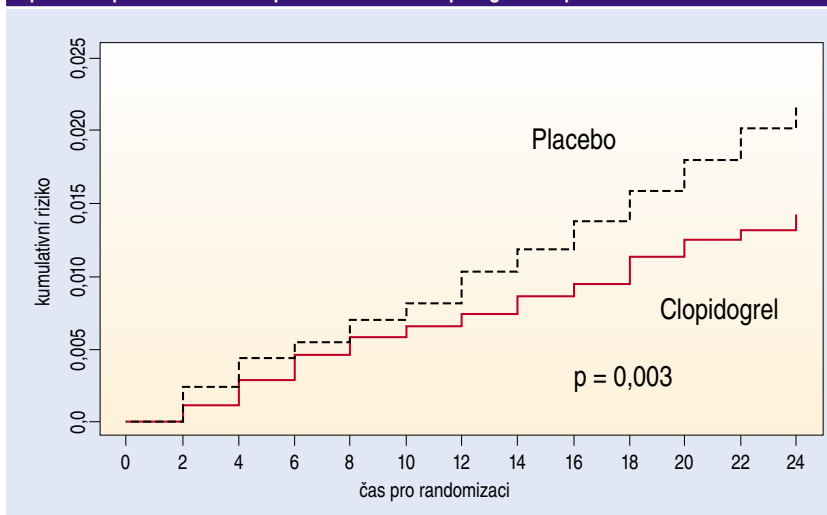
Obrázek 1. Významnost stenózy detekovatelná při angiografii před infarktem myokardu.



Obrázek 2. Použití PCI u AIM s elevací ST v ČR za jednotlivá období 1994–2002.



Obrázek 3. Kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu, mozková mrtvice a závažná ischemie v průběhu prvních 24 hodin po randomizaci clopidogrel vs. placebo.



léků (kyselina acetylosalicylová, clopidogrel, inhibitory glykoproteinových IIb/IIIa destičkových receptorů).

Perkutánní koronární intervence

Profit primární PCI u nemocných s elevací ST segmentu je jednoznačně potvrzený a obnovení účinného průtoku v infarktové tepně by mělo být dosaženo v co nejkratší době. Vzhledem k tomu, že uvedený výkon je

vázán na kardiocentra s patřičným vybavením a zkušenostmi, diskutuje se otázka transportu nemocných ze spádových oblastí. Ten by měl být samozřejmostí u nemocných s akutním infarktem myokardu (AIM) s předpokládanou dobou transportu do 30 minut. Při transportní době 30–90 minut je rozhodnutí vázáno na dobu probíhající ischemie: při ischemii do 3 hodin můžeme volit mezi transportem k primární PCI a trombolýzou, možná je i kombinace obou

metod. Při době ischemie 3–12 hodin indikujeme transport k primární PCI. Při době dojezdu nad 90 minut je třeba již zohlednit toto zpoždění vzhledem k pravděpodobnosti zprůchodnění infarktové tepny podáním trombolýtika, které pak indikujeme u nemocných s dobou ischemie do 3 hodin. U pacientů s ischemií 3–12 hodin můžeme opět volit mezi primární PCI a podáním TL. Na základě vlastních příznivých zkušeností se kloníme k transportu do kardiocentra u všech nemocných s AIM s dobou dojezdu do 90 minut.

Vlastní technika PCI je v poslední době obohacena o zavádění tzv. drug eluting stentů (DES), tj. stentů s navázaným farmakem (sirolimus, everolimus, paclitaxel a řada dalších), které má bránit výskytu in stent restenózy. Limitujícím faktorem je zatím cenová náročnost ve srovnání s konvenčními stenty.

Fibrinolytická léčba

Na základě výše uvedeného by se zdálo, že tato metoda je postupně zatlačována do pozadí, nicméně její výhoda je v široké dostupnosti. Vzhledem k tomu, že v našich podmínkách je nejrozšířenější podání streptokinázy, je třeba mít na paměti nízkou úspěšnost účinné reperfuze, která se pohybuje kolem 40 %. Ta dále progresivně klesá s delší dobou uzavěru. Situaci by měl změnit posun k dostupnosti moderních trombolýtik, zejména pak s možností bolusového podání (tenecteplasa, reteplasa, alteplasa, staphylokinasa a řada dalších). Tomu zatím brání vysoká cena těchto preparátů. Na základě současných znalostí je TL vyhrazena pouze pro akutní IM s elevací ST úseků.

Statiny

Terapie statiny by měla být nedílnou součástí léčby AKS v souvislosti se zjištěním, že nezávisle na svém prvotním hypolipidemickém účinku dokáží redukovat obsah lipidů v aterosklerotických lézích a snižovat vulnerabilitu plátu (redukuji aktivitu metaloproteinázy a tím přímo snižují riziko ruptury plátu). Dochází k úpravě endoteliální dysfunkce, hyperkoagulační a fibrinolytické aktivity. Dokáží redukovat zánětlivou reakci probíhající ve vulnerabilním plátu, což je dokumentováno snížením hladiny CRP u nemocných s nestabilní anginou pectoris a non-Q IM. Studie s magnetickou rezonancí ukazují na možnost regrese aterosklerotických lézí. Ve svém úhrnu redukuji statiny výskyt kardiovaskulárních příhod o 20 % až 25 % a jejich podání by tedy mělo být bráno v úvahu u všech nemocných s AKS.

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu

Nezávisle na účinku na snižování krevního tlaku se předpokládá působení na stabilizaci

plátu, což je dokumentováno u nemocných léčených ramipilem ve studii HOPE, u kterých došlo k 22 % redukci výskytu velkých kardiovaskulárních příhod.

Nízkomolekulární hepariny (LMW)

Hlavní výhoda LMW heparinů spočívá v tom, že není nutná monitorace antikoagulačních parametrů. Metaanalýzy provedených studií srovnávajících nefrakcionované podání heparinu versus LMW heparin pak nenašly rozdíl v četnosti velkých kardiovaskulárních příhod a krvácení. U nemocných s nestabilní anginou pectoris a IM bez ST elevací bylo zjištěno snížení mortality a ischemických příhod při léčbě enoxaparinem versus nefrakcionovaným heparinem. U pacientů s IM se ukázala vyšší účinnost kombinace léčby tenecteplasy s enoxaparinem ve srovnání tenecteplasy s klasickým heparinem.

Protidestičkové léky

Kyselina acetylsalicylová

Nejrozšířenější lék, který si stále podržuje svou pozici v primární i sekundární prevenci. U pacientů s AKS redukuje výskyt smrti ze srdeční příčiny, fatálních a nefatálních IM o 50 až 70%.

Thienopyridinové deriváty

Zahrnují ticlopidin a clopidogrel, příznivé výsledky pak byly potvrzeny zejména pro druhý preparát (obrázek 3). Léčba clopidogrelem v kombinaci s aspirinem s průměrnou dobou užívání 8 měsíců vedla k 20 % redukci rela-

tivního rizika smrti z kardiovaskulární příčiny, infarktu myokardu a mozkové mrtvice. Stejně tak se ukázala výhoda podávání clopidogrelu jako příprava před PCI a jeho následného dlouhodobého užívání. Starší ticlopidin ve srovnání s clopidogrelem vykazuje podobné účinky v prevenci trombozy stentu, je však někdy hůře tolerován a má více nežádoucích účinků.

Inhibitory IIb/IIIa destičkových receptorů

Jedná se o vysoce účinná farmaka, která však v současnosti patří pouze do rukou invazivního kardiologa a jsou aplikována u vysoce rizikových nemocných během invazivního výkonu. V praxi se užívá abcximab, eptifibatid a tirofiban, účinek perorálních preparátů byl zatím zklamáním.

Závěr

AKS jsou i přes zjevný pokrok v diagnostice a léčbě stále závažným problémem jak

pro samotného nemocného tak i z pohledu celkového zdravotnictví u nás i ve světě, kde představují nemalou finanční zátěž. Pokud bychom měli krátce shrnout náš postoj k pacientovi prezentujícímu se akutním koronárním syndromem, pak za základní vyšetření považujeme selektivní koronarografii, která umožní jednoznačnou rizikovou stratifikaci s následnou indikací revaskularizační léčby ať už pomocí PCI nebo klasického kardiokirurgického výkonu. Z toho důvodu by spádové nemocnice měly mít vazbu na své kardiocentrum a znát příslušnou transportní dobu. S tím pak souvisí i změna postoje k nemocným s AKS bez ST elevací, kde za přítomnosti manifestních rizikových faktorů (klidová stenokardie, EKG změny, levostranná srdeční insuficience, pozitivní troponin) je rovněž na místě neodkladné provedení koronarografie s navazující možností revaskularizační léčby podobně jako u nemocných s ST elevacemi.

Literatura

1. Berger PB, et al. Clinical implications of percutaneous coronary intervention – clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (PCI-CURE) Study. *Circulation* 2002; 106: 2284–2287.
2. Corti R, et al. The vulnerable plaque and acute coronary syndromes. *Am J Med* 2002; 113: 668–680.
3. Hrnčárek M. Ambulantní koronarografické vyšetření a navazující koronární intervence u nemocných s akutními koronárními syndromy. *Lékařské listy* 2002; 45: 6–11.
4. Kinlay S, et al. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation* 2003; 108: 1560–1566.
5. Morrow DA, et al. Future of biomarkers in acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 108: 250–252.
6. Rao SV, et al. Prognostic value of isolated troponin elevation across the spectrum of chest pain syndromes. *Am J Cardiol* 2003; 91: 936–940.
7. Sabatine MS, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 1760–1763.