

Komentár

k Odporúčaniam Európskej kardiologickej spoločnosti pre diagnostiku a liečbu akútnych koronárnych syndrémov bez elevácie segmentu ST

Akútne koronárne syndrómy (AKS) sú hlavnou príčinou mortality a morbidít takmer vo všetkých krajinách a predstavujú veľmi významnú ekonomickú záťaž.

AKS bez elevácie segmentu ST sú najčastejšou príčinou prijatia chorých na koronárne a intenzívne oddelenia. Aj v rámci Slovenska najväčšie percento hospitalizovaných chorých na akútne koronárne a intenzívne oddelenia tvoria pacienti s AKS, a to s nestabilnou angínou pectoris a/alebo infarkt myokardu bez elevácie segmentu ST (NAP/NSTEMI). Z európskej epidemiologickej štúdie ENACT (European Network for Acute Coronary Treatment) z 29 krajín vrátane Slovenska má AKS-NAP/NSTEMI 46 % a klasický infarkt myokardu (STEMI) 34 % pacientov (1). GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) register (14 krajín) zistil, že z počtu 12 000 pacientov s AKS pripadá 40 % na NAP, 28 % na NSTEMI a 32 % na STEMI (2). V roku 2007 bol spustený slovenský register AKS (SLOVAKS), podľa ktorého bol pomer STEMI, NAP/NSTEMI a nešpecifikovaného AKS 38 : 51 : 11.

Celá problematika AKS je mimoriadne náročná a evolutívna, čo sa prejavuje vo veľkom počte doterajších ukončených, prebiehajúcich a plánovaných štúdií. Kvalita týchto početných štúdií v oblasti AKS vyúsťuje do medicíny dôkazov (EBM), z ktorej sa odvíja, isto nie nemenná súčasná diagnostika a liečebná stratégia (3, 4). Vďaka poznatkom z oblasti patofyziológie AKS, spresnenej diagnostike, rozpracovaniu rizikovej stratifikácie (TIMI, GRACE stratifikácia) (5, 6) pacientov a novým liečebným postupom zohľadňujúcich nielen cieľ zníženia ischemických, ale aj krvácajúcich komplikácií, sa znížili skoré i neskoré riziká AKS pre pacienta. Vyššie uvedené myšlienky zákonite opäť po krátkom čase vyúsťili do nových odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (EKS) pre manažment AKS-NAP/NSTEMI (7).

Odporúčania EKS sú napísané v novom duchu. Nový prístup – nová „filozofia“ odporúčaní EKS, (ktoré zohľadňujú 514 literárnych citácií oproti ACC/AHA 370 citáciám), sa zakladá v rámci celkovej stratifikácie pacienta s AKS na zdôraznení a vyzdvihnutí nielen rizika ischemických komplikácií, ale rovnocenne aj rizika krvácajúcich komplikácií. Prečo tento nový obohatený prístup v rámci komplexného manažmentu AKS-NAP/NSTEMI? Viaceré práce štúdie jasne poukázali na výrazný negatívny dopad krvácajúcich komplikácií na prognózu chorých s AKS, a to či už vzhľadom na konzervatívny alebo invazívny prístup v manažmente AKS. Tento významný negatívny dopad krvácajúcich komplikácií sa týka, okrem vzniku infarktu myokardu a cievej mozgovej príhody (CMP), aj tvrdého – hlavného klinického sledovaného ukazovateľa („endpointu“), a to mortality (letality) chorých s AKS-NAP/NSTEMI! Navyše mortality nielen krátkodobej (30 dní), ale aj dlhodobej (šesť mesiacov) (8). Súhrnne možno konštatovať, že si treba uvedomiť, že krvácanie veľmi výrazne ovplyvňuje naše výsledky v starostlivosti o chorých s AKS-NAP/NSTEMI (štvor- až päťnásobne zvyšuje riziko úmrtia, infarktu myokardu alebo náhlej mozgovej príhody v priebehu 30 dní a šesť mesiacov). Oprávnené experti EKS zdôrazňujú filozofic-

kú zmenu v manažmente – v stratifikácii, liečbe, a to posun od užitočnosti a účinnosti jednotlivých postupov k celkovému zhodnoteniu profilu účinnosti a bezpečnosti. Stanovenie a určenie rizika krvácania je teda dôležitým komponentom rozhodovacieho procesu hneď od začiatočného hodnotenia rizika chorého s AKS-NAP/NSTEMI. Treba ho potom brať do úvahy pri rozhodovaní o stratégii liečby AKS (7).

Áké sú nové liečebné možnosti, ktoré môžu výrazne znížiť riziko krvácajúcich komplikácií, a tým okrem iného i mortalitu chorých s AKS? Expertná skupina EKS zdôrazňuje racionálny prístup so zreteľom na EBM pri výbere antikoagulačnej liečby, ktorá sa odporúča už v všetkých pacientov spolu s protidoštičkovou liečbou (EBM : IA). Novinkou je odporúčanie nových molekúl do antikoagulačného manažmentu AKS-NAP/NSTEMI: prvý syntetický selektívny inhibítor faktoru Xa – fondaparín a priamy inhibítor trombínu – bivalirudín. Najmä fondaparín má právom výrazné postavenie (EBM : IA) v antikoagulačnom manažmente chorých s AKS-NAP/NSTEMI, okrem malej skupiny pacientov (< 5 %), u ktorej je potrebné urgentne (do dvoch až troch hodín) urobiť koronarografiu s prípadnou následnou revaskularizačnou liečbou (PKI/CABG). Expertná skupina EKS odporúča a uprednostňuje fondaparín, ktorý potvrdil výrazné zníženie rizika krvácajúcich komplikácií, s čím priamo súvisí významný pokles mortality (30. deň a 6. mesiac), ako aj pokles iných závažných ischemických komplikácií. Čistý klinický združený prínos fondaparínu, hodnotený redukciami (mínus 22 %, $p = 0,04$) kombinovaného „endpointu“ úmrtie + infarkt myokardu + CMP + závažné krvácanie, uprednostňuje fondaparín aj u chorých s AKS-NAP/NSTEMI, ktorí podstupujú skorú alebo neskorú PKI liečbu (9). Navyše fondaparín nepostihuje krvné doštičky v zmysle heparín-indukovanej trombocytopenie, dávkuje sa veľmi pohodlne jedenkrát denne podkožne a jeho cena je veľmi prijateľná. V rámci PKI chorých s AKS-NAP/NSTEMI liečených fondaparínom sa odporúča pridať počas koronárnej intervencie nefrakcionovaný heparín (EBM : IIaC). Na základe ostatných analýz a publikovaných prác je vhodné konštatovať nižšie riziko krvácania a vyššiu bezpečnosť fondaparínu oproti redukovanej dávke enoxaparínu u chorých so závažnou obličkovou nedostatočnosťou bez zreteľa na ich iniciálne ischemické riziko, pohlavie, vek a obličkové funkcie (kreatinín klírens pod 0,5 ml/s) (10). V rámci protidoštičkovej liečby si dovoľíme upozorniť na: čas podávania klopido-grelu po AKS-NAP/NSTEMI, a to 12 mesiacov, pokiaľ pacient je bez rizika možného závažného krvácania (EBM : IA), ďalej odporúčané podávanie inhibítorov glykoproteínového receptora IIb/IIIa (IGP IIb/IIIa) u diabetikov a najmä trojkombináciu (kyselina acetylsalicylová, klopido-grel, IGPIIb/IIIa) oproti dvojkombinácii (kyselina acetylsalicylová, klopido-grel) u pacientov podstupujúcich skorú invazívnu liečebnú stratégiu, napriek predliečeniu dávkou 600 mg klopido-grelu. Tento postup podporujú aj nedávno publikované nové výsledky zo štúdie ISAR-REACT-2 (11). IGPIIb/IIIa (tifofiban, eptifibatid) sa majú pridať k štandardnej liečbe ešte pred katetrizáciou: ak je zvýšený troponín, ak ide o pacienta s diabetes mellitus, ak je

dynamika ST/T segmentu v EKG obraze (vždy je potrebné zvážiť riziko krvávacích komplikácií v prípade podávania IGPIIb/IIIa).

Riziková stratifikácia pacientov s AKS-NAP/NSTEMI v odporúčaníach rozlišuje tri odlišné rizikové skupiny:

- I. Život ohrozujúce stavy vyžadujúce urgentnú do dvoch hodín invazívnu stratégiu
- II. Stredne- a najmä vysokoriziková skupina chorých, ktorá vyžaduje skorú invazívnu stratégiu do 72 hodín
- III. Nízkoriziková skupina chorých liečená konzervatívnou stratégiou

Samotná stratifikácia sa odvíja od iniciálneho vyšetrenia, anamnézy, veku pacienta, EKG vyšetrenia, hladín kardiomarkerov, klinického obrazu (srdcové zlyhávanie, hemodynamická nestabilita, malígne poruchy srdcového rytmu...), rizika krvácania a najmä GRACE skórovacieho systému (myslíme si, že jednoduchý sedembodový TIMI skórovací systém je taktiež vhodný – je však potrebné mať na zreteli, že nezohľadňuje stratifikáciu rizika krvácania)(2, 4, 12).

V odporúčaníach je potrebné vyzdvihnúť po prvýkrát publikovanú kapitolu, ktorá sa zaoberá vybranými rizikovými skupinami chorých s AKS (pacienti vysokého veku nad 75 rokov, ženy, diabetici, pacienti s chronickou obličkovou nedostatočnosťou) (zdôrazňuje sa u každého pacienta vyšetrenie CrCL – EBM : IB). Tieto skupiny chorých vyžadujú osobitnú starostlivosť a manažment. Táto špecifická populácia s vysokým rizikom nielen ischemických, ale aj krvávacích komplikácií je nezriedka výzvou v každodennom manažmente a vyžaduje okrem EBM i nemálo umenia a často individuálny prístup.

Na záver je potrebné poďakovať celej expertnej skupine EKS pod vedením prof. J-P. Bassanda a Ch. Hamma za obrovské úsilie, ktorého výsledkom boli veľmi prakticky orientované odporúčania s novým prístupom, ktorý, ako sme už uviedli, zohľadňuje nielen účinnosť, užitočnosť, ale i bezpečnosť komplexného manažmentu chorých s AKS-NAP/NSTEMI. V komentári sme sa nemohli a ani nechceli venovať viacerým zaujímavým novým informáciám, ponechali sme čitateľovi možnosť objaviť ich pri štúdiu kompletného zverejnenia odporúčaní. Sme presvedčení, že nikto okrem teba (vážený čitateľ), nemôže objaviť význam pre teba (vážený čitateľ)! Úplne na záver si dovoľíme citovať výstižnú myšlienku predsedu expertnej skupiny EKS pre tieto odporúčania profesora Jean-Pierre Bassanda (13): „From now on, clinicians will have to take into account not only ischaemic risk, but also the risk of bleeding complications in patients with ACS. They will have to do their best to reduce both. The time has come to hammer home this message“.

Literatúra

1. Fox KA, Cockinos D, Deckers J, et al, on behalf of ENACT investigators. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2000;21:1440–1449.

2. Fox KA, Goodman S, Klein W, et al. Management of acute coronary syndrome. Variations in practice and outcome: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002;23:1177–1189.
3. Hricák V. Akútny koronárny syndróm bez elevácie segmentu ST v elektrokardiografickom obraze – editoriál. *Via Pract* 2007;5:219.
4. Studenčan M. Akútny koronárny syndróm. Bratislava: Media Group 2006:191.
5. Antman EM, Cohen M, Bernick PJ, et al. The TIMI risk score for unstable/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *J Am Coll Cardiol* 2000;28:835–842.
6. Eagle KA, Lim M, Dabbous O, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month post-discharge death in a international registry. *J Am Coll Cardiol* 2004;29:2727–2733.
7. Bassand JP, Hamm Ch. The ESC guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598–1660.
8. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. OASIS- 5: Fifth Organization to Assess Strategies in Acute ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464–1476.
9. Mehta Sh behalf OASIS – 5 trial. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1742–1751.
10. Fox K, Bassand JP, Mehta Sh, et al. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2007;147:304–310.
11. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehille J, et al. One year clinical outcomes with abciximab vs placebo in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary interventions after pre-treatment with clopidogrel: results of the ISAR-REACT 2 randomized trial. *Eur Heart J* 2008;29:455–461.
12. Hricák V. Epidemiológia, diagnostika a manažment akútneho koronárneho syndrómu bez perzistujúcej elevácie segmentu ST v elektrokardiografickom obraze (nestabilná angína pectoris a infarkt myokardu bez elevácie ST). *Via Pract* 2007;5:220–223.
13. Bassand JP. Impact of anaemia, bleeding and transfusions in acute coronary syndromes: a shift in the paradigm. *Eur Heart J* 2007;28:1273–1274.

prof. MUDr. Vasiľ Hricák, CSc.
NÚSCH, Bratislava
MUDr. Martin Studenčan, PhD.
VÚSCH, Košice