

NOVE PREPORUKE ZA PRIMENU HEPARINA U AKUTNIM KORONARNIM SINDROMIMA: KRITIČKI OSVRT

Goran KORAČEVIĆ, Milan PAVLOVIĆ, Slađana ANDREJEVIĆ, Mirko BURAZOR, Lazar TODOROVIĆ i Zoran STANOJKOVIĆ

Klinika za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra u Nišu

Terapija heparinom u akutnom infarktu miokarda i nestabilnoj angini pectoris je svrsihodna, ali i opterećena rizicima. Nove preporuke kompetentnih udruženja su uključile i rezultate poslednjih studija, te se očekuje da će poboljšati kvalitet svakodnevnog rada u koronarnoj jedinici. Kardiolozi imaju obavezu da poznaju i adekvatno primenjuju kako egzaktno savete, tako i principe na kojima te preporuke počivaju.

Uočava se i nekoliko mogućih nedostataka ovih sugestija, čija analiza može pomoći da se saveti ne shvate kao zakoni. Smatramo moralnim da se i u preporuke uvede kao obavezni deo u kome se objašnjavaju sopstveni dometi i nedostaci. Dotle će lekar u rešavanju ovih urgentnih stanja morati da i nove preporuke propusti kroz oštar filter sopstvenog znanja, iskustva i logike.

Ključne reči: heparin, akutni infarkt miokada, nestabilna angina pectoris

Uvod

Tromb je suštinski etiopatogenetski supstrat u akutnom infarktu miokarda (AIM) i nestabilnoj angini pectoris (NAP) (Zhao et al., 1999). Stoga je razumljivo da se u AIM i NAP antitrombotski lekovi pokazuju korisnim. Sem antiagregacione terapije i mesto beparina u AIM i NAP je ne samo logično, već i potvrđeno velikim studijama i metaanalizama. No, i heparin je opterećen potencijalom da uzrokuje/potencira krvarenja, koja su klinički značajna u oko 3-10% tokom terapije u trajanju 5-10 dana.

Da kontrola situacije bude teža, standardni heparin (StH) ima i tzv. "nepredvidljiv učinak" (Jafary, 2000), tj. veoma velike individualne varijacije u efektima (Koraćević et al., 1998; Koraćević i sar., 1999a; Koraćević et al., 2000), što je posledica male bioraspodivnosti leka, tj. vezivanja za reaktante akutne faze, endotel itd.

Kako je koronarna bolest (KB) najučestaliji (a time i najvažniji) pojedinačni uzrok smrti u savremenom svetu (najčešće u formi AIM i NAP), iz

gore navedenih premisa postaje jasna neophodnost što adekvatnije primene heparina u AIM i NAP. Zato se često pribegava iznošenju saveta eksperata, a više novina su donele poslednje takve preporuke od strane American College of Cardiology (ACC) i American Heart Association (AHA) (Smith, 1999).

Poslednje preporuke ACC i AHA

Klasa I bolesnici kojima se radi PTCA / bajpas

Klasa IIa

1. uztkivni plazminogen aktivator-TPA (alteplazu) dati StH pri inicijaciji alteplaze i to: i.v. 60 j/kg bolus + infuz. oko 12 j/kg nasat (maksimalno 4000 j. bolus + infuz. 1000 j./h za bolesnike sa TT >70 kg), da se aPTT održi 1.5 do 2.0 x kontrolni, tj. 50-70s. tokom 48 h, potom samo onima sa visokim rizikom za aa/vv tromboembolije.

2. StH ili niskomolekulski heparin (NMH) s.c. za bolesnike sa AIM bez elevacije.

3. StH s.c. (npr. 7500 j/12 h) ili NMH s.c. (npr. enoksaparin 1 mg/kg na 12 h) za bolesnike sa AIM kojima nije dat fibrinolitik. Ako su na visokom riziku za sistemske embolije (veliki / prednji AIM, AF, prethodna embolija, registrovani tromb u LK), preferira se i.v. umesto s.c. StH.

4. uz streptokinazu - SK (ili dr. neselektivni fibrinolitik: urokinazu, anistreplazu) daje se StH i.v. ako je bolesnik na visokom riziku. Preporuka: uraditi aPTT nakon 6 h, pa primeniti StH tek ako se aPTT spustio na manje od dvostruke vrednosti kontrole (oko 70s); onda infundovati StH da aPTT bude 1,5 — 2x kontrolni (da u početku brzina infuzije bude oko 1000 j/h). Nakon 48 h razmotriti da se uz ASA nastavi heparin s.c. ili varfarin.

Klasa Iib

Uz SK (ili dr. neselektivni fibrinolitik) bolesnicima, koji nisu na visokom tromboembolijskom riziku, dati heparin s.c. 7500-12500 na 12 h dok bolesnik nije potpuno pokretan.

Klasa III kao prethodno - može i rutinski i.v. StH unutar 6 h.

Pozitivni aspekti poslednjih preporuka ACC i AHA

U ovim "evidence - based" preporukama (zasnovanim na rezultatima velikih studija) ima nekoliko suštinskih novosti. Jedna od važnijih je "uzdržavanje" od primene heparina čitavih 6 sati nakon davanja streptokinaze u AIM.

Takođe se zahteva da se aPTT nakon SK vrati na 70s (2x kontrolna vrednost) da bi se uključio heparin. Ne pominje se bolus heparina, već samo infuzija (1000 ij/h u početku). Ideja je da se redukuje broj krvarenja, jer je SK neselektivni fibrinolitik (ne razgrađuje samo fibrin u trombu, već i cirkulišući fibrinogen). Kao takva dovodi do stvaranja fibrin - degradacionih produkata (FDP), koji su sami po sebi antikoagulansi.

Sa druge strane, TPA je selektivni fibrinolitik i pri njegovoj upotrebi nema klinički značajnije produkcije FDP sa antikoagulantnim svojstvima. Zato se preporučuje aplikacija heparina odmah uz TPA (što ranije nije bilo sugerisano). Doza se smanjuje: ranije 70-80 ij po kg TT, a sada 60 ij/kg TT (max. 4000 ij) kao i.v. bolus; zatim infuzija: sa ranijih 17-18 ij/ kg na sat na 12 ij/kg na sat (maksimum 1000 ij/h).

Svim bolesnicima sa AIM, u odsustvu kontraindikacija, trebalo bi dati s.c. heparin (StH ili NMH) dokle god leže, tj. do pune mobilnosti. Ova preporuka nije toliko nova, za nju znamo još od tzv. ACC/AHA "task force" iz 1990. g. Ona se deciderano navodi i u uputstvima ACCP (American College of Chest Physicians) 1999.g., ali je nedovoljno provođena u svakodnevnoj praksi i stogaju je vredno istaći.

U propratnom tekstu su navedene i brojne prednosti niskomolekulskih heparina (*Smith, 1999; O'Brien et al., 2000*), koji su prema poslednjoj meta-analizi pokazali trend ka boljoj prognozi AIM bolesnika ($p=0,20$) (*Davidson et al., 1999*), a nedvosmisleno su konformniji i po bolesnika i po medicinsku ekipu.

Takođe je korisno doktrinarno, ali i vrlo praktično uputstvo da heparin nakon 48 h može biti:

- a) obustavljen u bolesnika sa niskim tromboembolijskim rizikom;
- b) nastavljen supkutano u onih sa velikim rizikom za sistemske embolije ili
- c) nastavljen intravenski u bolesnika na velikom riziku za reokluziju koronarne arterije.

Moguće manjkavosti u poslednjim preporukama

Ipak, nužan je zdrav skepticizam i prema ovim nesumnjivo važnim preporukama. Nasi razlozi za oprez su sledeći:

1. Preporuka vezana za vreme aplikovanja heparina uz SK nije dovoljno "zaživela", tj. nije dovoljno publikovanih iskustava sa takvim postupkom u rutinskoj praksi (u tzv. "real world"-u, tj. van velikih studija, gde situacija nije sasvim prirodna i reproducibilna).
2. U uputstvima se vodilo računa o visini rizika za trombozu kod pojedinih bolesnika sa AIM, ali doze i način aplikacije nisu preporučeni po podgrupama rizika za krvarenje. Smatramo da na taj način nije dovoljno

ispoštovano, po nama, osnovno pravilo i preduslov kvalitetne (antikoagulantne) terapije: da se i za primenu i za dozu antikoagulansa opredeljujemo na osnovu rizika za trombozu u odnosu na rizik za hemoragiju u strogo individualnog bolesnika.

3. Većina bolesnika sa AIM "u razvoju" (tj. sa kliničkom slikom i ST elevacijom u 2 uzastopna odvoda) u svetu dobije SK, pa bi trebalo, prema ovim preporukama, da heparin primi nakon 6 h. Međutim, iskustvo pokazuje da postoji značajna grupa bolesnika sa bolom i ST elevacijom, koja dobro odreaguje na aspirin, heparin, kiseonik, nitroglicerol, beta blokator, analgetik, ACE inhibitor, sedativ i si., tako da prestaje potreba za primenom fibrinolitika. Njima bi odlaganje aplikovanja heparina moglo da škodi. Takvih bolesnika nije malo i po metaanalizi (*Christian et al., 1998*) do te tzv. spontane reperfuzije može doći čak i u 57% svih bolesnika sa ST elevacijom!

4. Vrlo je važno da heparin bude u terapijskom opsegu aPTT-a (tj. da mu dejstvo bude adekvatno) već prvog dana, jer je inače relativni rizik za retrombozu u AIM prema Kaplanu 6 puta, prema Camilleri-ju 13,3 puta, a po Turpie-u čak 22,2 puta veći. Sem toga, u HART studiji je dobar protok kroz koronarnu arteriju (TIMI flow 2 ili 3) imalo 99% bolesnika sa aPTT-om > 70s i svega 45% sa aPTT-om < 45s. To je veoma bitno jer bolesnici sa TIMI 3 protokom (rađeno 90 min. nakon davanja fibrinolitika) imaju skoro duplo manji mortalitet posle 2 g. u poređenju sa onim bez TIMI 3 protoka. Stoga je bar mali nedostatak novih prepreka ta zavisnost od brzine pribavljanja aPTT vrednosti. Naime, moguće je da će vreme potrebno da se uradi aPTT biti gubitak za bolesnika, jer odlaže početak terapije heparinom, kao i stabilizaciju aPTT-a u željenom rasponu.

5. Uprkos ubedljivim argumentima, deluje pomalo nelogično da se uz SK, koja redje uzrokuje hemoragije, heparin primenjuje kasnije, a uz TPA (koji češće dovodi do krvarenja) se savetuje aplikovanje heparina odmah.

6. Najčešća "velika krvarenja" pri primeni aspirina, heparina (sa/bez fibrinolitika) su iz gornjeg dela GIT-a. Ona *per se* ugrožavaju bolesnika, ali i hipotenzijom kompromituju koronarnu, cerebralnu, renalnu itd. perfuziju, a reaktivnom tahikardijom favorizuju ishemiju miokarda. U preporukama ACC / AHA nisu našle mesto preventivne mere protiv krvarenja iz gastroduodenuma, koje bi, po našem mišljenju, trebalo da budu obavezne, poput davanja npr. H2 blokatora i sl. (*Koraćević et al., 1999a; Koraćević et al., 1999b*).

7. Aksiom je da u AIM većina bolesnika ima srčanu insufijenciju, bar latentnu i bar dijastolnu. Infuzije StH opterećuju volumenom, što je očigledno nepoželjno za većinu bolesnika. Stoga je nedostatak novih preporuka što u njima nije pomenuta jedna od jasnih i bitnih prednosti NMH, a to je da se njihovom supkutanim primenom (*Turpie, 1999*) izbegava davanje infuzionih tečnosti.

8. Za poslednje savete ACC i AHA nisu pojedinačno navedeni izvori i obrazloženja, a trebalo bi, bar za najvažnije i one koji donose novine. Korist za lekara koji propisuje terapiju heparinom bila bi dvojaka. Prvo, da sam sagleda i uveri se u pouzdanost kako izvora (na osnovu kojih je preporuka doneta) i tako i postupka zaključivanja. Time bi se izbegao utisak da je lekar puki izvršitelj različitih "terapijskih šablona". Drugo, da bolje shvati principe na kojima se ta sugestija za terapiju zasniva (što je, takođe, veoma važno, jer omogućava konstruktivnu primenu i u kompleksnim situacijama, koje nisu predviđene uputstvima).

Zaključak

1. Navedene su nove preporuke kompetentnijih kardioloških udruženja, zasnovane na poslednjim studijama, koje obećavaju kvalitativni pomak u terapiji heparinom.

2. Ipak, nekoliko jasnih nedorečenosti ostaje, kao dokaz da optimalni način primene ovog važnog leka nije nađen i kao najava novih pristupa u skoroj budućnosti.

Literatura

Cristian, T., Milavetz, J., Miller, T. et al. (1998). Prevalence of spontaneous reperfusion and associated myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction *Am. Heart J.*, 135, 421-427.

Davidson. C., Karsch. K., White. H. et al. (1999). Management of acute ischemia syndromes. American College of Cardiology 48 th Annual Scientific Session. Medscape.

Jafary, F. (2000). SR9010A/ORG31540, a New Synthetic Pentasaccharide, as an Adjunct to Fibrinolysis in ST-Elevation Acute Myocardial Infarction: The PENTALYSE Study Late-Breaking Clinical Trial Results - Session II ACC Scientific Session 2000 Day 4 - March 15.

Koraćević, G., Andrejević, S., Ilić, St. et al. (1998). Low molecular weight heparins (LMWH) in thrombosis prevention in hospitalized patients with congestive heart failure. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*, 91, 285-285.

Koraćević, G., Andrejević, S., Antović, J. i sar. (1999a). Antikoagulantna terapija - heparin. Simpozijum transfuziologa. Univerzitet. Niš, 21-25.

Koraćević, G., Andrejević, S., Stefanović. Sr. et al. (1999b). Low molecular weight heparins (LMWH) versus standard heparin for the overlap with oral anti-coagulants in atrial fibrillation: large trial suggested. *Cardiovascular drugs and therapy*, 13, 22-22.

Koraćević. G., Andrejević, S., Sakač, D. et al. (2000). Heparin rebound phenomenon in acute coronary syndromes: advantage of low molecular weight heparins. *Acta Universitates*, 7. 62-69.

O'Brien, B., Wilkin, A., Blockhouse, G. et al. (2000). Will the use of low-molecular-weight heparin (enoxaperin) in patients with acute coronary syndrome save costs in Canada? *Am. Heart*, *139*, 423-429.

Smith, A. (1999). The American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA) New guidelines for management of acute MI. *Clinician Reviews*, *9*, 79-80, 83-84.

Turpie, AG. (1999). Venous tromboembolism and low-molecular-weight heparins: New treatment options, *Cardiology treatment updates*. Medscape.

Zhao, XQ., Theroux, P., Snapinn, SM. et al. (1999). Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with tirofiban in unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. Angiographic results from the PRISM-PLUS trial (Platelet receptor inhibition for ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms). PRISM-PLUS Investigators. *Circulation*, *100*, 1609-1615.

LES NOUVELLES RECOMMANDATIONS POUR L'APPLICATION DU HEPARIN CHEZ LES SYNDROMES CORONAIRES AIGUS: PRECIS CRITIQUE

Goran KORAČEVIĆ, Milan PAVLOVIĆ, Slađana ANDREJEVIĆ, Mirko
BURAZOR, Lazar TODOROVIĆ et Zoran STANOJKOVIĆ

Clinique pour les maladies cardiovasculaires du Centre clinique de Niš

La therapie par heparin est adequate chez l'infarctus du myocarde aigu et langine pectorale mais elle est des associes competents ont inclu les resultats des dernieres etudes et on attend l'amelioration de la qualite du travail de chaque jour dans l'unite coronaire. Les cardiologues sont obliges de connatre et d'appliquer adequatement les conseils exactes et aussi les principes qui sont a la base de ces recommandations.

On aperçoit quelques defauts possibles de ces sugestions dont l'analyse peut aider que les conseils ne soient pas compris comme lois. Nous trouvons qu'il est moral que les recommandations soient introduites comme la partie obligatoire oil on explique les buts et les defauts pr doit se servir de son propre savoir, experience et logique en examinant les nouvelles recommandations.

Les mots cles: Heparin, infarctus du myocarde aigu, angine pectorale instable

NEW RECOMMENDATIONS FOR APPLYING THE HEPARIN
IN ACUTE CORONARY SYNDROMES: A CRITICAL VIEW

Goran KORAČEVIĆ, Milan PAVLOVIĆ, Slađana ANDREJEVIĆ, Mirko
BURAZOR, Lazar TODORVIĆ and Zoran STANOJKOVIĆ

Clinic for Cardiovascular Diseases of the Clinic Center, Niš

The heparin therapy in acute myocardial infarct as well as in unstable angina pectoris is useful though risk-taking. New recommendations presented by competent associations also included the results of the recent studies; thus, it is expected that they would improve the quality of daily work in the coronary unit. The cardiologist are obliged to get to know and to apply adequately the given exact advice as well as the principles that the recommendations are based upon.

Some possible shortcomings of these suggestions are also perceived; their analysis can help create an attitude implying that the advice is not to be taken as a law. We consider it ethically proper to include, as an indispensable part, an explanation of one's own achievements and shortcomings in the recommendations. This means that the doctors dealing with the respective urgent problems will have to take a critical view of the recommendations on the basis of their own knowledge, experience and logic.

Key words: Heparin, acute myocardial infarct, unstable angina pectoris

Autor: Ass. drsci Goran Koraćević, kardiolog, Klinika za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra u Nišu

(Rad je Uredništvo primilo 26. aprila 2000. godine)