

AKUTNI KORONARNI SINDROMI. DRUGI DEO: PROGNOZA, TERAPIJA I SEKUNDARNA PREVENCIJA

Stevan Ili}, Marina Deljanin Ili} i Aleksandar Nikoli}

Prognoza bolesnika sa akutnim koronarnim sindromima u direktnoj je zavisnosti od rizika, pa je neophodno da se stratifikacija rizika vr{i kako pri prijemu, tako tokom faze le-enja i naravno posle otpusta iz bolnice. Postoje mnogobrojne varijable koje uti-u na rizik, koji se kategorizuje u visoki i nizak rizik. Od velikog zna-aja je saznanje da "nizak rizik" ne zna-i da nema rizika.

Kakav }e terapijski pristup biti primenjen zavisi od elektrokardiografske prezentacije akutnog ishemijskog sindroma. Ako je u pitanju bolesnik sa perzistentnom elevacijom ST segmenta prvi postupak je usmeren na postizanje reperfuzije primenom tromboliti-ke terapije ili primarne perkutane koronarne intervencije. Ako bolesnik nema perzistentnu ST elevaciju, ve} depresiju ST segmenta, promene T talasa ili ima normalan elektrokardiogram (akutni koronarni sindrom bez perzistentne ST elevacije) ne primenjuje se tromboliza. Ako postoji visok rizik primenjuju se inhibitori receptora Gp IIb/IIIa i vr{i koronarna angiografija. Ako je pak u pitanju nizak rizik ponovo se odre|uju troponini. Ukoliko su troponini pozitivni postupak je isti kao u bolesnika sa visokim rizikom, ako su troponini dva puta negativni dalji postupak je u zavisnosti od rezultata stres testa.

U cilju prevencije novih kardijalnih doga|aja neophodno je dugotrajno le-enje bolesnika sa akutnim koronarnim sindromima. Ono obuhvata promenu na-ina `ivota, modifikaciju faktora rizika i lekove za sekundarnu prevenciju. *Acta Medica Medianae 2004; 43 (3): 37-44.*

Klju-ne re-i: akutni koronarni sindromi, tromboliti-ka terapija, sekundarna prevencija

Institut za prevenciju, le-enje i rehabilitaciju reumati-kih i kardiovaskularnih bolesti u Ni{koj Banji

Kontakt: Stevan Ili}
Institut za prevenciju, le-enje i rehabilitaciju reumati-nih i kardiovaskularnih bolesti
18205 Ni{ka Banja
Srbija i Crna Gora
Tel.: 018/530-585, e-mail: stevanil@bankerinter.net

Prognoza bolesnika sa akutnim koronarnim sindromima

Bolesnici sa akutnim koronarnim sindromima imaju rizik za nove kardijalne doga|aje: progresija prema infarktu sa ST elevacijom (ako je bio bez ST elevacije ili nestabilna angina pektoris), pojava ponovnog infarkta, potreba za urgentnom hirur{kom revaskularizacijom, pojava sr-ane smrti ili cerebrovaskularnog insulta. Kada se postavi dijagnoza akutnog koronarnog sindroma, terapija se prilago|ava stratifikaciji rizika koju treba brzo i precizno izvesti pri prijemu u bolnicu (1,2).

Markeri rizika u akutnim koronarnim sindromima mogu biti akutni i dugoro-ni. Akutni markeri rizika odnose se na tromboti-ki rizik: ponovna ishemija miokarda, dinamika ST promena na elektro-

kardiogramu, povi{eni troponini T i I ili nalaz tromba na angiografiji. Dugoro-ni markeri rizika mogu biti klini-ki: starost, raniji infarkt miokarda ili hirur{ka revaskularizacija, dijabetes, hipertenzija, biolo{ki: pove}anje CRP i angiografski: vrednost eejekcione frakcije leve komore i ekstenzivnost promena na koronarnim arterijama.

Prognoza bolesnika je u direktnoj zavisnosti od rizika, pa je neophodno da se stratifikacija rizika vr{i kako pri prijemu, tako tokom faze le-enja i naravno posle otpusta iz bolnice. Postoje mnogobrojne varijable koje uti-u na rizik, koji se kategorizuje u visoki i nizak rizik. Od velikog je klini-kog zna-aja saznanje da procena „nizak rizik“ ne zna-i da nema rizika.

Visok rizik za pojavu sr-ane smrti ili nastanak novih kardijalnih doga|aja u bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST segmenta ~ine slede}i nalazi(1):

Rekurentna ishemija; Ponavljaju}i bol u grudima; Dinamika promena ST segmenta; Pozitivni troponini; Dijabetes; Hemodinamska nestabilnost i Zna-ajne ventrikularne aritmije.

Nizak rizik za nove kardijalne doga|aje u bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST segmenta(1):

Nema ponovnog bola u grudima u posmatranom periodu;
Nema ST promena i
Negativni troponini i drugi biohemijski markeri
miokardne nekroze u inicijalnom periodu i pri
ponavljanim merenjima izme| u 6 i 12 sati.

Smrtnost u GRACE registru razli-ita je u pojedinim kategorijama bolesnika sa akutnim koronarnim sindromima (3). Hospitalna smrtnost je najve}a u bolesnika koji su imali infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta (Tabela 1) a posthospitalna u bolesnika koji su imali infarkt miokarda bez ST elevacije (Tabela 2). Ukupan broj kardijalnih doga|aja unutar 6 meseci od hospitalizacije bio je ~e|i u bolesnika sa infarktom miokarda bez ST elevacije i bolesnika sa nestabilnom anginom pektorisa (Tabela 3).

Ako se analizira 30 dnevni mortalitet bolesnika koji su imali infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta u tri najve}a registra akutnih koronarnih sindroma (GRACE, ENACT i EHS ACS) isti je najve}i u EHS ACS registru (8,4%), a najmanji u GRACE registru (6%). U ENACT registru mortalitet je iznosio 8%(3,4,5).

U bolesnika sa infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta i bolesnika sa nestabilnom anginom pektorisa 30 dnevni mortalitet se kre}e od 2,3 do 3,9%(6,7,8).

Tabela 1. Hospitalni doga|aji (%) u bolesnika sa akutnim koronarnim sindromima u GRACE registru

Doga aji	IM sa ST elevacijom (n=4074)	IM bez ST elevacije elevacijom (n=3526)	Nestabilna angina (n=5065)
Smrt	7	6	3
Reinfarkt	3	2	0.2
Rekurentna angina	12	15	14
Sr-ana insuficijencija	18	17	10
Kardiogeni {ok	7	5	2
Cerebrovaskularni insult	2	1	0.5
Krvarenje	5	5	2

IM ‡ infarkt miokarda

Tabela 2. Kardiovaskularni doga|aji (%) od otpusta do 6 meseci u bolesnika sa akutnim koronarnim sindromima u GRACE registru

Doga aji	IM sa ST elevacijom (n=2075)	IM bez ST elevacije (n=1856)	Nestabilna angina (n=2883)
Smrt	5	7	5
Cerebrovaskularni insult	1	2	1
Urgentna rehospitalizacija	17	20	20

Tabela 3. Kardiovaskularni doga|aji (%) od prijema do 6 meseci u bolesnika sa akutnim koronarnim sindromima u GRACE registru

Doga aji	IM sa ST elevacijom (n=2075)	IM bez ST elevacije (n=1856)	Nestabilna angina (n=2883)
Smrt	12	13	8
Cerebrovaskularni insult	3	3	5
Urgentna rehospitalizacija	17	20	20

U na{oj studiji bolesnika sa akutnim koronarnim sindromima (konsekutivni bolesnici, uklju-eni i bolesnici sa ranije pre`ivljenim infarktom miokarda) hospitalni mortalitet je ispod 8% (9). Sr-ana insuficijencija je prisutna u 16% bolesnika, a rekurentna angina u 42% (Tabela 4).

Tabela 4. Hospitalni mortalitet i drugi kardiovaskularni doga|aji u na{ih bolesnika sa akutnim ishemijskim sindromima

Doga aji	Svi bolesnici n=381	IM sa ST † n=193	IM bez ST n=55	APNS n=133
Smrtnost (%)	7,6	11,4	10,9	0,75
Rekurentna angina	42,2	29	42	62
Sr-ana insuficijencija	16,0	19	11	14
CV insult	0,52	0,26	1,81	‡

IM ‡ infarkt miokarda, CV ‡ cerebrovaskularni, ST † - elevacija ST segmenta, APNS ‡ nestabilna angina pektorisa

Le-enje bolesnika sa akutnim koronarnim sindromima

^esto se govori o prehospitalnom i hospitalnom le-enju bolesnika sa akutnim koronarnim sindromima. ^ini se da je to vi}e iz didakti-kih razloga. Le-enje bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom je kontinuiran proces, koji po-inje od pojave simptoma, tj. od prvog kontakta s lekarom pa do kraja `ivota.

Prehospitalna terapija

Najve}i broj bolesnika sa akutnim koronarnim sindromima (oko 50%) umre u prehospitalnom periodu, naj-e}e usled fatalnih ventrikularnih aritmija. Zato je neophodna rana prehospitalna dijagnoza i le-enje. U Nacionalnom vodi-u klini-ke prakse u Srbiji „bol u grudima“ dat je princip pet nivoa zbrinjavanja bolesnika sa bolom u grudima (10). Sam bolesnik koji upu}uje poziv za pomo}, predstavlja I nivo. II nivo -ine lekari op{te prakse a III nivo dispe-erski centri hitne medicinske pomo}i. IV nivo su ekipe hitne pomo}i koje obezbe|uju korekciju vitalnih funkcija, stabilizaciju stanja bolesnika, spre-avanje komplikacija (na licu mesta i u toku transporta) i brz transport do V nivoa. V nivo je hitan prijem u bolnicu gde se obezbe|uje definitivno

zbrinjavanje i le-enje bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom na ~ijem ulazu se zavr{ava prehospitalna faza zbrinjavanja.

Obim dijagnosti-kih i terapijskih postupaka na pojedinim nivoima prehospitalnog zbrinjavanja u zavisnosti su od klini-kih manifestacija ali i od mogu}nosti zdravstvene slu`be. Za adekvatnu dijagnozu i terapiju neophodno je da ekipa hitne pomo}i i lekari op{te medicine imaju pored elektrokardiografskog aparata i opremu za kardiopulmonalnu reanimaciju i odgovaraju}e lekove: nitroglicerina, analgetike (morfin sulfat) i antiaritmike (lidokain, amiodaron, atropin). Le-enje bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom na II i IV nivou treba da obuhvati analgetsku, antitrombocitnu i antiishemijsku terapiju, kontrolu anksioznosti, obezbe|ivanje dodatnog O₂, le-enje komplikacija kao {to su sr~ana insuficijencija, akutna hemodinamska nestabilnost i aritmije. Mogu}nost defibrilacije, privremenog patinga i intubacije podrazumevaju se uz medikamentno le-enje i monitoring vitalnih funkcija i elektrokardiograma. Neophodno je uspostavljanje venskog puta radi davanja terapije, ne treba davati terapiju intramuskularno, jer se time mogu da pove}aju vrednosti kreatin kinaze (11).

U prehospitalnom tretmanu bola morfijum je najefikasniji, treba ga dati intravenski u dozi od 4 do 8 mg (mo`e se dodavati u intervalima od pet minuta po 2 mg do prestanka bola). Ako se pak morfijumom ne ukloni bol treba dati beta blokator i nitrat intravenski. Nitrati bi trebalo da se daju za smirivanje bola ili ishemijske kod svih bolesnika sa AKS. Osim u obliku lingvaleta ili spreja, nitroglicerina mo`e da se primeni i intravenski (10† 20 mg/min. Nirmina) ili u infuziji pod uslovom da je sistolni pritisak > 100 mmHg. Iako intravenska primena nitrata nema prednosti nad drugim vidovima primene, ona se koristi prehospitalno u akutnim koronarnim sindromima zbog mogu}nosti titriranja doze.

Za le-enje dispneje treba dati kiseonik (2†4 l/min.) preko maske ili nosnog katetera. Tako|e, kiseonik treba dati i kod postojanja sr~ane insuficijencije ili kardiogenog {oka. Anksioznost je ~est simptom u bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom, kao odgovor na bol. Ukoliko su osobe i `posle davanja morfijuma anksiozne treba dati tranquilizator.

Antitrombocitnu terapiju treba zapo-eti, vrlo rano, kod svih bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom. Acetilsalicilnu kiselinu (aspirin) treba dati odmah (sa`vakati 300 mg) i nastaviti sa dozom od 100 mg dnevno. Klopido-grel u dozi od 75 mg, kao anti-trombocitni lek, daje se kada postoji preosetljivost na aspirin.

Bolesnicima sa tahikardijom i/ili hipertenzijom intravenska primena beta blokatora (metoprolol 3 puta po 5 mg i.v.) je veoma efikasna. Potom se beta blokator nastavlja per os. Doziranje je u zavisnosti od vrednosti sr~ane frekvencije i krvnog pritiska. Kontraindikacije za beta blokatore su AV blok drugog ili tre}eg stepena, bradikardija i bronhijalna astma.

Antiaritmici: Lidokain se ne primenjuje profilakti-ki ve} za le-enje kompleksnih ventrikularnih aritmija, ventrikularne tahikardije, ili fibrilacije. Amiodarone i lidokain su antiaritmici izbora u le-enju

refraktorne komorske fibrilacije ili komorske tahikardije bez opipljivog pulsa. Me|utim, ima dokaza da je amiodaron antiaritmik izbora u slu`aju prehospitalne refraktorne komorske fibrilacije (12). U akutnom koronarnom sindromu (u odsustvu kontraindikacija) uvek primeniti betablokator u le-enju aritmija, koji se mo`e kombinovati sa amiodaronom.

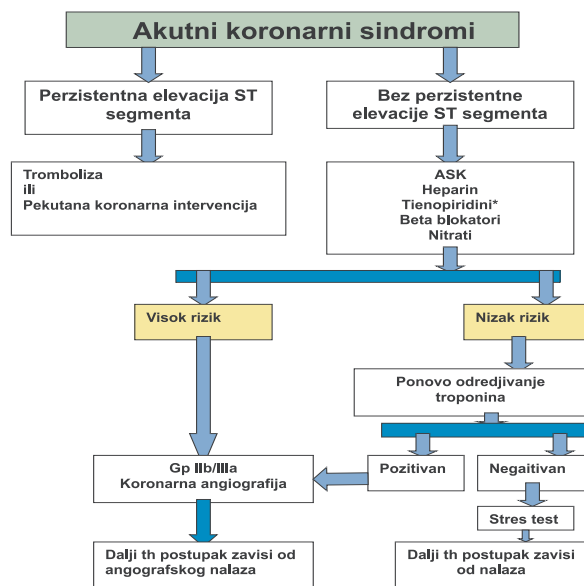
Rana intrahospitalna terapija

Kakav }e terapijski pristup biti primenjen zavisi od elektrokardiografske prezentacije akutnog ishemijskog sindroma. Ako je u pitanju bolesnik sa perzistentnom elevacijom ST segmenta prvi postupak je usmeren na postizanje reperfuzije primenom tromboliti-ke terapije ili primarne perkutane koronarne intervencije (Slika 1). Ako bolesnik nema perzistentnu ST elevaciju, ve} depresiju ST segmenta, promene T talasa ili ima normalan elektrokardiogram (akutni koronarni sindrom bez perzistentne ST elevacije) ne primenjuje se tromboliza.

Terapija bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije

Fibrinoliti-ka terapija se danas ne preporu-uje bolesnicima sa akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije, jer nema uticaja na smanjenje mortaliteta kao u bolesnika sa elevacijom ST segmenta. U TIMI-III studiji (13) uklju-eno je 1.473 bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije, svi su le-eni aspirinom, nefrakcioniranim heparinom i antiishemijskom terapijom. Bolesnici su randomizirani u dve grupe: sa t-PA i sa placebom. Fatalan ili nefatalan infarkt srca je bio ~e}i u grupi sa t-PA nego u placebo grupi (7,4% prema 4,9%). Teoretski, tromboliti-ka terapija mo`e pogor{ati stenoza koronarne arterije izazivanjem hemoragije u samom ateromu, a liziranje subokluzivnog tromba mo`e izazvati distalnu embolizaciju i infarkt (14).

Antitrombocitna terapija: Acetilsalicilna kiselina (aspirin) je "zlatni standard" u le-enju bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom kako bez ST elevacije tako i sa ST elevacijom. Ireverzibilno inhibi{u}i ciklooksigenazu-1, blokira sintezu tromboksana-2 i time spre-ava agregaciju trombocita. Pokazano je da aspirin smanjuje rizik od smrti ili infarkta za oko 50% bolesnika bez ST elevacije. Ovaj akutni efekat je dokazan i u dugotrajnoj terapiji. Zato aspirin treba zapo-eti rano (jo{ u prehospitalnoj fazi le-enja), nastaviti ga tokom hospitalne i posthospitalne faze. Tiklodipin i klopido-grel su tienopiridinski derivati koji selektivno inhibi{u} ADP receptore, ~ime inhibi{u} agregaciju trombocita. Tiklodipin se zbog odlo`enog dejstva (jer je potrebno 2 do 3 dana za maksimalan antitrombocitni efekat) ne preporu-uje kao inicijalna terapija u bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom. Tiklodipin, tako|e, ima relativno ~esta ne`eljena dejstva na gastrointestinalni trakt, mo`e da izazove alergijske reakcije, neutropeniju i trombocitopeniju, tako da se danas klopido-grel ~e}e koristi od tiklodipina u



Slika 1. Terapijski postupak u bolesnika s akutnim koronarnim sindromima u odnosu na elektrokardiografske promene

*Tienopiridini † visoka verovatnoća za perkutanu koronarnu intervenciju ili visok rizik bolesnika

terapiji akutnih koronarnih sindroma. Klopido-grel je pokazao nešto veću efikasnost od aspirina u bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST segmenta. Na osnovu dosadašnjih studija klopido-grel se preporučuje za akutno lečenje akutnih koronarnih sindroma i produćenu terapiju najmanje 9 do 12 meseci, zatim u bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom koji ne podnose aspirin i u bolesnika sa koronarnim stentom (15). Blokatori receptora GP IIb/IIIa inhibiraju završni put agregacije trombocita, tj. vezivanje fibrinogena za IIb/IIIa receptore na površini trombocita. Inhibicijom glikoproteinskih IIb/IIIa receptora blokira se agregacija trombocita koja je stimulirana trombinom, ADP, kolagenom, serotoninom. Postoje pozitivna iskustva sa intravenskom primenom ovih lekova. Abciximab je monoklonsko antitelo i nespecifičan je blokator sa sporom reverzijom trombocitne inhibicije posle prestanka uzimanja leka. Eptifibatid je ciklični peptid sa kratkim poluvivotom i oporavkom funkcije trombocita posle 2 do 4 sata od uzimanja leka. Tirofiban je mali nepeptidni inhibitor brzog dejstva (5 minuta), selektivan je, a oporavak funkcije trombocita je brz (4 do 6 sati). Lamifiban je sintetski nepeptidni selektivni blokator sa poluvremenom života oko 4 sata. Na osnovu dosadašnjih studija (16,17,18,19) inhibitori IIb/IIIa receptora su naročito korisni za bolesnike koji se pripremaju za perkutane koronarne intervencije i za visokorizivne bolesnike (bolesnici s povišenim troponinima i dijabetesni bolesnici). Blokatori receptora GP IIb/IIIa se dodaju aspirinu i heparinu.

Inhibitori trombina: Nefrakcionisani heparin ispoljava antikoagulantni efekat indirektno se vezujući za antitrombin III. Meta analiza šest randomiziranih studija je pokazala redukciju smrti/infarkta za 33% kada se heparin doda aspirinu u odnosu na sam aspirin, mada je to na granici statističke značajnosti za posmatran period od 2 do 12 nedelja (14). Pitanje trajanja

heparinske infuzije je i dalje konverzno. Smatra se da je za endotelizaciju rupturiranog koronarnog plaka potrebno 3 do 5 dana a da prekidanje intravenske terapije heparinom posle 48 časova nije praćeno značajnim povećanjem ishemijskih događaja. Nagli prekid heparinske infuzije može dovesti do povećanih ishemijskih događaja (rebound efekat) i na to treba biti posebno oprezan ukoliko se postepeno isključuje heparinska infuzija (polovina doze tokom 6 sati i prekidanje infuzije u narednih 12 sati). Niskomolekularni heparini poseduju povećanu anti X-a aktivnost u odnosu na anti II-a aktivnost kada se uporede sa nefrakcionisanim heparinom, pokazuju smanjenu senzitivnost za trombocitni faktor 4, imaju ustaljeniji antikoagulantni efekat i nižu stopu trombocitopenije. Takođe, kako se daju supkutano u dozi prilagođenoj telesnoj težini i kako nije potrebno monitorisanje aPTT, to im daje određenu praktičnu prednost u odnosu na nefrakcionisani heparin. Studije sa enoxaparinom (TIMI-11b i ESSENCE) (20,21) pokazale su prednosti u smanjenju vaskularne smrti i/ili infarkta u akutnom periodu. Hirudin je direktan inhibitor trombina koji inhibira cirkulaciju i vezani trombin. Kombinovane analize OASIS-1 pilot studije, OASIS-2 i GUSTO IIb pokazale su 22% redukcije relativnog rizika od kardiovaskularne smrti/infarkta trećeg dana, 17% sedmog dana i 10% trideset petog dana (14).

Inhibitori HMG-CoA reduktaze (statini) su efikasni u sekundarnoj prevenciji, značajno redukuju kardiovaskularne događaje i mortalitet. Iako postoji umereni efekat na stepen stenozе koronarne arterije, što je u studijama provereno angiografski, povoljan efekat ovih lekova je verovatno u "pasivizaciji" inflamiranog plaka, reverziji endotelne funkcije i smanjenju protrombotskih faktora. Statini smanjuju nivo inflamatornih markera kao što je C-reaktivni protein, suprimiraju inflamatornu aktivnost ćelija i smanjuju formiranje tromba. MIRACL studija (22) upoređivala je atorvastatin (80 mg dnevno, u trajanju 16 nedelja, sa prosečnim započinjanjem terapije 63 časa od hospitalizacije), plus dijeta, prema placebo grupi u 3.086 randomiziranih bolesnika. Na kraju (osnaeste nedelje incidenca miokardnog infarkta/smrti/rehospitalizacije zbog pogoršanja angine je granično bila bolja (14,8% prema 17,4%), ali je učestalost miokardne ishemije bila značajno manja u grupi bolesnika na atorvastatinu.

Revaskularizacija miokarda † perkutanom koronarnim intervencijama (perkutana koronarna angioplastika sa ili bez stenta) ili koronarnim arterijskim bajpasom u bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije, indikuje se u zavisnosti od koronarografskog nalaza. Koronarnu angiografiju treba planirati kod bolesnika sa visokim rizikom. Dok se ne uradi koronarografija sprovodi se terapija sa niskomolekularnim heparinom, i inhibitorom GP IIb/IIIa receptora. (23,24) Na osnovu rezultata većeg broja studija Evropsko udrućenje kardiologa je zaključilo da revaskularizacija miokarda, kojoj prethodi antiishemijska i antitrombotična terapija, u poređenju samo sa medikamentnom terapijom, u visokorizivnim grupama bolesnika sa nestabilnom koronarnom bolešću redukuje mortalitet, infarkt i ponovne hospitalizacije (1).

Terapija bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom sa ST elevacijom

Najvažniji postupak u terapiji bolesnika sa elevacijom ST segmenta ili novonastalim blokom leve grane je uspostavljanje i održavanje protoka kroz arteriju odgovornu za infarkt radi adekvatne tkivne perfuzije. Time se smanjuje veličina infarkta, prevenira ekstenzija /ekspanzija infarkta i poboljšava prognoza. Može se postići mehaničkim otvaranjem trombozirane arterije i perkutanom koronarnim intervencijama (ukoliko postoje tehnike mogući) ili ranom trombolitičkom terapijom.

Trombolitička terapija se može započeti i prehospitalno. Jedna meta-analiza ukazuje da prehospitalna fibrinoliza u akutnom infarktu miokarda značajno skraćuje vreme do njene primene i umanjuje hospitalni mortalitet (25). Upravo zato u situacijama kada je otkriveno zakašnjenje ambulantnog transporta >90 minuta, fibrinolitička terapija treba da se uključi prehospitalno. Brojnim studijama nesumnjivo je dokazano da je trombolitička terapija od najviše koristi kada se što ranije primeni. Tako je u poznatoj FTT meta-analizi (26) pokazano proporcionalno smanjenje mortaliteta u grupi bolesnika koji su primili terapiju do 6. asova od početka simptoma; time je spaseno 30% života na 1.000 lečenih (prema 20 spasenih života na 1.000 lečenih koji su primili terapiju 6 do 12. asova od početka simptoma). Proporcionalno smanjenje mortaliteta od 30% utvrđeno je kod terapije primenjene 1 do 2. asa („zlatno vreme“), 25% od 2 do 3. asa, 18% od 4 do 6. asova. Nije dokazana signifikantna korist od trombolitičke terapije primenjene posle 12. asova.

Danas se aspirin preporučuje, uz trombolitičku terapiju, kod svih bolesnika ukoliko nema kontraindikacija. ISIS-2 studija je pokazala da je smrtnost bolesnika koji su dobijali streptokinazu i aspirin bila manja nego kod bolesnika koji su dobijali samo streptokinazu (8% prema 10,4%) ili samo aspirin (27). Prvu dozu aspirina od 300 mg treba sačekati, a manje doze (100 mg dnevno) treba u daljem toku uzimati oralno. Intravenska primena heparina se preporučuje posle trombolitika u trajanju 24 do 48 sati.

Evropsko udruženje kardiologa preporučuje i etiri trombolitička leka (1):

1. **Streptokinaza (SK)** ‡ 1,5 milion jedinica u 100 ml 5% glikoze, ili 0,9% NaCl za 30 do 60 minuta,
2. **Alteplaza (tPA)**, ‡ 15 mg i.v. bolus, zatim i.v. 0,75 mg/kg za 30 minuta, zatim i.v. 0,5 mg/kg za 60 minuta (ukupna doza da ne prelazi 100 mg),
3. **Reteplaza (r-PA)** ‡ 10 jedinica, plus još 10 jed. i.v. bolus nakon 30 minuta,
4. **Tenekteplaza (TNK-tPA)** ‡ samo jedan i.v. bolus - 30 mg ako je telesna težina ispod 60 kg, 35 mg ako je težina 60 do 69 kg, 40 mg ako je težina 70 do 79 kg, 45 mg ako je težina 80 do 89 kg, 50 mg ako je težina 90 i više kg.

Kombinacija antagonista GP IIb/IIIa receptora sa polovinom doze fibrinolitika i smanjenom dozom heparina pokazala je sličan ili nešto veći koronarni protok kada se uporedi sa punom dozom fibrinolitika; nije dokazano smanjenje 30. dnevnog mortaliteta ili intrakranijalnih hemoragija, ali je dokazana niža stopa intrahospitalnog mortaliteta sa višom stopom

necerebralnih krvarenja posebno u starijih bolesnika. Rutinska primena redukovane doze fibrinolitika sa GP IIb/IIIa inhibitorom se ne preporučuje. Potrebne su nove studije o opravdanosti ove kombinacije, posebno u podgrupama bolesnika sa visokim rizikom.

Kontraindikacije za primenu fibrinolitika su apsolutne i relativne:

Apsolutne kontraindikacije

- Hemoragijski moždani udar ili moždani udar nepoznatog uzroka (bilo kada),
- Ishemijski moždani udar unutar 6 meseci,
- Oštećenje ili neoplazma CNS,
- Skorašnja velika trauma/operacija/povreda glave unutar tri nedelje,
- Gastrointestinalno krvarenje unutar mesec dana,
- Hemoragijske bolesti, i
- Disekcija aorte.

Relativne kontraindikacije

- Tranzitorni ishemijski atak unutar 6 meseci,
- Oralna antiokoagulantna terapija,
- Trudnoća ili poročaj unutar 7 dana,
- Nekompresivni ubodi,
- Traumatska resuscitacija,
- Refrakturna hipertenzija (sistolni krvni pritisak > 180 mmHg),
- Težak oboljenja jetre,
- Infektivni endokarditis, i
- Aktivni peptički ulkus.

Iako je prva preporuka za bolesnike sa akutnim infarktom miokarda i elevacijom ST segmenta reperfuzija (trombolizom ili primarnom PTCA) u praksi se ista primenjuje tek u nešto preko polovine bolesnika. U EHS-ACS registru reperfuzija je primenjena u 55,8% i to trombolizom u 35,1% a PTCA u 20,7% (3). U istom registru, koronarna angiografija u bolesnika sa elevacijom ST segmenta je urađena u 56,3% a u bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom bez ST segment elevacije u 52%. Perkutane koronarne intervencije (PCI) u bolesnika sa ST elevacijom su urađene u 40,4% a u bolesnika bez ST elevacije u 25,4% bolesnika. Aortokoronarni bypass u bolesnika sa ST elevacijom urađen je u 3,4% a u bolesnika bez perzistentne ST elevacije u 5,4%.

Analiza 28 studija pokazala je da intravensko davanje beta blokatora bolesnicima sa akutnim infarktom miokarda smanjuje smrtnost (4,3% na 3,7% ili spašava 6 na 1000 lečenih bolesnika) (28). Međutim, sve te studije su rađene u periodu kada trombolitička terapija i perkutane koronarne intervencije nisu bile primenjivane. Nove studije nisu potvrdile korisnost rutinske intravenske primene beta blokatora (29,30). Danas se smatra da su sigurne indikacije za rano intravensko davanje betablokatora postojanje tahikardije, ventrikularnih aritmija, hipertenzije i perzistiranje bola i pored terapije opijanima. Većini bolesnika oralno davanje beta blokatora je dovoljno.

Rutinska intravenska (31) ili peroralna primena nitrata (32) u ranoj fazi infarkta miokarda nije pokazala značajno smanjenje mortaliteta, te se ne preporučuje. Korisnost molsidomina u akutnoj fazi infarkta miokarda takođe nije dokazana.

Rano davanje ACE inhibitora svim bolesnicima sa akutnim infarktom miokarda smanjuje mortalitet tokom 4 do 6 nedelja (31,32). Tako da postoji opšta

saglasnost da treba započeti sa davanjem ACE inhibitora u prvih 24 časa ako nema kontraindikacija. Efekat ACE inhibitora je veći u visokorizičnih bolesnika (onih sa smanjenom ejeckionom frakcijom ili otežanom srčanom insuficijencijom u ranoj fazi).

Neke meta-analize su pokazale da rutinska primena magnezijuma ima povoljan efekat. Međutim, nove studije ISIS-4 (32) i MAGIC (33) nisu potvrdile efikasnost magnezijuma, te se on ne treba rutinski primenjivati u bolesnika sa akutnim infarktom miokarda.

Sve navedene mere u akutnom infarktu sa ST elevacijom, a naročito uvođenje fibrinolitika, aspirina i perkutanih koronarnih intervencija, dovele su do značajnog smanjenja mortaliteta: jednomesečna smrtnost je smanjena sa 18% u pretrombolitičkoj eri na 6 do 7% danas (2). Analizirajući primenjenu hospitalnu i medikamentnu terapiju pri otpustu iz bolnice stiče se utisak da se u nedovoljnom procentu u zemljama Evrope ista propisuje i pored sigurnih dokaza o efikasnosti ove terapije (tabele 5 i 6) (5).

Tabela 5. Hospitalna medikamentna terapija u bolesnika sa akutnim koronarnim sindromima (%) (5)

Terapija (%)	IM sa ST ↑ n=193	IM bez ST ↑ n=55	APNS n=133
ASK	100	100	100
Heparin	100	93	83
Trombolitička	34	‡	‡
ACE inhibitori	78	71	89
BB (iv pri prijemu)	45	33	34
BB (per os)	83	87	92
Statini	3	4	6

ASK ‡ acetilsalicilna kiselina, IV ‡ intravenski, PO ‡ per os

Tabela 6. Medikamentna terapija propisana bolesnicima sa akutnim koronarnim sindromima pri otpustu iz bolnice (%) (5)

Lekovi	IM sa ST elevacijom	IM bez ST elevacije
ASK	93.0	88.5
Heparin	64.0	43.3
Niskomolekularni heparin	48.8	58.1
Inhibitori IIb/IIIa receptora	19.6	10.0
ACE inhibitori	62.1	55.8
IV beta blokatori	13.5	5.9
PO beta blokatori	77.8	76.6
Statini	49.2	50.6

U naših bolesnika sa akutnim koronarnim sindromima (9) primena acetilsalicilne kiseline i heparina je znatno veća a statina manja nego u evropskim zemljama (Euro Heart Survey ACS) (5) (Tabela 7 i 8).

Tabela 7. Hospitalna medikamentna terapija u naših bolesnika sa akutnim koronarnim sindromima (9)

Terapija (%)	IM sa ST ↑ n=193	IM bez ST ↑ n=55	APNS n=133
ASK	100	98	100
ACE inhibitori	95	94	93
BB	97	94	94
Statini	10	8	15

ASK ‡ acetilsalicilna kiselina, BB ‡ beta blokatori, iv ‡ intravenski, IM ‡ infarkt miokarda, APNS ‡ nestabilna angina pektoris

Tabela 8. Medikamentna terapija u naših bolesnika sa akutnim koronarnim sindromima pri otpustu (9)

Agresivna modifikacija faktora rizika
Pušenje
Hipolipidemija
Hipertenzija
Dijabetes
Gojaznost
Fizička neaktivnost
Medikamenti
ASK
Blokatori beta receptora
Statini
ACE inhibitori

Sekundarna prevencija akutnih koronarnih sindroma

U cilju prevencije novih kardijalnih događaja neophodno je dugotrajno lečenje bolesnika sa akutnim koronarnim sindromima. Ono obuhvata promenu načina života, modifikaciju faktora rizika i lekove za sekundarnu prevenciju:

Lekovi	IM sa ST elevacijom	IM bez ST elevacije
ASK	88.5	83.1
ACE inhibitori	60.7	52.5
Beta blokatori	76.1	71.8
Statini	54.0	53.1

Promena načina života (prestanak pušenja, upravljanje redovne aerobne fizičke aktivnosti i dijeta siromašna mastima koje sadrže zasićene masne kiseline) neophodna je za sve bolesnike koji su imali akutni koronarni sindrom. Potrebna je modifikacija faktora rizika za koronarnu aterosklerozu (smanjenje vrednosti krvnog pritiska na vrednosti ispod 140/90 mmHg, dobro regulisanje glikemije u dijabetičkih bolesnika, normalizovanje lipida u krvi ‡ ukupni holesterol <4,5 mmol/l a LDL <2,5 mmol/l, redukovanje telesne mase do idealne težine kod gojaznih bolesnika). Medikamenti za koje je sigurno dokazano da imaju značaja u sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda su: acetilsalicilna kiselina, blokatori beta adrenergičkih receptora, ACE inhibitori i statini. Navedeni medikamenti treba da se propišu svim bolesnicima, ukoliko ne postoje kontraindikacije za njihovu primenu, jer su mnogobrojne velike randomizirane studije pokazale da oni smanjuju morbiditet i mortalitet u bolesnika koji su preživeli infarkt miokarda.

Literatura

1. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm ChW, Mc Fadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23:1809-14.
2. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DK, Falk E, Fox KAA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003;24:28-66.
3. Fox K, Goodman S, Klein W, Brieger D, Steg P, Dabbous O, et al. For the GRACE Investigators. Management of acute coronary syndromes. Variation in practice and outcome: Findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002;23:1177-89.
4. Fox KAA, Cokkinos DV, Deckers J, Keil U, Maggioni A, Steg G. On behalf of the ENACT (European Network for Acute Coronary Treatment) investigators. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2000;21:1440-9.
5. Hadsai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, et al. A prospective survey of the characteristics, treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of acute coronary syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002; 23:1190-201.
6. The GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: The GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001;357:1915-24.
7. The PUSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-43.
8. PRISM PLUS Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in patients Limited by Unstable Signs and Symptoms. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;338:1488-97.
9. Ili} S, Ili} B, Nikoli} A. Analiza bolesnika sa akutnim koronarnim sindromima koji su le-eni u koronarnoj jedinici Instituta za sr-ana oboljenja u Ni}koj Banji. *Balneoclimatologia* 2003;27 (2):3-10.
10. Ostoji} M (urednik). Preporuke za preventivni, dijagnosti-ki i terapijski pristup bolesniku sa bolom u grudima. Nacionalni komitet za izradu Vodi-a klini-ke prakse; Radna grupa za kardiovaskularne bolesti Beograd: 2002
11. Kalimanovska O{tri} D, Ivanovi} Krsti} B, Avramovi} D. Prehospitalno le-enje nolesnika sa akutnim koronarnim sindromima. *Balneoclimatologia* 2003; 27 (1): 339-47.
12. Dorian P, Cass D, Schwartz B. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 346: 884-9.
13. The TIMI IIIB investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB trial. *Circulation* 1994;89:1545-56.
14. Peruni-i} J, A{anin M, Mrdovi} I. Hospitalno le-enje bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom. *Balneoclimatologia* 2003; 27 (1):349-60.
15. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
16. PARAGON Investigators, Platelet IIb/IIIa antagonism for the reduction of acute coronary syndrome events. *Circulation* 1998; 97: 2386-95.
17. PRISM Study Investigators, Comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998; 338: 1498-1505.
18. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344:1895-903.
19. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary, PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998;98:734-41.
20. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999;100:1561-93.
21. Cohen M, Bigonzi F, Le Louer V. One year follow-up of the ESSENCE trial (enoxaparin versus heparin in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 1988;31 (suppl A):79A.
22. Schwartz GG, Olivar MF, Ezekowitz MD. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. MIRACL study. *JAMA* 2001; 285: 1711-18.
23. FRISCII Investigators, Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease. *Lancet* 1999; 354: 708-15.
24. Braunwald E, Antman EM, Beasley, JW. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations: a report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Unstable Angina). *Circulation* 2000; 102:1193-209.
25. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction. A Meta-analysis. *JAMA* 2000; 283: 2686-92.
26. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311-22.
27. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;ii:349-60.
28. Yusuf S, Lessem J, Jha P. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated controlled trials. *J Hypertens* 1993;11(Suppl 4):S61-S73.
29. Van de Werf F, Janssens L, Brzostek T. Short-term effects of early intravenous treatment with beta adrenergic block-

- king agent or a specific bradycardiac agent in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 2:407 ‡ 16.
30. Pfisterer M, Cox JL, Granger CB. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol* 1998;32:634‡40.
 31. GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994;343:1115‡22.
 32. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995; 345:669‡85.
 33. Antman E. The MAGIC trial, presented at the XXIVth Scientific Sessions of the European Society of Cardiology in Berlin, September 2002.

ACUTE CORONARY SINDROMES SECOND PART: PROGNOSIS, TREATMENT AND SECONDARY PREVENTION

Stevan Ilic, Marina Deljanin Ilic and Aleksandar Nikolic

The prognosis of patients with acute coronary syndromes is directly depends on risk, so it is necessary for the risk stratification to be carried out both at the admittance and during the treatment phase, as well as after the dismissal from hospital. There are many variables that influence the risk, being categorized as either high or low. It is important to emphasise that low risk doesn't mean that there is no risk at all.

The sort of therapic approach that would be applied depends on electrocardiogramic presentation of acute isochemical syndrome. If the patient with persistant elevation of ST segments is in question, then the first step is aimed at achieving reperfusion by the trombolitical therapy application or primary percutanae coronary intervention. Trombolisis is not applied in case of a patient who doesn't have a persistant ST elevation, but expresses ST segments depression, change of T waves or has a normal electrocardiogram (acute coronary syndrome without persistant ST evaluation). If there is a high risk, the inhibitors of receptors Gp IIb/IIIa and higher coronary angiography are applied. However, if there is a low risk, troponines are determined again. If troponines are positive, the procedure is the same as in patient with high risk; if troponines are negative two times, further procedure depends on the stress test results.

A long-term treatment of patients with acute coronary syndrome is necessary in order to prevent new cardiac events to come into being. It presupposes life style change, modification of risk factors as well a medications for second prevention. *Acta Medica Mediana* 2004; 43 (3): 37-44.

Key words: *acute coronary syndromes, thrombolytic therapy, secondary prevention*