Iniciální dávka kyseliny acetylsalicylové a heparinu u pacienta se STEMI

Jiří Knot, Zuzana Motovská

Kardiocentrum 3. LF UK a FNKV, Praha

Akutní infarkt myokardu vzniká nejčastěji na podkladě trombotického uzávěru koronární tepny, který nasedá na rupturu nestabilního aterosklerotického plátu. Klíčovým faktorem pro léčbu pacientů s infarktem myokardu je dosažení časně reperfuze infarktové tepny. K tomuto účelu slouží v dnešní době provedení primární perkutánní koronární intervence. U malé části pacientů, splňujících indikační kritéria, je možné podat trombolytickou léčbu. Součástí obou těchto výše uvedených reperfuzních modalit je antitrombotická terapie. Základní kámen léčby všech forem ischemické choroby srdeční, včetně akutního infarktu myokardu, představuje již dlouhou dobu kyselina acetylsalicylová (ASA). Neméně důležitou součástí je podání heparinu, a to buď nefrakcionovaného či nízkomolekulárního. Článek pojednává o iniciální léčbě pacientů s akutním infarktem myokardu s elevacemi ST úseků kyselinou acetylsalicylovou a heparinu a o jejich dávkování.

Klíčová slova: akutní infarkt myokardu, heparin, kyselina acetylsalicylová.

Initial dose of acetylsalicylic acid and heparin in a patient with STEMI

Acute myocardial infarction most commonly occurs as a result of a thrombotic occlusion of a coronary artery that originates as a consequence of an unstable atherosclerotic plaque rupture. Early reperfusion of the infarct related artery is a crucial factor in treating patients with myocardial infarction. For this purpose, primary percutaneous coronary intervention is currently performed. In a small proportion of patients meeting the indication criteria, it is possible to administer thrombolytic therapy. Antithrombotic therapy is a part of both these above-mentioned reperfusion modalities. Acetylsalicylic acid has long been the mainstay of treatment of all forms of ischaemic heart disease, including acute myocardial infarction. The administration of both unfractionated and low-molecular-weight heparin is of equal importance. The article deals with the initial treatment of acute ST-elevation myocardial infarction patients using acetylsalicylic acid and heparins and with its dosage.

Key words: acute myocardial infarction, heparin, acetylsalicylic acid.

Úvod

Základem farmakologické léčby akutních koronárních syndromů, kam řadíme kromě infarktu myokardu s/a nebo bez elevací ST úseků i nestabilní anginu pectoris, jsou antitrombotika. Tuto velkou skupinu dále rozdělujeme na antiagregancia, tedy léky, které brání aktivaci a agregaci krevních destiček, a tím blokují primární hemostázu, a na antikoagulantia, která brání aktivaci koagulační kaskády inhibicí tvorby trombinu. Antitrombotik máme v současné době širokou škálu, nicméně základním antiagregačním pre-

parátem při léčbě pacientů s infarktem myokardu s elevacemi ST úseků (STEMI) zůstává kyselina acetylsalicylová (ASA). Neméně důležitou součástí léčby pacientů se STEMI představuje nefrakcionovaný (UFH) či nízkomolekulární (LMWH) heparin.

Kyselina acetylsalicylová

Kyselina acetylsalicylová, která je na trhu již od roku 1899, způsobuje ireverzibilní a neselektivní inhibici enzymu cyklo-oxygenázy, který je zodpovědný za produkci prostaglandinů a tromboxanů. Hlavním stimulem pro aktivaci destiček

je tromboxan A₂, který způsobuje vazokonstrikci a agregaci destiček. Kyselina acetylsalicylová je velmi rychle resorbována z gastrointestinálního traktu. K maximální inhibici trombocytů dochází již za 30–40 minut po perorálním požití dávky 160 mg a vyšší. Nižší dávky do 80 mg denně mají kumulativní efekt a k maximální inhibici tvorby tromboxanu A₂ dochází mezi 4. a 5. dnem. Inhibice tvorby tromboxanu A₂ není závislá na dávce a k tomuto jevu dochází již při dávkách 30 mg denně, na rozdíl od nežádoucích účinků, kterými jsou gastrointestinální iritace a krvácení.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jiří Knot, Ph.D., knot@fnkv.cz

Kardiocentrum 3. LF UK a FNKV, Šrobárova 50, 100 34 Praha

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2020; 19(3): 163–165

Článek přijat redakcí: 30. 1. 2020

Článek přijat po přepracování: 13. 3. 2020

Článek přijat k publikaci: 23. 3. 2020

Tab. 1. Úvodní antitrombotická léčba u pacientů se STEMI v závislosti na zvolené reperfuční terapii

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Primární PCI		
Kyselina acetylsalicylová (perorálně nebo i.v. u pacientů, kteří nemohou polykat) ihned po stanovení diagnózy, pokud není kontraindikace.	I	B
Přidání antikoagulace k protidestičkové léčbě je doporučeno u všech pacientů během primární PCI.	I	C
Doporučuje se rutinně podávat UFH.	I	C
Je třeba zvážit rutinní používání enoxaparinu i.v.	Ila	A
Fibrinolytická léčba		
Je indikována kyselina acetylsalicylová p.o. nebo i.v.	I	B
Antikoagulace je doporučena u pacientů léčených fibrinolýzou až do revaskularizačního výkonu (pokud se bude provádět) nebo během pobytu v nemocnici po dobu až 8 dní. Jako antikoagulancia lze použít:	I	A
Enoxaparin i.v. s následnou aplikací s.c. (vhodnější než UFH),	I	A
UFH aplikovaný v dávce přepočtené na tělesnou hmotnost (i.v. bolus a následná infuze).	I	B

^a – třída doporučení; ^b – úroveň důkazů

Tab. 2. Iniciální dávka kyseliny acetylsalicylové a heparinu u pacientů se STEMI v závislosti na zvolené reperfuční terapii

Název léku	PCI	Trombolýza
Kyselina acetylsalicylová orálně	150–300 mg	150–300 mg
Kyselina acetylsalicylová intravenózně	75–250 mg	75–250 mg
Nefrakcionovaný heparin	bez GPIIb/IIIa inhibitorů 70–100 IU/kg i.v. bolus	60 IU/kg i.v. bolus do maximální dávky 4 000 IU
	s GPIIb/IIIa inhibitory 50–70 IU/kg i.v. bolus	
Nízkomolekulární heparin	0,5 mg/kg i.v. bolus	Pod 75 let 30 mg i.v. bolus
		75 let a více Bez bolusové dávky

Vzhledem k tomu, že destičky nejsou schopny syntetizovat nový protein, trvá účinek léku po celou dobu života trombocytu. K obnovení funkce trombocytů dochází až produkcí nových destiček z kostní dřeně (1).

Kyselina acetylsalicylová a primární perkutánní koronární intervence

Srovnáním léčby akutního koronárního syndromu kyselinou acetylsalicylovou oproti placebu se zabývalo několik randomizovaných studií (2, 3, 4, 5). Ve studii Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina bylo sledováno celkem 1 266 mužů. První polovina byla léčená kyselinou acetylsalicylovou, druhá skupina placebem. Primární sledovaný kombinovaný parametr (infarkt myokardu či úmrtí) byl ve skupině léčené kyselinou acetylsalicylovou o 51 % nižší než ve skupině léčené placebem ($p=0,0005$) (2).

V kanadské studii Cairse a kolektivu došlo při léčbě pacientů kyselinou acetylsalicylovou k 51% redukci rizika kardiálního úmrtí a nefatálního infarktu myokardu (3).

Načasování podání kyseliny acetylsalicylové u pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci bylo sledováno v multicentrickém registru BMC2. Do první skupiny byli zařazeni pacienti, kteří v průběhu 24 hodin před PCI nebyli léčení kyselinou acetylsalicylovou. U druhé skupiny pacientů byla léčba kyselinou acetylsalicylovou zahájena po provedení výkonu. Ve skupině pacientů, kterým nebyla podána kyselina acetylsalicylová před výkonem, bylo 17,9% nemocných se STEMI a 40,2% nemocných s non-ST akutním koronárním syndromem. U pacientů se STEMI byl zaznamenán nižší výskyt nemocniční mortality ve skupině předléčené kyselinou acetylsalicylovou (neadjustované OR 3,89; 95 % CI 3,13–4,81) (6).

Kyselina acetylsalicylová a fibrinolytická léčba

Již v trombolýtické éře léčby akutního infarktu myokardu bylo známo, že podání trombolýtika vede k vzestupu hladiny tromboxanu A2 a aktivaci destiček. Proto byla provedena studie ISIS 2, která porovnávala léčbu pacientů s akutním infarktem myokardu samotnou kyselinou acetylsalicylovou nebo streptokinázou, jejich kombinací či placebem.

Do studie bylo zařazeno celkem 18 187 pacientů. V průběhu 35denního sledování došlo k poklesu mortality ve skupině léčené samotnou kyselinou acetylsalicylovou na 10,7% (placebová skupina 13,2%). Kombinace obou aktivních látek měla aditivní efekt a snížila mortalitu na 8%. Kyselina acetylsalicylová navíc snížil výskyt nefatálních reinfarktů a iktů. Léčba kyselinou acetylsalicylovou nebyla spojena se signifikantním zvýšením výskytu nitrolebních krvácení a krvácení vyžadujících podání transfuze (7).

Kyselina acetylsalicylová a doporučení

Platná doporučení Evropské kardiologické společnosti uvádí, že pacienti se STEMI mají být léčeni kyselinou acetylsalicylovou, a to ihned, jakmile je to možné po stanovení diagnózy. Preferované je perorální podání. V případě, že pacient není schopen perorálního příjmu, lze kyselinu acetylsalicylovou podat parenterálně. Doporučovaná úvodní dávka perorálně podané kyseliny acetylsalicylové je 150–300 mg. V případě intravenózního podání je doporučována úvodní dávka 75–250 mg. Následná udržovací dávka je 75–100 mg kyseliny acetylsalicylové denně. V případě léčby trombolýtikem je indikováno podat kyselinu acetylsalicylovou, perorálně či intravenózně (třída doporučení I, úroveň důkazů B). Léčba kyselinou acetylsalicylovou je u pacientů doživotní (8).

Antikoagulancia a primární perkutánní koronární intervence

Neméně důležitou součástí léčby pacientů se STEMI představují antikoagulancia. Tato skupina léků má být podána spolu s antiagregancí všem pacientům, kteří jsou indikováni k provedení perkutánní koronární intervence. Je doporučováno rutinní užití UFH. Ze skupiny nízkomolekulárních heparinů má být zváženo podání enoxaparinu. U pacientů s heparinem indukovanou trombocytopenií je indikováno podání bivalirudinu (třída doporučení I, úroveň důkazů C) (8), blíže tabulka 1.

Nefrakcionovaný heparin

Až do současnosti nebyla provedena placebem kontrolovaná randomizovaná klinická studie, která by hodnotila užití UFH u pacientů se STEMI léčených primární perkutánní koronární intervencí. Doporučená dávka úvodního bolusu je 70–100 jednotek na kilogram hmotnosti, v případě uži-

tí inhibitorů GP IIb/IIIa receptorů má být dávka úvodního bolusu redukována na 50–70 jednotek na kilogram hmotnosti. Jasná data o řízení léčby heparinem na podkladě ACT nejsou k dispozici, nicméně stanovení hodnoty ACT nesmí vést ke zpoždění rekanalizace infarktové tepny (8).

Srovnáním vysoké (300 IU/kg) a nízké dávky UFH (0–5 000 IU) u pacientů s akutním infarktem myokardu s elevacemi ST úseků se zabývala randomizovaná studie HEAP. Průtok infarktovou tepnou TIMI 2 a 3 se mezi skupinami neliší (22 % vs. 21 %, $p > 0,1$). Průtok TIMI 3 byl dosažen u 13 % nemocných ve skupině s vysokou dávkou UFH a u 8 % pacientů ve skupině s nízkou dávkou UFH ($p = 0,11$). Stejně tak se neliší úspěšnost výkonu, hodnoty kardiálních markerů, ejekční frakce levé komory, závažné krvácení a počet úmrtí (9).

Enoxaparin

Srovnání bolusového podání enoxaparinu v dávce 0,5 mg/kg hmotnosti a nefrakcionovaného heparinu bylo provedeno v randomizované klinické studii Acute myocardial infarction Treated with primary angioplasty and intravenous enoxaparin or unfractionated heparin to Lower ischaemic and bleeding events at short – and Long-term follow-up (ATOLL). Do studie bylo zařazeno celkem 910 pacientů se STEMI. Primární sledovaný kombinovaný parametr (úmrtí do 30. dne, infarkt myokardu, selhání výkonu, velké krvácení) nebyl významně snížený při léčbě enoxaparinem (relativní snížení rizika 17 %, $p = 0,063$). Došlo ale ke snížení výskytu sekundárního sledovaného kombinovaného parametru (úmrtí, rekurentní infarkt, akutní ko-

ronární syndrom nebo urgentní revaskularizace). Při léčbě enoxaparinem nebyl zaznamenán vyšší výskyt krvácení, oproti UFH (10).

V následně provedené analýze dle protokolu studie (87 % z celkové kohorty pacientů) byl intravenózně podaný enoxaparin superiority oproti podání UFH, došlo k redukcí výskytu primárního sledovaného parametru, mortality a velkého krvácení (11).

Doporučení pro léčbu pacientů se STEMI enoxaparinem vychází z výsledků meta-analýzy 23 randomizovaných studií, do kterých bylo zařazeno celkem 30 966 pacientů. Podání enoxaparinu bylo spojeno s významným snížením výskytu úmrtí při srovnání s UFH. Efekt byl pozorován zejména při užití perkutánní koronární intervence a byl spojen s redukcí velkého krvácení (12).

Antikoagulancia a fibrinolýza

U pacientů se STEMI léčených trombolýzou má být antikoagulační léčba podávána do provedení revaskularizace. Má být aplikována minimálně 48 hodin, nebo do ukončení hospitalizace, maximálně po dobu osmi dnů (8). Celkový klinický benefit prokázaný ve studii ASessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic 3 (ASSENT 3) upřednostňuje enoxaparin před UFH, a to i přes zvýšené riziko velkého krvácení (13).

Porovnání nižších a standardních dávek enoxaparinu bylo provedeno ve studii Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute myocardial infarction Treatment–Thrombolysis In Myocardial Infarction 25 (EXTRACT-TIMI 25). Nižší dávky byly podávány pacientům ve věku 75 let a starším

a nemocným s renálním postižením, definovaným odhadovanou hodnotou clearance kreatininu pod 30 mL/minutu. Podání enoxaparinu ve srovnání s UFH bylo spojeno se snížením rizika úmrtí a reinfarktu do 30. dne, nicméně za cenu vyššího výskytu necerebrálních krvácivých komplikací. Stanovení celkového klinického benefitu (absence úmrtí, nefatálního reinfarktu a intrakraniálního krvácení) upřednostňovalo užití enoxaparinu (14, 15).

Závěr

Doporučení České i Evropské kardiologické společnosti uvádí, že základem léčby pacientů s akutním infarktem myokardu je dosažení časného zprůchodnění infarktové tepny. K tomuto účelu můžeme v dnešní době využít preferenčně primární perkutánní koronární angioplastiku, v menší míře a v indikovaných případech podání fibrinolytika. Součástí periprocedurální a postprocedurální léčby je podávání antitrombotik – tedy léků antiagregačních a antikoagulačních. Základním protidesetičkovým lékem zůstává i v dnešní době kyselina acetylsalicylová. Ta má být podána co nejčasněji po stanovení diagnózy, a to buď v perorální nebo intravenózní formě. Nedílnou součástí léčby jsou hepariny. V případě transportu pacienta k provedení primární perkutánní koronární intervence je preferován nefrakcionovaný heparin, u pacientů léčených trombolýzou upřednostňují současná guidelines enoxaparin. Při léčbě pacientů s akutním infarktem myokardu s elevacemi ST úseků musíme vždy přísně zhodnotit trombotické riziko při současném respektování možných krvácivých komplikací spojených s výše uvedenou antitrombotickou léčbou.

LITERATURA

1. Motovská Z, Widimský P. Protidesetičková léčba ischemické choroby srdeční. Postgraduální medicína 2008; 7: 718–723.
2. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: results of a Veterans Administration Cooperative Society. N Engl J Med 1983; 309: 396–403.
3. Cairns JA, Gent M, Singer J, et al. Aspirin, sulphinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. N Engl J Med 1985; 313: 1369–1375.
4. Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. N Engl J Med 1988; 319: 1105–1111.
5. Research Group on Instability in Coronary Artery Disease in Southeast Sweden (RISC). Aspirin (75 mg/day) after an episode of unstable coronary artery disease: long-term effects on the risk of myocardial infarction, occurrence of severe angina and the need for revascularisation. J Am Coll Cardiol 1991; 18: 1587–1593.
6. Kanaan M, Seth M, Aronow HD, et al. The clinical outcomes of percutaneous coronary intervention performed without pre-procedural aspirin. J Am Coll Cardiol 2013; 62(22): 2083–2089.
7. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet 1988; 2(8607): 349–360.
8. Ibanez B, James S, Agewall S, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal 2018; 39: 119–177.
9. Liem A, Zijlstra F, Ottervanger JP, et al. High dose heparin as pretreatment for primary angioplasty in acute myocardial infarction: the Heparin in Early Patency (HEAP) randomized trial. J Am Coll Cardiol. 2000; 35(3): 600–604.
10. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, et al.; ATOLL Investigators. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for STElevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. Lancet 2011; 378(9792): 693–703.
11. Collet JP, Huber K, Cohen M, et al.; ATOLL Investigators. A direct comparison of intravenous enoxaparin with unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention (from the ATOLL trial). Am J Cardiol 2013; 112(9): 1367–1372.
12. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012; 344: e553.
13. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. Lancet 2001; 358(9282): 605–613.
14. Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R, et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an EXTRACT-TIMI 25 analysis. Eur Heart J 2007; 28(13): 1566–1573.
15. White HD, Braunwald E, Murphy SA, et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for STElevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from EXTRACT-TIMI 25. Eur Heart J 2007; 28(9): 1066–1071.