

Chory z ostrym zespołem wieńcowym w codziennej pracy lekarza rodzinnego

Czy nadszedł czas wyposażenia toreb lekarskich w zestaw wieńcowy?

Stefan Grajek, Andrzej Główka

Katedra i I Klinika Kardiologii Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

W artykule omówiono metody rozpoznawania ostrego zespołu wieńcowego w warunkach ambulatoryjnych za pomocą odpowiednich skal ryzyka. Odrębne skale dotyczą chorych z uniesieniem oraz bez uniesienia odcinka ST. W sytuacji gdy oszacowane na ich podstawie ryzyko śmiertelności jest umiarkowane lub wysokie, należy podjąć intensywną farmakoterapię przed wysłaniem chorego do szpitala. Leczenie to powinno obejmować duże dawki kłopidogrelu (600 mg), dożylnie podanie w bolusie heparyny niefrakcjonowanej lub heparyn drobnocząsteczkowych i kwasu acetylosalicylowego. Wymienione leki powinny być w wyposażeniu każdego gabinetu lekarskiego i stanowić również nieodłączną zawartość torby lekarskiej (tzw. apteczka wieńcowa). Wbrew powszechnym obawom stosowanie tych leków nie jest obciążone nadzwyczajnymi powikłaniami, a korzyści z ich wczesnego zastosowania u chorych z ostrym zespołem wieńcowym przekraczają potencjalne ryzyko.

Słowa kluczowe: ostry zespół wieńcowy, faza przedszpitalna, skala ryzyka, apteczka wieńcowa

WPROWADZENIE

Mimo ogromnego postępu terapeutycznego ostry zespół wieńcowy nadal jest obciążony wysoką śmiertelnością. Obecność klasycznego bólu w klatce piersiowej ułatwia rozpoznanie. Wiadomo jednak, że niewinne pobołowanie, nie-

rzadko trudny do zdefiniowania przez pacjenta dyskomfort w klatce piersiowej (tzw. maski kliniczne), mogą w krótkim czasie przerodzić się w stan zagrażający życiu chorego. Powszechnie znane są mechanizmy prowadzące do tych sytuacji. Popularne podręczniki pełne są wskazówek o charakterze diagnostycznym, w mniejszym stopniu przygotowując lekarzy do wdrożenia właściwego leczenia w momencie rozpoznania. Co więcej, można odnieść wrażenie, że świadomość zagrożenia życia chorego powoduje wśród lekarzy rodzinnych działania koncentrujące się przede wszystkim na jak najszybszym przekazaniu pacjenta do szpitala. To słuszne w założeniu postępowanie powinno być jednak wsparte odpowiednim leczeniem farmakologicznym. Pozwala ono na właściwe przygotowanie chorego do zastosowania strategii interwencyjnej i w wielu przypadkach ratuje mu życie. To właśnie rozwój sieci szpitali dysponujących pracownikami hemodynamicznymi z 24-godzinnym dyżurem dla pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ambicją Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego jest objęcie 24-godzinnym dyżurem całego obszaru Polski) powoduje konieczność właściwego postępowania farmakologicznego w fazie przedszpitalnej. Wdrożenie leczenia w tej fazie należy zatem do obowiązków lekarzy rodzinnych, którzy nie- rzadko są lekarzami pierwszego kontaktu dla chorych z objawami ostrego zespołu wieńcowego. Zestaw leków stosowanych w okresie przedszpitalnym teoretycznie może być bardzo szeroki, trzeba się jednak zgodzić, że podawanie niektórych z nich — takich jak leki fibrynolityczne — należy pozostawić wyspecjalizowanym zespołom opowiednio wyposażonych karetek pogotowia ratunkowego.

Celem niniejszego artykułu jest propagowanie wśród lekarzy rodzinnych idei wyposażenia podręcznej apteczki w „zestaw wieńcowy” zawierający: kwas acetylosalicylowy,

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Stefan Grajek
Katedra i I Klinika Kardiologii
Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
e-mail: stefan.grajek@sk1.am.poznan.pl

nitroglicerynę, kłopidogrel i heparynę. Odpowiednie zastosowanie tych leków umożliwia lekarzom rodzinnym udzielenie profesjonalnej pomocy. Według autorów, posiadanie zestawu wieńcowego pozbawi lekarzy rodzinnych obaw przed problemami, jakie się wiążą z ostrym zespołem wieńcowym. Zestaw proponowanych leków oczywiście nie gwarantuje choremu życia, stwarza jednak realne podstawy, by je zachować, a ponadto daje poczucie wykonania wszystkiego, co było możliwe. Świadomość nieudzielenia pomocy choremu z powodu braku właściwych leków jest nieznośna, szczególnie gdy jest się przekonanych o celowości ich zastosowania. Warto zrezygnować z nerwowej obserwacji pacjenta leżącego na gabinekowej kozetce w oczekiwaniu na przyjazd karetki pogotowia i rozpocząć właściwe leczenie. Naprawdę szkoda czasu! Trzeba pamiętać — *“time is muscle”*.

KILKA SŁÓW O ROZPOZNANIU OSTREGO ZESPOŁU WIEŃCOWEGO

Propagując u chorych z ostrym zespołem wieńcowym zasady jak najszybszego wdrożenia leczenia farmakologicznego w fazie przedszpitalnej, trzeba się odwołać do fundamentalnej zasady *“primum non nocere”*. Jeśli ktoś ma wątpliwości co do słuszności podejmowanych decyzji, nie przekonają go przedstawione w dalszej części artykułu argumenty; jeśli boi się potencjalnych powikłań — powinien ograniczyć leczenie do podania kwasu acetylosalicylowego, ewentualnie nitrogliceryny, i czekać wraz z chorym na karetkę pogotowia.

Z reguły rozpoznanie (lub jego uzasadnione podejrzenie) trzeba ustalić przede wszystkim na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego. W gabinecie lekarskim nie oznacza się jeszcze wskaźników martwicy (autorzy wierzą, że w przyszłości się to zmieni), wykonuje się EKG (inna sprawa to umiejętność jego poprawnej interpretacji), ale można również nie dysponować zapisem EKG (np. wizyty domowe i inne szczególnie przypadki). O klinicznej charakterystyce bólu wieńcowego napisano bardzo wiele i chyba nie ma potrzeby powracać do diagnostyki różnicowej z innymi zespołami bólowymi. W artykule autorzy chcieliby przede wszystkim podkreślić konieczność oceny ryzyka zgonu i wystąpienia innych powikłań sercowych u chorego z ostrym zespołem wieńcowym, ponieważ właściwie oszacowany wskaźnik ryzyka pozwala na racjonalne postępowanie.

Ocena kliniczna

W klinicznej ocenie chorego z ostrym zespołem wieńcowym należy się posługiwać prostymi, opartymi na wy-

wiadzie i badaniu przedmiotowym skalami stratyfikacji ryzyka. Na rycinie 1 przedstawiono oryginalną prezentację skali Antmana [1] określającą łączne ryzyko zgonu, zawału serca niezakończonego zgonem oraz konieczności pilnej rewaskularyzacji w okresie 14 dni od rozpoznania u chorego ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST. Z kolei rycina 2 przedstawia skalę Morrowa [2] określającą ryzyko zgonu w okresie 30 dni od rozpoznania, tyle że dla pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i z uniesieniem odcinka ST. Bez specjalnych trudności na podstawie rzetelnie zebranego wywiadu i badania przedmiotowego (składniki sumy zaznaczono ✓) chorych bez uniesienia odcinka ST można zaklasyfikować do kategorii umiarkowanego (4 pkt.), a nawet wysokiego ryzyka (5 pkt.). Ta ostatnia sytuacja ma miejsce, gdy pacjent zgłasza dolegliwości, zaś w uprzednio wykonanej koronarografii stwierdzano istotne zmiany i/lub wykonano rewaskularyzację. Z kolei szczupły staruszek z zawałem serca i uniesieniem odcinka ST może być wstępnie i bez większych trudności zakwalifikowany do kategorii wysokiego ryzyka (12 pkt.). Co więcej, jeżeli dolegliwości bólowe trwają u niego powyżej 4 godzin, a jeszcze nie wdrożono leczenia (czas do wdrożenia leczenia > 4 h), ryzyko wzrasta do 13 pkt. w maksymalnej 14-punktowej skali. Te proste stratyfikacje ryzyka mogą się okazać niezwykle pomocne przy wyborze postępowania terapeutycznego w gabinecie lekarza rodzinnego. W skali Antmana oszacowane ryzyko można określić jako niskie: 0–2 pkt.; umiarkowane: 3–4 pkt. i wysokie: 5–7 pkt. Analogiczny podział w skali Morrowa wynosi: poniżej 4 pkt.; 4–8 pkt. i powyżej 8 pkt. Odwołując się do cytowanej na wstępie zasady *“primum non nocere”*, należy rozsądnie przyjąć następujące założenie: w przypadku diagnostycznych wątpliwości i oszacowanego małego ryzyka zgonu można czekać z wdrożeniem intensywnego leczenia. W pozostałych przypadkach (ryzyko umiarkowane i duże) intensywna farmakoterapia wydaje się w pełni uzasadniona.

Niespecyficzny objaw bólu w klatce piersiowej nabiera szczególnego znaczenia diagnostycznego, gdy współistnieje z innymi cechami klinicznymi występującymi u chorego z ostrym zespołem wieńcowym. W skali Antmana (ryc. 1) chory uzyskuje 1 pkt, jeżeli występują przynajmniej 3 spośród wymienionych czynników ryzyka (dodatkowo wywiad rodzinny, palenie tytoniu, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia), ale również jeżeli bóle pojawiają się w trakcie stosowania (co najmniej od 7 dni) kwasu acetylosalicylowego, a także gdy dolegliwości bó-

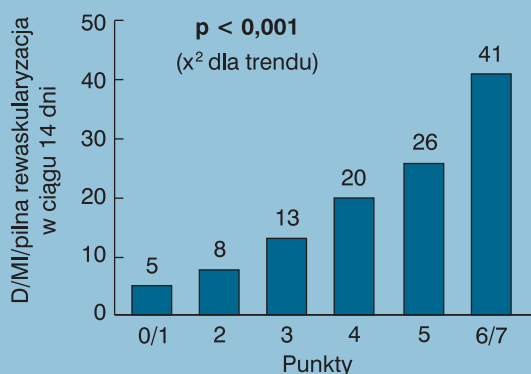
TIMI Risk Score — UA/NSTEMI(wg Antman i wsp. *JAMA* 2000; 284: 835)

Ocena ryzyka u chorych z dużym prawdopodobieństwem NSTEMI ACS

Wywiad	Punkty
Wiek \geq 65 rż.	1 ✓
\geq 3 czynniki ryzyka wieńcowego (WR, NT, \uparrow chol, DM, nikotynizm)	1 ✓
Potwierdzona CAD* (zwężenie \geq 50%)	1 ✓
Stosowanie ASA w ciągu ostatnich 7 dni	1 ✓
Przy przyjęciu	
Nasilona dławica w ciągu ostatnich 24 h	1 ✓
\uparrow stężenia wskaźnika martwicy	1
Odchylenie odcinka ST \geq 0,5 mm	1

Ryzyko incydentów sercowych w badaniu TIMI 11B

(UA/NSTEMI; chorzy z bólem spoczynkowym i obiektywnymi wykładnikami ACS)



Skala ryzyka TIMI — UA/NSTEMI

Rycina 1. Skala TIMI dla dławicy piersiowej bez uniesienia odcinka ST (wg [6]); *dotyczy chorych z wykonanym badaniem koronarograficznym i każdego pacjenta, który w przeszłości przebył pomostowanie aortalno-wieńcowe lub przeszła interwencję wieńcową; UA (*unstable angina*) — dławica niestabilna; NSTEMI (*non ST-elevation myocardial infarction*) — zawał serca bez uniesienia odcinka ST; ACS (*acute coronary syndrome*) — ostry zespół wieńcowy; WR — wywiad rodzinny; NT — nadciśnienie tętnicze; chol — stężenie cholesterolu; DM (*diabetes mellitus*) — cukrzyca; CAD (*coronary artery disease*) — choroba wieńcowa; ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy; D (*death*) — zgon; MI (*myocardial infarction*) — zawał serca

lowe powtarzają się w ciągu ostatnich 24 godzin. Te objawy u osoby powyżej 65. roku życia dają wartość wskaźnika równą 4. Oznacza to, że ryzyko zgonu, ponownego zawału serca lub rewaskularyzacji w okresie 14 dni wynosi około 20% (ryc. 1). W skali Morrowa (chorzy z uniesieniem

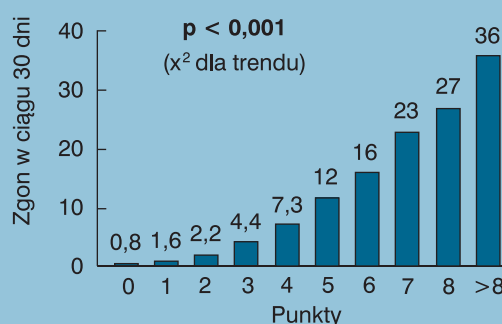
TIMI Risk Score — STEMI(wg Morrow i wsp. *Circulation* 2001; 102: 2031)

Ocena ryzyka u chorych z dużym prawdopodobieństwem STEMI

Wywiad	Punkty
Wiek \geq 75 rż.	3 ✓
Wiek 65–74 lat	2 ✓
DM lub NT, lub dławica	1 ✓
Badanie kliniczne	
SBP $<$ 100 mm Hg	3 ✓
HR $>$ 100 uderzeń/min	2 ✓
II–IV klasa wg Killipa	2 ✓
Masa ciała $<$ 67 kg	1 ✓
Przy przyjęciu	
Zawał przedni lub LBBB	1
Czas do podjęcia leczenia $>$ 4 h	1

Śmiertelność w badaniu TIME II

(STEMI, leczenie fibrynolityczne w pierwszych 6 godz. bólu)



Skala ryzyka TIMI — STEMI

Rycina 2. Skala TIMI dla dławicy piersiowej z uniesieniem odcinka ST (wg [6]); STEMI (*ST-elevation myocardial infarction*) — zawał serca z uniesieniem odcinka ST; DM (*diabetes mellitus*) — cukrzyca; NT — nadciśnienie tętnicze; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; HR (*heart rate*) — częstość rytmu

odcinka ST — ryc. 2) wystarczy tylko jeden czynnik ryzyka (cukrzyca lub nadciśnienie tętnicze, lub uprzednio stwierdzona dławica piersiowa), aby przyznać 1 punkt. U chorych z pełnościennym zawałem serca większe znaczenie mają wyniki badania przedmiotowego (ciśnienie tętnicze, czynność serca, wydolność krążenia — skala Killipa, masa ciała), jak również wiek chorego. Znaczenie diagnostyczne bólu w klatce piersiowej — niezależnie od wielokrotnie już opisywanej jego charakterystyki i promieniowania — istotnie wzrasta przy współwystępowaniu in-

nych cech klinicznych obserwowanych u chorych z ostrym zespołem wieńcowym. Spośród 230 pacjentów (z łącznej liczby 1973 przybyłych do Izby Przyjęć Kliniki *Mayo*), u których nie zidentyfikowano przyczyny bólu, u 10 w trakcie 5-letniej obserwacji wystąpiły różnorakie poważne zdarzenia sercowe. Czynnikiem ryzyka były, stwierdzone w wywiadzie, dławica piersiowa, niespecyficzne zmiany w EKG lub cukrzyca [3]. Wyniki tego badania potwierdzają słuszność konstruowania łącznej (uwzględniającej współistniejące cechy kliniczne) oceny w omawianych skalach ryzyka.

Diagnostyka elektrokardiograficzna

Diagnostyka elektrokardiograficzna wymaga kilku słów komentarza. Po pierwsze, podstawą jest założenie, że ma się do dyspozycji aparat EKG i umie się poprawnie zinterpretować zapis. Trzeba jednak zaznaczyć, że spełnienie nawet obu postulatów może nie ułatwić podejmowania decyzji. Zapis EKG, szczególnie u chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST, może zaskoczyć. U 38% chorych z bólami w klatce piersiowej EKG jest prawidłowe. Co więcej, u 1/4 pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem ostrego zespołu bez uniesienia odcinka ST lub niestabilną dławicą zapis EKG jest prawidłowy [4]. Z kolei uniesienie odcinka ST, stanowiące podstawę do elektrokardiograficznej klasyfikacji zawału, zmienia się w czasie [5] i w trakcie badania w gabinecie diagnostyczne zmiany w zapisie mogą się nie wykształcić. Powszechnie wiadomo, że kryteria elektrokardiograficzne nie zawsze pokrywają się z morfologiczną rozległością martwicy, zaś rozległość zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych nie koreluje z zapisem EKG. Prawidłowy zapis nie wyklucza licznych krytycznych przewężeń w tętnicach wieńcowych. Badanie EKG charakteryzuje znacznie większą czułość niż specyficzność, stąd decydująca rola tropoinin w rozpoznaniu martwicy mięśnia sercowego. Prawdopodobnie w niedalekiej przyszłości szybkie i tanie tropoinowe lub inne (np. białko wiążące kwasy tłuszczowe) testy wykonane w gabinetach lekarzy rodzinnych będą podstawą właściwego rozpoznania ostrego zespołu wieńcowego. Powyższe argumenty nie służą zdyskredytowaniu znaczenia diagnostycznego zapisu EKG, ale przypomnieniu jego nierzadkich ograniczeń. W istocie prawidłowy zapis EKG u chorego z bólami w klatce piersiowej nie pomaga w rozpoznaniu ostrego zespołu wieńcowego, co więcej — może osłabić diagnostyczną czujność lekarza. Niesłuszne jest zatem powszechne przekonanie, że brak

EKG uniemożliwia uzasadnione podejrzenie ostrego zespołu wieńcowego. Przyglądając się uważnie omawianym skalom ryzyka, nietrudno zauważyć, że ocena punktowa zapisu EKG nie jest wyższa od oceny innych cech klinicznych. Co więcej, wysokie ryzyko zgonu można przewidzieć nawet bez informacji z zapisu EKG. Gdzie jest zatem źródło obezwładniającego przeświadczenia o konieczności zapisu EKG w ocenie ostrego zespołu wieńcowego? Zdaniem autorów — w rejestracji uniesienia odcinka ST, a zatem odpowiedniej klasyfikacji, która narzuca zastosowanie leczenia fibrynolitycznego. Powszechnie wiadomo, że ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST jest przeciwwskazaniem do takiego leczenia. Jeżeli uzna się, że obecnie (wg autorów w przyszłości i to się zmieni) ten rodzaj terapii w fazie przedszpitalnej należy zarezerwować dla wyspecjalizowanych zespołów karet kardiologicznych, to pozostałe leki wchodzące w skład zestawu wieńcowego (kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel, heparyna) mogą być skutecznie stosowane niezależnie od zmian odcinka ST. Uzasadnienie tego spostrzeżenia podano w dalszej części artykułu. Ponadto coraz częściej, kwalifikując chorego z ostrym zespołem wieńcowym do leczenia interwencyjnego, odrzuca się paradygmat odcinka ST. Warto raz jeszcze powtórzyć: w zakresie proponowanych leków „zestawu wieńcowego” podział chorych z uwagi na zmiany odcinka ST jest bez znaczenia. Poszerza to znacznie skuteczność działania lekarza rodzinnego. U chorych z grup wysokiego ryzyka z bólami w klatce piersiowej nawet bez wykonania EKG można włączyć intensywne leczenie farmakologiczne — nierzadko ratując im życie.

Zastosowanie omawianych skal ryzyka umożliwia racjonalną ocenę kliniczną chorego i podjęcie właściwych kroków. Na przykład, kiedy bada się pacjenta z grupy wysokiego ryzyka z bólami w klatce piersiowej i prawidłowym zapisem EKG, w momencie odczytu nie wiadomo, jakie (i czy w ogóle) elektrokardiograficzne (odcinek ST) cechy ujawnią się w niedalekiej przyszłości. Z terapeutycznego punktu widzenia znaczenie informacyjne takiego zapisu jest takie samo jak jego brak. Fakt ten nie pozwala stosować fibrynolizy, ale nie ogranicza stosowania pozostałych leków, jeżeli zaś stwierdzi się w EKG obniżenie odcinka ST lub klasyczną falę Pardee, to zastosowanie leków „zestawu wieńcowego” nie może szkodzić. Wręcz przeciwnie; w obu postaciach ostrego zespołu wieńcowego intensywne leczenie jest rekomendowane, szczególnie u chorych kierowanych na przezskórną interwencję wieńcową (PCI, *percutaneous coronary intervention*). Zaproponowane skale ryzyka są

bardzo przydatne i proste w ocenie, ponadto ich skuteczność można łatwo sprawdzić, śledząc losy chorych w okresie 14–30 dni. Autorzy uważają, że takie skale powinny stanowić integralną część wyposażenia każdego gabinetu lekarza rodzinnego. Należy zaznaczyć, że podobnych skal ryzyka jest znacznie więcej, jednak z uwagi na prostotę oszacowania (niektóre skale wymagają danych możliwych do ustalenia w warunkach szpitalnych) oraz krótki okres weryfikacji (niektóre służą do oszacowania rocznego ryzyka) obie wyżej wymienione najlepiej się nadają do wykorzystania w praktyce ambulatoryjnej.

JAK LECZYĆ?

W niezwykle interesującej publikacji [6] jej autorzy szczegółowo omówili leczenie chorych z ostrym zespołem wieńcowym w szpitalach dysponujących pracownią hemodynamiczną lub nie, jak również leczenie w trakcie transportu do szpitala z pracownią hemodynamiczną. Omawiając różnorakie aspekty leczenia w fazie przedszpitalnej, *a priori* zakładają ograniczone jej stosowanie do izb przyjęć szpitali przygotowujących chorych do transportu lub do leczenia w karetkach pogotowia transportujących chorych do pracowni hemodynamicznych. Celem autorów niniejszego artykułu jest zarekomendowanie wdrożenia leczenia chorych z ostrym zespołem wieńcowym już w gabinetach lekarzy rodzinnych, ponieważ nierzadko dla tych pacjentów lekarze ci są lekarzami pierwszego kontaktu, zaś fakt ten jest obecnie wielce zobowiązujący. Powinni oni podejmować terapię w fazie przedszpitalnej, ponieważ zarówno wczesna, jak i późna efektywność leczenia interwencyjnego w znacznym stopniu zależy od właściwego przygotowania farmakologicznego chorych przybywających do pracowni hemodynamicznej.

Klopidogrel

Jak wspomniano, w „zestawie wieńcowym” są kwas acetylosalicylowy i nitrogliceryna — leki powszechnie podawane. Obecnie istotnym problemem jest stosowanie dużych dawek (600 mg) klopidogrelu oraz heparyn. Omówienie własności farmakokinetycznych i klinicznych dawki 600 mg Czytelnik znajdzie w 2 niedawno opublikowanych w kraju pracach [6, 7]. Nawiązując do znanych ustaleń, warto przytoczyć szereg argumentów przemawiających za stosowaniem w warunkach ambulatoryjnych dawki 600 mg klopidogrelu.

Dawka 600 mg już po 2 godzinach (maks. działanie ok. 4. godziny) pozwala osiągnąć wymagany poziom terapeu-

tyczny. Dawka 300 mg umożliwia osiągnięcie podobnie skutecznego stężenia terapeutycznego dopiero po około 6 godzinach. Różnica ta powoduje, że 600 mg leku to szczególnie przydatna dawka w fazie przedszpitalnej, ponieważ maksymalny efekt przeciwpłytkowy z reguły pokrywa się z czasem przybycia chorego — od początku wystąpienia bólu do pracowni hemodynamicznej.

Nie wykazano przewagi w zakresie działania przeciwpłytkowego i efektów klinicznych dawki 900 mg klopidogrelu (badanie ALBION) nad dawką 600 mg. Wydaje się zatem, że dawka 600 mg jest optymalną w leczeniu ostrego zespołu wieńcowego.

Duże dawki klopidogrelu nie zwiększają częstości powikłań hematologicznych (szpikowych). Hematolodzy podkreślają, że szpikowe powikłania po zastosowaniu klopidogrelu nie zależą od wielkości dawki i teoretycznie mogą się w równym stopniu pojawić przy dawkach: 75 mg, 300 mg i 600 mg.

Duże dawki klopidogrelu (600 mg) mogą przełamać nierzadko występującą oporność na działanie leku. Po 48 godzinach od zażycia dawki 600 mg nie obserwowano oporności na działanie leku, podczas gdy po dawce 300 mg nadal ten fenomen rejestrowano.

Dawkę 600 mg można stosować łącznie z równoległym dożylnym podawaniem blokerów IIb/IIIa bez zwiększania powikłań krwotocznych. Z kolei dawkę 300 mg leku skutecznie łączono z różnorakimi lekami fibrynolitycznymi i nie obserwowano istotnego wzrostu powikłań krwotocznych (*Clopidogrel as Adjunctive Therapy — Thrombolysis in Myocardial Infarction 28* [CLARITY TIMI 28]). Nie trzeba się zatem obawiać, że podanie leku w domu chorego lub w gabinecie lekarskim może utrudnić późniejszą terapię w warunkach szpitalnych i narazić chorego na istotny wzrost zagrożenia powikłaniami krwotocznymi.

Dawkę 600 mg *vs.* 300 mg charakteryzuje większa (mniejszy przyrost stężeń enzymów martwicy: frakcja sercowa kinazy kreatynowej [CK-MB, *creatine kinase MB subunit*], troponina-I) zdolność do protekcji komórek mięśnia sercowego, która przekłada się na 30-dniową redukcję twardych punktów końcowych (ARMYDA-2 Study).

W badaniu CLARITY TIMI 28 udowodniono, że u chorych leczonych fibrynolitycznie i dodatkowo otrzymujących dawkę 300 mg leku obserwowano w naczyniu dozałowym istotnie częstszy przepływ TIMI 3, rzadziej — brak przepływu (TIMI 0/1). Ponadto stwierdzono istotnie lepszy przepływ na poziomie sierdza (MBF, *myocardial blood flow*) oraz rzadszą obecność skrzepliny w naczyniu

dozawałowym. Wyniki te jednoznacznie wskazują, że 300 mg kłopidogrelu dodanego do leczenia fibrynolitycznego u chorych z zawałem serca wyraźnie poprawia przepływ wieńcowy z towarzyszącą istotną redukcją twardych punktów końcowych.

Badanie CLARITY TIMI 28, oprócz interesujących spostrzeżeń klinicznych, z formalnego punktu widzenia ma znaczenie przełomowe dla postępowania lekarzy pierwszego kontaktu.

Wszystkie dotychczasowe badania oceniające skuteczność stosowania kłopidogrelu dotyczyły chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST. Cytowane badanie CLARITY TIMI 28 obejmuje chorych z zawałem serca i uniesieniem odcinka ST. Po jego przeprowadzeniu usunięto formalne przeszkody. Dla lekarzy pierwszego kontaktu przesłanie jest czytelne. Niezależnie od elektrokardiograficznej diagnostyki odcinka ST, każdy chory z ostrym zespołem wieńcowym może być leczony dużymi dawkami kłopidogrelu.

Nie ma żadnych racjonalnych przesłanek, aby uważać, że dawka 600 mg okaże się mniej skuteczna (niż 300 mg) u chorych z ostrym zespołem wieńcowym i uniesieniem odcinka ST. Wręcz przeciwnie; wszystkie badania wskazują na jej większą efektywność. Wydaje się, że tym rozsądnym przeświadczeniem kierowali się autorzy opracowanych ostatnio zaleceń do przezskórnych interwencji wieńcowych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [8]. Dla chorych z ostrym zespołem wieńcowym, niezależnie od zmian odcinka ST, rekomendowana jest dawka 600 mg kłopidogrelu przy pierwszym kontakcie z pacjentem (*“loading dose of 600 mg, immediately after first medical contact”*) — klasa zaleceń IC. Nierzadko ten pierwszy kontakt następuje właśnie z lekarzem rodzinnym i on powinien wdrożyć leczenie.

Powszechnie wiadomo, jaki niepokój wywołały badania sugerujące negatywną interakcję między stosowaniem statyn i kłopidogrelu. W badaniach specjalnie zaprojektowanych do oceny tej interakcji nie potwierdzono negatywnego wpływu uprzednio stosowanych statyn na działanie leku.

Nietrudno zauważyć, że te nadzwyczajne korzyści osiąga się za pomocą leku, którego cena jest stosunkowo niewielka. Aktualnie jednorazowa dawka 600 mg kosztuje około 50 zł. Nie jest to wygórowana cena za uzyskane korzyści, a ponadto ważną kwestią jest łatwość podania leku. Wystarczy, by pacjent połknął 8 tabletek, co z reguły nie sprawia żadnych kłopotów.

Poważną i jedyną niedogodnością jest sytuacja, w której zachodzi konieczność przeprowadzenia zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych u chorego z ostrym zespołem wieńcowym. Rzeczywiście, jak się podkreśla w licznych badaniach, konieczność transfuzji krwi z powodu okołoooperacyjnych powikłań krwotocznych jest u tych chorych istotnie większa. Nie powoduje to jednak istotnego wzrostu śmiertelności. Konieczność natychmiastowego zabiegu przy współczesnym rozwoju technik interwencyjnych jest jednak zjawiskiem rzadkim. W Wielkopolskim Programie Leczenia Ostrego Zespołu Wieńcowych w okresie od 2001 do 2004 roku spośród 3462 chorych z uniesieniem odcinka ST i 1280 chorych bez uniesienia odcinka ST zabieg pomostowania w okresie 48 godzin od przyjęcia do szpitala wykonano odpowiednio u 2,0 % i 1,3% chorych. Nie są to liczby znaczne. Obecnie chirurdzy podają aprotyninę (Trasyloł) w celu zmniejszenia ryzyka krwawień u chorych leczonych kłopidogrelem. Jeżeli to możliwe, można przesunąć termin zabiegu o kilka dni, tak aby minęło przeciwpłytkowe działanie jednorazowej dawki leku. W istocie jest to więc problem leczenia wewnątrzszpitalnego, nie zaś leczenia w fazie przedszpitalnej. Wszyscy zgodnie podkreślają, że podejście nakazujące wdrożenie leku dopiero po ocenie koronarograficznej jest całkowicie pozbawione sensu. Ryzyko potencjalnych krwawień okołoooperacyjnych u niewielkiego odsetka chorych trzeba wkalkulować w kliniczne korzyści stosowania dużych dawek kłopidogrelu.

Według autorów, przedstawione wyżej argumenty stanowią mocno uzasadnioną przesłankę do stosowania leku już w gabinetach lekarzy rodzinnych. Zdroworozsądkowa refleksja podpowiada, że korzyści podania leku u chorego, u którego podejrzewa się ostry zespół wieńcowy, znacznie przewyższają potencjalne zagrożenia, które w istocie trudno określić. Lek jest więc wyjątkowo przyjazny i łatwy do stosowania w fazie przedszpitalnej u chorych z ostrym zespołem wieńcowym.

Heparyny

Korzyści ze stosowania heparyn w ostrym zespole wieńcowym, zarówno bez uniesienia odcinka ST, jak i z uniesieniem odcinka ST, udokumentowano w wielu badaniach, czego wyrazem jest powszechna akceptacja ich stosowania. Nie ma więc potrzeby przypominania tych badań, ale warto raz jeszcze podkreślić, że heparyny stosuje się w każdej postaci ostrego zespołu wieńcowego, szczególnie zaś u chorych poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej. Podobnie jak w przypadku kłopidogre-

lu, decyzja o padaniu heparyny nie musi być wsparta koniecznością wykonania zapisu EKG i dokumentacją położenia odcinka ST.

Heparyny podaje się w trakcie transportu chorego z ostrym zespołem wieńcowym do szpitala w wielu regionach kraju. Znacznie rzadziej mówi się o ich zastosowaniu w gabinetach lekarzy rodzinnych, chociaż u chorych z powikłaniami zakrzepowymi lub ich profilaktyką heparyny drobnocząsteczkowe są powszechnie stosowane. W sytuacjach tych lekarze z reguły mają ustalone rozpoznanie i racjonalne podawanie heparyn nie budzi zastrzeżeń mimo obaw związanych z możliwością powikłań krwotocznych. Według autorów rozpoznanie ostrego zespołu wieńcowego w gabinecie lekarza rodzinnego wymaga również jak najszybszego wdrożenia leczenia heparynami. Problemem jest dawka i rodzaj stosowanej heparyny. Okazuje się, że w tym zakresie istnieją pewne różnice w poszczególnych regionach kraju. Zależy to od strategii stosowania heparyn w najbliższej pracowni hemodynamicznej, do której zwyczajowo są transportowani chorzy. Zwykle w Polsce w zdecydowanej większości pracowni hemodynamicznych wykonuje się zabieg angioplastyki z zastosowaniem heparyny niefrakcjonowanej. Istotny wzrost liczby powikłań krwotocznych obserwuje się, gdy po podaniu heparyny drobnocząsteczkowej przed przybyciem do szpitala zabieg PCI, połączony z podawaniem heparyny niefrakcjonowanej, wykonuje się w terminie krótszym niż 8 godzin. Odwrotna sytuacja, czyli podawanie heparyny niefrakcjonowanej przed przybyciem do pracowni, wykonanie zabiegu z zastosowaniem tej właśnie heparyny, z następowym przejściem na heparynę drobnocząsteczkową po zabiegu, nie prowadzi do tak znacznych powikłań krwotocznych. Oczywiście, podanie heparyny drobnocząsteczkowej w fazie przedszpitalnej nie wyklucza możliwości pilnego wykonania PCI, trzeba jednak pamiętać, aby zaznaczyć na skierowaniu dawkę heparyny i czas jej podania. Umożliwia to w pracowni hemodynamicznej zmodyfikowanie dawki heparyny stosowanej podczas zabiegu PCI. U osób powyżej 75. roku życia leczonych w fazie przedszpitalnej heparyną drobnocząsteczkową (w porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną) stwierdzono istotny wzrost liczby powikłań krwotocznych [9]. Zatem u nich zaleca się redukcję dawki heparyny drobnocząsteczkowej. Z powyższych względów u chorych z ostrym zespołem wieńcowym transportowanych do pracowni hemodynamicznej rekomendowane jest leczenie heparyną niefrakcjonowaną. W dużych badaniach (CAPTIM [*Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial*

infarction], FRENCH REGISTRY) oceniających skuteczność leczenia zawału serca w fazie przedszpitalnej stosowano przede wszystkim heparynę niefrakcjonowaną. Pozostaje zatem problem dawki. W badaniu *Heparin In Early Patency* (HEAP) dowiedziono, że dożylnie podanie dużej dawki heparyny niefrakcjonowanej (300 j./kg mc.) nie daje klinicznej przewagi (zgony, ponowne zawały) nad jednorazowym bolusem 5000 j. [10]. Podawanie dużych dawek powodowało wyraźny wzrost powikłań krwotocznych: 10% vs. 6%, $p < 0,07$. Duże dawki heparyny nie przynoszą zatem większych korzyści klinicznych, narażają natomiast chorych na groźbę powikłań krwotocznych. W prowadzonym w Gnieźnie programie oceniającym skuteczność leczenia zawału serca w fazie przedszpitalnej, autorzy tego artykułu stosują jednorazowy bolus 5000 j. heparyny niefrakcjonowanej, zmniejszając dawkę do 4000 j. u osób szczupłych. Ponadto podają 600 mg kłopidogrelu, kwas acetylosalicylowy i tenekteplazę (TNK) (dokumentacja EKG). W trakcie prowadzonego od roku programu nie zaobserwowano zaskakujących powikłań krwotocznych. Obawy lekarzy przed ich wystąpieniem wydają się przesadzone. Możliwość wystąpienia powikłań krwotocznych u chorych z ostrym zespołem wieńcowym jest elementem ryzyka związonego ze schorzeniem, ponieważ niemal wszystkie leki podawane w tej jednostce chorobowej mogą wywołać zaskakujące powikłania krwotoczne. Ich wystąpienie nigdy nie pojawia się w fazie przedszpitalnej i stanowi problemem leczenia wewnątrzszpitalnego.

Przedstawione wyżej argumenty wydają się dostatecznie uzasadniać tezę o coraz powszechniejszym leczeniu ostrego zespołu wieńcowego już w fazie przedszpitalnej. Co więcej, niewykluczone, że w niedalekiej przyszłości w następstwie właściwej edukacji sami chorzy mogą zainicjować terapię. Czy chory po przebytych zawale, po rewaskularyzacji, pacjent ze stabilną chorobą wieńcową i zmianami w koronarografii z licznymi czynnikami ryzyka nie mógłby przed wezwaniem karetki pogotowia zażyć 600 mg kłopidogrelu? W badaniach poznańskich wykazano, że chorzy zwlekają z wezwaniem pomocy medycznej przez około godzinę. To niepotrzebna strata czasu, ponieważ dla zmęczonego przewlekłym niedokrwieniem mięśnia sercowego godzina to bardzo długo. Autorzy wierzą, że właściwa edukacja, zgromadzona wiedza, coraz większe zaangażowanie lekarzy rodzinnych i rozbudowujący się system opieki nad chorym z ostrym zespołem wieńcowym przełamie wiele sztucznych barier na drodze do zastosowania nowoczesnego leczenia.

PIŚMIENNICTWO

1. Antman E., Cohen M., Bernink P. i wsp. The TIMI risk score for unstable angina/non ST elevation myocardial infarction. A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835.
2. Morrow D., Antman E., Charlesworth A. i wsp. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation. *Circulation* 2000; 102: 2031.
3. Prima L., Decker W., Weaver A. i wsp. Outcome of patients with a final diagnosis of chest pain of undetermined origin admitted under the suspicion of acute coronary syndrome: a report from the Rochester Epidemiology. *Project. Ann. Emerg. Med.* 2004; 43: 59.
4. Klootwijk P., Hamm C. Acute coronary syndromes: diagnosis. *Lancet* 1999; 353 (supl. II): 10.
5. Savonitto S., Ardissino D., Ottani E. i wsp. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. Results from the GUSTO-IIb trial. *Eur. Heart J.* 1997; 18 (supl.): 812 (abstrakt).
6. Dudek D., Filipiak K., Stępińska J. Ostry zespół wieńcowy. Jak leczyć skuteczniej i szybciej? Biblioteka Kardiologii Polskiej. Termedia, Poznań 2006.
7. Grajek S., Lesiak M. Duże dawki klopidogrelu u chorych leczonych przezskórną interwencją wieńcową. *Przewodnik Lekarza* 2005; 6 (78): 81.
8. Silber S., Albertsson P., Aviles F. i wsp. Guidelines for percutaneous coronary intervention. The task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 804.
9. Wallentin L., Goldstein P., Armstrong P.W. i wsp. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting. The assessment of the safety and efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT)-3 plus Randomized Trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 135.
10. Liem A., Zijlstra F., Ottervanger J. i wsp. 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: 600.