

Kajetan Poprawski

II Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Ostre zespoły wieńcowe — postępowanie w cukrzycy

Acute coronary syndromes — management in diabetes mellitus

Praca wygłoszona na V Konferencji Dydaktycznej „Diabetologii Praktycznej”

STRESZCZENIE

Chorzy z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) oraz towarzyszącą cukrzycą (DM), należący do grupy bardzo wysokiego ryzyka stanowią wyzwanie dla zespołu leczącego. Wymagają oni intensywnej insulinoterapii (infuzja dożylna w 1. dobie, wielokrotne wstrzyknięcia podskórne od 2. doby do końca 3. miesiąca), wyrównania zaburzeń metabolicznych, jak najwcześniejszego zastosowania reperfuzji wieńcowej, podawania leków przeciwplatek (kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel, inhibitor receptora płytkowego glikoproteiny IIb/IIIa — GPI IIb/IIIa) i przeciwzakrzepowych (heparyna). W ACS z uniesieniem odcinka ST (STE-ACS), trwającym krócej niż 12 godzin, zaleca się wykonanie pierwotnej przeszłonej interwencji wieńcowej (PCI) z założeniem stentu. Jeżeli czas ten jest krótszy niż 3 godziny, proponuje się leczenie trombolityczne. W przypadku nieskutecznej trombolizy wykonuje się ratunkową PCI, natomiast po skutecznej trombolizie w ciągu tygodnia powinno się przeprowadzić odroczonej PCI, jeżeli stwierdza się zwężenie tętnicy odpowiedzialnej za zawał oraz zmiany niedokrwiennie spoczynkowe lub po obciążeniu. U chorych ze STE-ACS ze zwiększonym ryzykiem (w tym z DM) istnieją wskazania do wtórnej PCI (po trombolizie), tzn. PCI ratunkowej, wczesnej lub torowanej (ułatwionej). U pacjentów z ACS bez

uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS) ze zwiększonym ryzykiem (w tym z DM) zaleca się metodę inwazyjną, tzn. wczesną lub pilną PCI z podaniem GPI IIb/IIIa, natomiast u osób z małym ryzykiem obowiązuje początkowo strategia konserwatywna, a dopiero wynik wczesnego testu obciążeniowego decyduje o kwalifikacji do PCI lub leczenia zachowawczego. Zgodnie z przyjętymi standardami chorym z ACS oraz DM należy podawać również β -blokery, inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensyny, antagonistów aldosteronu, statyny i/lub fibraty. W większości przypadków konieczna jest współpraca kardiologa i diabetologa.

Słowa kluczowe: ostry zespół wieńcowy, cukrzyca, intensywna insulinoterapia, reperfuzja wieńcowa, leki przeciwplatekowe, β -blokery, inhibitory konwertazy angiotensyny, statyny, fibraty

ABSTRACT

Patients with acute coronary syndrome (ACS) and concomitant diabetes mellitus (DM), belonging to a very high risk group, constitute a challenge for therapeutic team. They need more 'aggressive' therapy: intensive insulinotherapy (intravenous infusion in the first day, and multiple subcutaneous injections from the second day to the end of the third month), metabolic compensation, the earliest coronary reperfusion, the use of antiplatelet (acetylsalicylic acid, clopidogrel, glycoprotein IIb/IIIa inhibitors) and anticoagulant agents (heparin). In patients with ST-elevation ACS (STE-ACS), lasting < 12 hours, primary percutaneous coronary intervention (PCI) with stent implantation is recommended. If the time from

Adres do korespondencji: dr hab. med. Kajetan Poprawski
II Klinika Kardiologii Akademii Medycznej
ul. Mickiewicza 2, 60-834 Poznań
tel.: (0 61) 848 10 22, 603 895 261, faks: (0 61) 848 10 22
e-mail: kajetanpoprawski@op.pl
Diabetologia Praktyczna 2007, tom 8, 2, 41-49
Copyright © 2007 Via Medica
Nadesłano: 17.01.2007 Przyjęto do druku: 02.02.2007

the onset of chest pain is < 3 hours, thrombolysis is suggested. In the event of ineffective thrombolysis, a rescue PCI is proposed. After effective thrombolysis, a delayed PCI should be performed during the first week, if there is the culprit vessel stenosis and rest or inducible ischemia. In patients with STE-ACS and higher risk (with DM, among others), secondary PCI (after thrombolysis) is recommended — rescue, early or facilitated PCI. In non-ST-elevation ACS (NSTEMI-ACS) patients at higher risk, including ones with DM, invasive strategy is advised: early or immediate PCI together with GPI IIb/IIIa; however, in patients with low risk, conservative strategy is proposed at first, and later the result of stress testing decides about qualification to PCI or non-invasive therapy. In ACS and DM, β -blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, aldosterone antagonist, statins and/or fibrates should be applied as well. In most cases, cooperation of cardiologist and diabetes specialist is mandatory.

Key words: acute coronary syndrome, diabetes mellitus, intensive insulinotherapy, coronary reperfusion, antiplatelets agents, β -blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, statins, fibrates

Wstęp

Chorzy z ostrym zespołem wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*) oraz cukrzycą (DM, *diabetes mellitus*) stanowią poważny problem kliniczny. Trudności rozpoznawcze, gorszy przebieg choroby, większa częstość poważnych powikłań oraz śmiertelność powodują, że powinni oni być dokładniej moni-

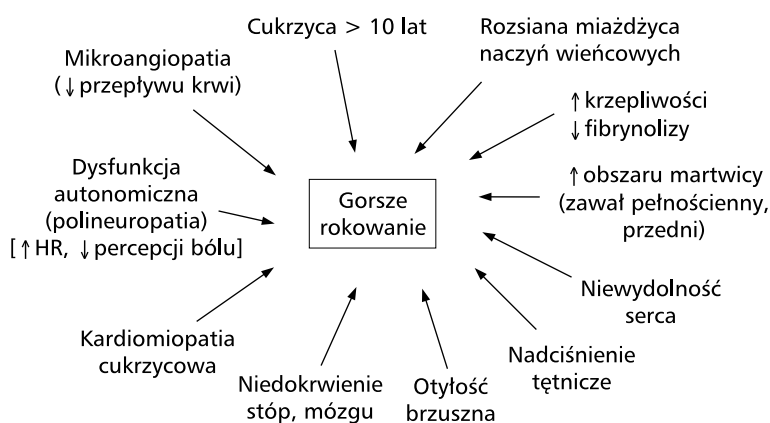
torowani i leczeni przez doświadczonych kardiologów oraz diabetologów, w tym również interwencyjnych.

Ostre zespoły wieńcowe występują częściej u chorych na DM, zwłaszcza u kobiet. Współistnienie tych schorzeń sprzyja nawrotom zawału serca oraz niestabilnej dławicy piersiowej. Częściej dochodzi do poszerzenia strefy martwicy, rozwoju różnych form niewydolności serca (w tym wstrząsu kardiogennego) oraz zaburzeń rytmu i przewodzenia. U pacjentów tych stwierdza się większą skłonność do rozwoju kwasicy, ostrego niedokrwienia, zgorze-li stopy, niewydolności nerek oraz udaru mózgu.

Czynniki pogarszające rokowanie u chorych z ACS i DM przedstawiono na rycinach 1 i 2.

Istotną przyczyną gorszego przebiegu ACS z towarzyszącą DM są między innymi wzajemnie pogłębiające się niekorzystne zaburzenia metaboliczne występujące w tych zespołach. Wzmoczone w ostrym zawałe serca (AMI, *acute myocardial infarction*) pobudzenie adrenergiczne prowadzi do nasilenia lipolizy, podwyższenia stężenia wolnych kwasów tłuszczowych (FFA, *free fatty acids*), ich zwiększonej oksydacji, uszkodzenia miokardium i zmniejszenia jego kurczliwości. Cukrzyca, upośledzając wychwyt i utylizację glukozy do produkcji związków wysokoenergetycznych (ATP), przyczynia się również do podwyższenia stężenia FFA, zwiększając ich wykorzystanie w procesach energetycznych. Upośledzenie glikolizy oraz oksydacji glukozy, nasilone przez wzrost FFA, sprzyja kwasicy mleczanowej. Zmiana dotycząca metabolizmu — z dominacji glukozy na FFA, jako głównego źródła energii dla mięśnia sercowego — stwarza konieczność dostarczenia większej ilości tlenu, co jest poważnym problemem w przypadku zmian miażdżycowych zawężających lub zamykających światło tętnic wieńcowych u chorych z ACS i DM. Istotne konse-

Ostry zespół wieńcowy u chorych na cukrzycę



Rycina 1. Czynniki pogarszające rokowanie u chorych z ostrym zespołem wieńcowym oraz z towarzyszącą cukrzycą (część I)



Rycina 2. Czynniki pogarszające rokowanie u chorych z ostrym zespołem wieńcowym oraz towarzyszącą cukrzycą (część II). EF (ejection fraction) — frakcja wyrzutowa

kwencje wynikają oczywiście ze zmniejszonej wrażliwości na insulinę oraz upośledzenia jej wydzielania.

Wspomniane trudności rozpoznawcze, gorszy przebieg choroby, większa liczba powikłań oraz wyższa śmiertelność sprawiają, że chorzy z ACS i DM wymagają intensywniejszej terapii niż osoby bez cukrzycy.

Zasady postępowania (tab. 1)

Postępowanie u chorych z ACS i towarzyszącą DM powinno obejmować: insulinoterapię, wyrównanie zaburzeń metabolicznych [glikemii, gospodarki wodno-elektrolitowej (K, Mg) i kwasowo-zasadowej] oraz jak najwcześniejszą reperfuzję tętnic wieńcowych za pomocą przeszłokórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous transluminal intervention*) z założeniem stentu. Leczenie powinno obejmować także podawanie preparatów przeciwplatek oraz przeciwzakrzepowych oraz innych leków stosowanych standardowo u chorych w ACS oraz DM (tab. 2).

Insulinoterapia — dlaczego konieczna?

Jak wykazały ogłoszone w 1995 roku wyniki dużego badania *Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction* (DIGAMI 1),

Tabela 1. Postępowanie w ostrym zespole wieńcowym u chorych na cukrzycę

Terapia bardziej intensywna
Współpraca kardiologa i diabetologa
Insulinoterapia
Kompensacja metaboliczna
Jak najwcześniejsza reperfuzja wieńcowa
Leki przeciwplatekowe i przeciwzakrzepowe
Inne leki (patrz tab. 2)

Tabela 2. Leki stosowane w ostrym zespole wieńcowym u chorych na cukrzycę (inne niż przeciwplatekowe i przeciwzakrzepowe)

β -bloker
Inhibitory konwertazy angiotensyny
Bloker receptora angiotensyny (sartany, ARB)
Antagoniści aldosteronu
Statyny
Fibraty
Azotany, morfina, tlen
Leki kardioprotekcyjne (trimetazydyna)

zastosowanie u chorych z AMI i DM dożylną infuzję insuliny z glukozą przez co najmniej pierwsze 24 godziny od początku ataku wieńcowego oraz wielokrotnych podskórnych wstrzyknięć insuliny przez następne 3 miesiące lub dłużej (średnio przez ponad 3 lata) spowodowało istotne zmniejszenie (o 11%) śmiertelności długoterminowej [1, 2]. Wyniki tego badania stały się podstawą rutynowego stosowania intensywnej insulinoterapii u osób z ACS (AMI) i współistniejącą cukrzycą.

Zmniejszenie długoterminowej śmiertelności w badaniu DIGAMI 1 okazało się mniejsze niż oczekiwano. Wyniki tego badania nie pozwoliły też odpowiedzieć na pytanie, czy korzystny efekt wiązał się z „ostrą” infuzją insuliny-glukozy czy/ oraz z przewlekłą intensywną terapią insulinową. Przeprowadzono też kolejne badanie — DIGAMI 2 — obejmujące chorych z AMI i DM, których obserwowano średnio przez ponad 2 lata w trzech grupach [3]. W grupie 1 stosowano dożylną infuzję insuliny-glukozy do momentu osiągnięcia stabilizacji normoglikemii, lecz

nie krócej niż 24 godziny, a później — wielokrotne iniekcje podskórne insuliny. W grupie 2 podawano dożylną infuzję insuliny-glukozy jw., a następnie prowadzono leczenie według zaleceń indywidualnych. W grupie 3 nie stosowano żadnego ustalonego schematu terapeutycznego, lecz jedynie leczenie indywidualne od początku wystąpienia ACS. W badaniu tym nie potwierdzono wyników badania DIGAMI 1. Nie stwierdzono różnic między grupami dotyczących śmiertelności, ponownych zawałów serca oraz liczby udarów mózgu. Autorzy wywnioskowali więc, że długotrwała intensywne terapia insuliną nie poprawia rokowania u chorych po zawałe serca z cukrzycą typu 2 w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym (przy podobnej kontroli glikemii) oraz że u tych osób stężenie glukozy jest silnym, niezależnym wskaźnikiem długoterminowej śmiertelności. Dlatego też normalizacja i stałe utrzymywanie prawidłowej lub zbliżonej do prawidłowej glikemii są u tych pacjentów niezwykle ważne. Jednak pogłębiona analiza wyników badania DIGAMI 2 wykazała, że nie przebadano założonej liczby chorych (1253 zamiast 3000) i nie osiągnięto docelowego stężenia glukozy na czczo w grupie 1 [4]. Zanotowano również niższą od przewidywanej całkowitą śmiertelność chorych (odpowiednio: 23%, 23% i 19% w grupie 1, 2 i 3, podczas gdy w badaniu DIGAMI 1 wynosiła ona 33% w grupie leczonej intensywnie oraz 44% w grupie kontrolnej). Mogło się to przyczynić do „zatarcia” różnic dotyczących częstości powikłań w podgrupach w badaniu DIGAMI 2. Należy też pamiętać, że w okresie między badaniem DIGAMI 1 i 2 zwiększyły się dostępność i częstość stosowania oraz poprawiła się technika zabiegów rewaskularyzacji wieńcowej. Istotnie wzrosła liczba zakładanych stentów oraz przeprowadzanych zabiegów pomostowania tętnic wieńcowych. Zwiększyła się także częstość stosowania statyn, inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz kwasu acetylosalicylowego. Powyższe wyniki mogły wpływać na poprawę rezultatów leczenia oraz rokowanie we wszystkich badanych grupach. Niższy odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) w badaniu DIGAMI 2 niż DIGAMI 1 (7,3% vs. 8%) również wskazuje na poprawę opieki diabetologicznej — lepszą kontrolę metaboliczną w badaniu DIGAMI 2. Na ocenę DIGAMI 2 mogły też wpłynąć niekonsekwencje w stosowaniu, według założeń, insuliny w poszczególnych grupach chorych. Insulinę podano u 84% pacjentów w grupie 1, u 45% — w grupie 2 oraz u 39% — w grupie 3. Jedynie 42% osób z grupy 1 otrzymywało co najmniej 3 podskórne iniekcje insuliny w porównaniu z 15% i 13% w grupach 2 i 3. Ponadto insulinę podawano u 41% chorych leczonych tradycyj-

nie w czasie hospitalizacji, włączając aż 14% pacjentów, u których zastosowano dożylną infuzję insuliny.

Wobec wyników badania DIGAMI 1, powyższych zastrzeżeń dotyczących badania DIGAMI 2, znanych pozytywnych działań insuliny (przyspieszenie regeneracji i gojenia miokardium, obniżanie stężenia FFA i ich wychwyty przez komórki mięśnia sercowego, szybsza kontrola metaboliczna w sytuacjach nagłych), niekorzystnego wpływu hiperglikemii (zaburzenia funkcji śródbłonna, wzrost aktywności zapalnej i prozakrzepowej) oraz zaburzeń metabolizmu związanych z pobudzeniem adrenergicznym w AMI (zwiększenie oporności na insulinę i lipolizy, podwyższenie stężenia FFA, które może wywołać efekty proarytmiczne i zwiększać obszar zawału, zmniejszenie wykorzystania glukozy i endogennego uwalniania insuliny) uważa się, że dożylną infuzję insuliny u chorych z ACS i DM powinno się zastosować natychmiast po przyjęciu do szpitala i kontynuować co najmniej przez 24 godziny, do osiągnięcia stabilizacji normoglikemii. Infuzję insuliny zaleca się również ze względu na fakt, że umożliwia ona szybką i precyzyjną kontrolę glikemii, co jest jednym z kluczowych elementów terapii ACS ze współistniejącą cukrzycą.

W wytycznych amerykańskich towarzystw kardiologicznych (ACC/AHA) z 2004 roku [5] dożylną infuzję insuliny zaleca się w ostrej fazie (pierwsze 24–48 h) powikłanego lub niepowikłanego zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*) w celu normalizacji glikemii. Według powyższych zaleceń po zakończeniu ostrej fazy STEMI w długotrwałym leczeniu można stosować insulinę, analog insuliny lub leki doustne. Należy wybrać taką terapię, która pozwala na najlepszą kontrolę glikemii i jest dobrze tolerowana. Insulina jest nieodzowna, jeżeli doustne preparaty hipoglikemizujące są nieskuteczne lub nie w pełni skuteczne.

Według zaleceń klinicznych dotyczących postępowania u chorych na cukrzycę, zgodnych ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, które ukazały się w 2004 roku [6] oraz zostały uaktualnione w 2006 roku [7], u pacjentów z ACS i DM należy w pierwszych 24 godzinach od wystąpienia ostrego incydentu wieńcowego stosować dożylny wlew insuliny krótkodziałającej, glukozy oraz KCl, a następnie (od 2. doby przez 3 miesiące) insulinę w wielokrotnych wstrzyknięciach podskórnych.

Leczenie hipoglikemizujące — 1. doba

W 1. dobie ASC chorzy na cukrzycę powinni odstawić doustne leki przeciwcukrzycowe, a przy przyjęciu do szpitala, przed PCI lub trombolizą — oznaczyć stężenie glukozy. Jeżeli wartość glike-

mii przekracza 7,8 mmol/l (140 mg/dl) u pacjentów z rozpoznaną wcześniej cukrzycą lub 10 mmol/l (180 mg/dl) u osób bez wcześniej rozpoznanej cukrzycy, należy niezwłocznie zastosować dożylny wlew glukozy, insuliny i potasu (mieszaną KIG) w postaci 500 ml 5-procentowego roztworu glukozy zawierającego 8 j. insuliny krótkodziałającej oraz 10 mmol KCl. Wlew ten należy podawać z szybkością 60–80 ml/h. Szczegóły dotyczące zmiany dawki insuliny na większą lub mniejszą oraz wstrzymania wlewu insuliny podano w zaleceniach [7]. Należy dążyć do uzyskania stężenia glukozy we krwi zawierającego się w granicach 5,6–8,9 mmol/l (100–160 mg/dl).

Jeśli wyjściowe wartości glikemii są wyższe niż 11,1 mmol/l (200 mg/dl), korzystniejsze jest oddzielne stosowanie dożylnego wlewu insuliny krótkodziałającej oraz równoczesnej infuzji 10-procentowego roztworu glukozy z dodatkiem KCl. W celu zrównoważenia 1 g glukozy zazwyczaj podaje się 0,2–0,3 j. insuliny. Infuzji 10-procentowego roztworu glukozy z prędkością wlewu 25–50 ml/h powinno towarzyszyć dożylnie podawanie insuliny w ilości 0,5–2,0 j./h. Wzrost wartości glikemii o 1,7–2,8 mmol/l (30–50 mg/dl) wymaga zwiększenia prędkości wlewu insuliny o 1–2 j./h. Jeśli wartości glikemii są wyższe niż 16,7 mmol/l (300 mg/dl), należy wstrzymać dożylny wlew glukozy i ponownie go rozpocząć po obniżeniu glikemii do 11,1–13,9 mmol/l (200–250 mg/dl), z równoczesnym zwiększeniem prędkości dożylnego wlewu insuliny. Schematy zmian dawki insuliny w przypadku stwierdzenia w trakcie infuzji zbyt niskich lub zbyt wysokich stężeń glukozy we krwi przedstawiono w zaleceniach [7].

W przypadku hipo- lub hiperkaliemii należy rozważyć podanie odpowiednio większej lub mniejszej dawki KCl.

Jeśli wystąpi kwasica, trzeba postępować zgodnie z zaleceniami [7] i jednocześnie wolniej przetaczać płyny (50 ml/h).

Przy podawaniu mieszanki KIG powinno się kontrolować stężenie glukozy we krwi co 1–2 godziny, przy oddzielnym stosowaniu insuliny oraz roztworu glukozy z potasem kontrolę glikemii należy przeprowadzać co godzinę.

Leczenie hipoglikemizujące — od 2. doby do końca 3. miesiąca

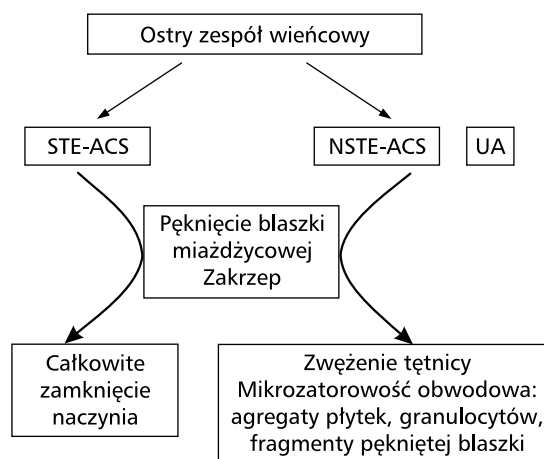
Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [7] u chorych z ACS i DM od 2. doby do końca 3. miesiąca należy stosować insulinoterapię w modelu wielokrotnych wstrzyknięć podskórnych. Dobowa dawka insuliny powinna wynosić 0,3–0,5 j./kg mc. Chorym z nowo wykrytą cukrzycą

lub dotychczas skutecznie leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi trzeba podać insulinę w dawce poniżej 0,5 j./d. Insulinę krótkodziałającą, stanowiącą 50–60% dawki dobowej, podaje się 15–30 minut przed śniadaniem, obiadem i kolacją według schematu 50%–20%–30% dobowej dawki tej insuliny. Insulinę o przedłużonym działaniu, stanowiącą 40–50% dawki dobowej, stosuje się w dwóch iniekcjach: o godzinie 7.00–8.00 (40%) oraz 22.00–23.00 (60%). Zalecane stężenia glukozy we krwi wynoszą: na czczo — 5,6–6,6 mmol/l (100–120 mg/dl), 2 godziny po posiłku — 7,5–9,0 mmol/l (135–160 mg/dl).

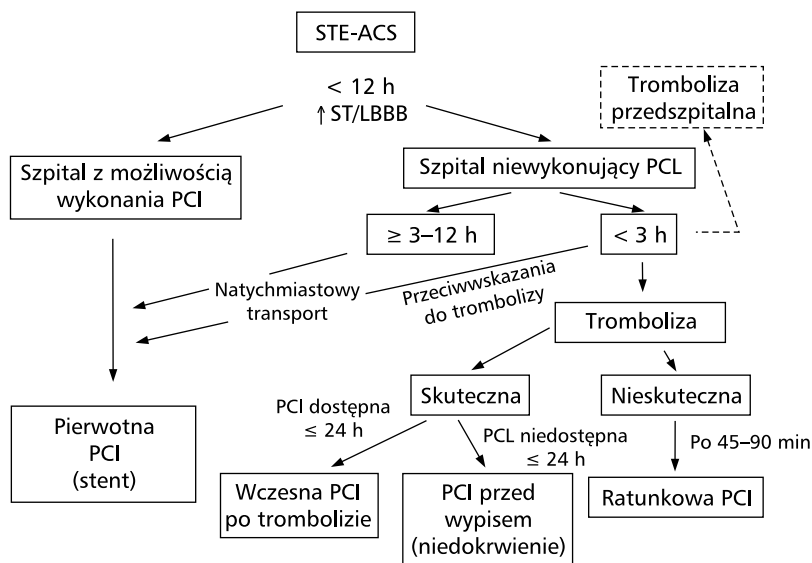
Nie rozstrzygnięto jednoznacznie problemu czasu powrotu do leczenia metforminą lub rozpoczęcia jej podawania u osób otyłych z ACS i DM. Jeżeli nie ma przeciwwskazań do jej stosowania, czas ten powinien wynosić około 5 dni po skutecznej reperfuzji, a u pozostałych chorych — 10–14 dni od wystąpienia ACS (AMI), czyli pod koniec hospitalizacji (po usprawnieniu chorego).

Wczesna reperfuzja wieńcowa

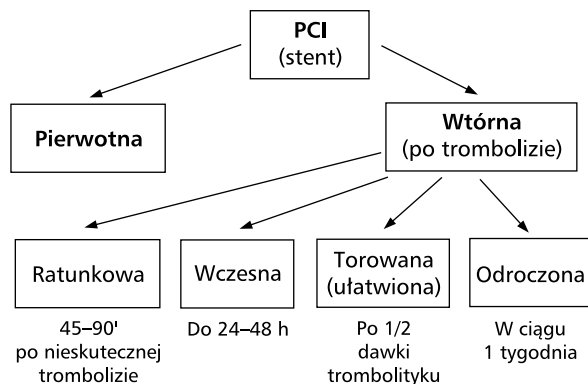
W ostrym zespole wieńcowym dochodzi do pęknięcia blaszki miażdżycowej oraz powstania zakrzepu w tętnicy wieńcowej odpowiedzialnej za zawał (IRA, *infarct-related artery*), przy czym w ostrym zespole wieńcowym z uniesieniem odcinka ST (STE-ACS, *ST-elevation-acute coronary syndrome*) naczynie zamyka się całkowicie, natomiast w ostrym zespole wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS, *non-ST-elevation-acute coronary syndrome*) powstaje zwężenie tętnicy (ryc. 3). Postępowanie w tych dwóch rodzajach zawału serca jest odmienne (ryc. 4–7). Nie różni się zasadniczo u chorych z towarzy-



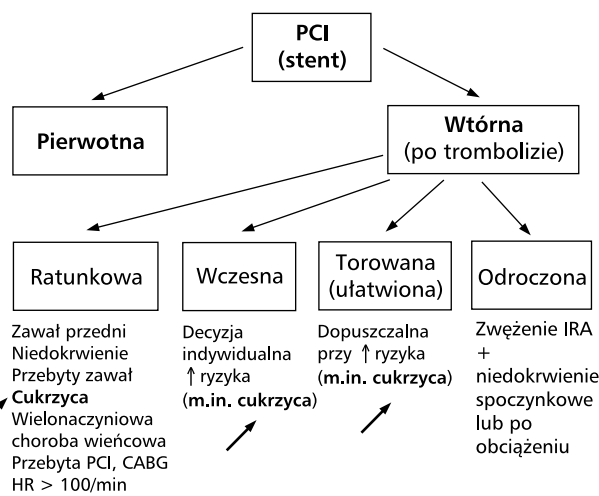
Rycina 3. Patomechanizm ostrego zespołu wieńcowego — z uniesieniem odcinka ST (STE-ACS) vs. bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS). UA (*unstable angina*) — niestabilna dławica piersiowa



Rycina 4. Strategia postępowania reperfuzyjnego w ostrym zespole wieńcowym z uniesieniem odcinka ST (STE-ACS). LBBB (*left bundle branch*) — blok lewej odnogi pęczka Hisa; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszczona interwencja wieńcowa



Rycina 5. Pierwotna i wtórna przeszczona interwencja wieńcowa (PCI, *percutaneous coronary intervention*) w ostrym zespole wieńcowym z uniesieniem odcinka ST (STE-ACS)



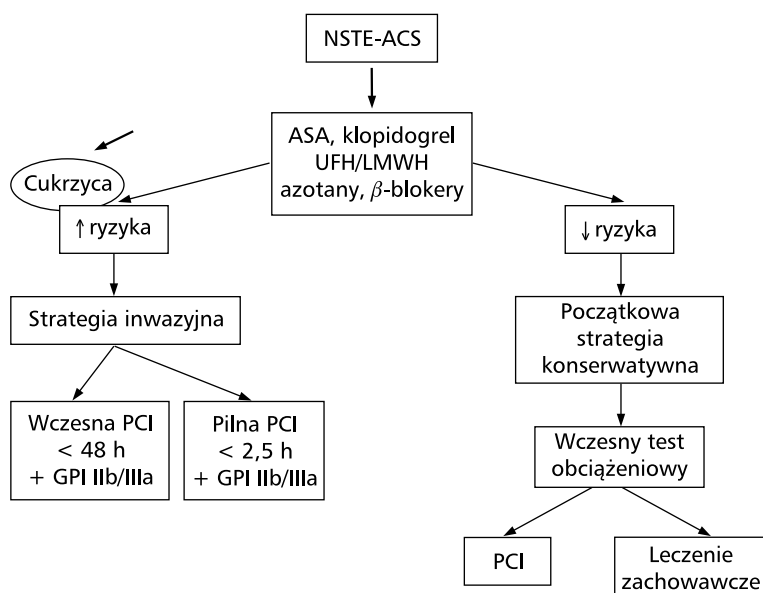
Rycina 6. Pierwotna i wtórna przeszczona interwencja wieńcowa (PCI) w ostrym zespole wieńcowym z uniesieniem odcinka ST (STE-ACS). Wskazania do wtórnych PCI. CABG (*coronary artery bypass grafting*) — pomostowanie tętnic wieńcowych

szącą cukrzycą lub bez tego schorzenia, z zastrzeżeniem, że występowanie cukrzycy przesuwają chorych do grupy zwiększonego ryzyka i powoduje konieczność zastosowania bardziej inwazyjnej terapii (ryc. 6–7).

W ostrym zespole wieńcowym z uniesieniem odcinka ST lub blokiem lewej odnogi pęczka Hisa trwającym krócej niż 12 godzin zaleca się wykonanie PCI z założeniem stentu, zwłaszcza jeśli w szpitalu, w którym obecnie przebywa pacjent, istnieje taka możliwość (ryc. 4) [8, 9]. Jeżeli w szpitalu, do którego przyjęto chorego, nie wykonuje się zabiegów PCI, postępowanie zależy od czasu od początku wystąpienia ataku. Gdy czas ten jest krótszy niż 3 godziny, zaleca się leczenie trombolityczne, a kiedy wynosi on 3–12 godzin, chorego należy natychmiast prze-

transportować do najbliższego oddziału kardiologii inwazyjnej w celu przeprowadzenia zabiegu. W przypadku nieskutecznej trombolizy zaleca się ratunkową PCI, natomiast po skutecznej trombolizie powinno się w ciągu tygodnia przeprowadzić odroczoną PCI — jeżeli stwierdza się zwężenie IRA oraz zmiany niedokrwienne spoczynkowe lub po obciążeniu (ryc. 4–6).

U chorych ze STE-ACS ze zwiększonym ryzykiem, w tym cukrzycą, istnieją wskazania do wtórnej PCI (po trombolizie), czyli PCI ratunkowej, wczesnej lub torowanej (ułatwionej) (ryc. 5, 6).



Rycina 7. Strategia postępowania w ostrym zespole wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (NSTE-ACS). ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy; UFH — heparyna niefrakcjonowana; LMWH (*low molecular weight heparin*) — heparyna drobnocząsteczkowa; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przezskórna interwencja wieńcowa; GPIIb/IIIa — inhibitory glikoproteiny IIb/IIIa

U pacjentów ze STE-ACS powikłanym wstrząsem kardiogenym w wieku poniżej 75 lat, u których od początku zawału nie minęło 36 godzin, czas od rozwinięcia się wstrząsu jest krótszy niż 18 godzin, a przepływ w IRA jest niezadowalający (brak TIMI 3), istnieją wskazania do przeprowadzenia PCI [9]. Jeżeli po wykonaniu zabiegu chory nadal jest w stanie wstrząsu, mimo dobrego przepływu w IRA (TIMI 3), powinno się wykonać PCI tętnic niezawałowych. U pacjentów z utrzymującym się wstrząsem, przepływem TIMI 3 w IRA po PCI oraz zmianami wielonaczyniowymi niekwalifikującymi się do PCI i/lub zmianami w pniu lewej tętnicy wieńcowej należy rozważyć wykonanie zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych.

U pacjentów z NSTE-ACS postępowanie zależy od istniejącego ryzyka (ryc. 7). U chorych ze zwiększonym ryzykiem (nawroty bólu spoczynkowego, obniżenie odcinka ST, zwiększenie stężenia troponiny I, T lub CK-MB_{masar}, niestabilność hemodynamiczna, utrwalony częstoskurcz komorowy, migotanie komór, cukrzyca) zalecana się zastosowanie metod inwazyjnych, czyli wczesnej lub pilnej PCI z podaniem inhibitorów płytkowego receptora IIb/IIIa (GPIIb/IIIa). U pacjentów z małym ryzykiem, u których nie występują powyższe czynniki, początkowo wdraża się strategię konserwatywną, a dopiero wynik wczesnego testu obciążeniowego decyduje o kwalifikacji do PCI lub leczenia zachowawczego.

Leczenie przeciwplatekcyjne i antytrombinowe w okresie okołozabiegowym

W okresie okołozabiegowym pacjentom podawanym PCI należy podać wstępnie 150–300 mg kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*), 600 mg kłopidogrelu oraz standardowo heparynę niefrakcjonowaną (100 j./kg mc. bezpośrednio przed zabiegiem, później co 1 h 2500–5000 j. pod kontrolą aktywowanego czasu krzepnięcia wynoszącego 250–300 s). Podanie przed zabiegiem heparyny drobnocząsteczkowej, enoksaparyny, jest dopuszczalne, ale nie zaleca się takiego postępowania jako terapii standardowej [9]. W wybranych przypadkach — w PCI wykonywanej w trybie natychmiastowym, we wczesnej PCI oraz u chorych na cukrzycę — zaleca się również stosowanie GPIIb/IIIa (abciximab, tirofiban, eptifibatyd). W okresie późniejszym po zabiegu PCI podaje się 75 mg/d. ASA oraz 75 mg/d. kłopidogrelu lub 2 × 250 mg/d. tiklopidyny. Ze względu na zwiększoną częstość powikłań krwotocznych stwierdzaną u pacjentów, którzy przebyli intensywną terapię przeciwplatekową i przeciwzakrzepową, poszukuje się nowych leków, powodujących mniej krwawień (np. bezpośredni inhibitor trombiny — bivalirudyna, inhibitor czynnika Xa — fondaparinux).

Inne preparaty stosowane w ostrym zespole wieńcowym z towarzyszącą cukrzycą

W tabeli 2 zestawiono inne leki, które (zgodnie ze standardami) należy stosować obowiązkowo u wszystkich chorych z ACS i DM (leki 1–5) oraz preparaty zalecane w wybranych przypadkach (leki 6–8) [5, 10, 11].

Leki β -adrenolityczne oraz inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*) należą do preparatów standardowych, o najbardziej uznanym (na podstawie medycyny opartej na faktach) korzystnym wpływie na śmiertelność, chorobowość, przebudowę i funkcję serca. W razie nietolerancji lub przeciwwskazań do podania beta-blokerów można zastosować antagonistów wapnia zwalniających rytm komór, takich jak diltiazem lub werapamil. W przypadku objawów niepożądanych (uporczywy kaszel) lub przeciwwskazań do stosowania inhibitorów ACE zaleca się włączenie blokerów receptora angiotensyny [sartany, ARB (*angiotensin receptor blockers*)]. Sartany oraz inhibitory ACE są szczególnie korzystne w cukrzycy. Również antagoniści aldosteronu (spironolakton, eplerenon) należą do preparatów korzystnie wpływających na śmiertelność po zawał serca, dlatego zalicza się je do obowiązkowego armamentarium w tym zespole.

Ostatnio przyjmuje się, że u chorym z ACS, niezależnie od stężenia cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu frakcji LDL, powinno się podawać statyny. Ponieważ ACS, zwłaszcza współistniejące z DM, stanowi czynnik bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, znacznie zaostrzono kryterium docelowej wartości stężenia cholesterolu frakcji LDL, jakie należy uzyskać, lecząc chorych z tym zespołem (< 70 mg/dl). Aby osiągnąć taki cel terapeutyczny, często trzeba podawać pacjentom silnie działające statyny w bardzo dużych dawkach, np. atorwastatynę 80 mg/d. (badanie PROVE IT-TIMI 22 [12, 13]). Podając taką dawkę powyższego leku, osiągnięto poprawę złożonego punktu końcowego (zgon/zawał serca/zatrzymanie krążenia/nawrót niedokrwienia) w porównaniu z prawastatyną [12, 13] oraz placebo (badanie MIRACL [14]). Stosowanie bardzo dużych dawek statyn wymaga jednak zachowania ostrożności, ponieważ istnieje możliwość wystąpienia objawów niepożądanych, takich jak uszkodzenie wątroby, miopatia, ciężkie zapalenie mięśni z rhabdomiolizą. W przypadku pojawienia się łagodnych objawów niepożądanych należy zastosować pośrednią dawkę atorwastatyny (40 mg/d.).

Jeśli stężenie cholesterolu frakcji HDL spadnie poniżej 45 mg/dl, a stężenie triglicerydów wzrośnie

ponad 200 mg/dl, istnieje wskazanie do podawania fibratów. Można także łączyć statyny i fibraty, jeżeli współwystępują zaburzenia lipidowe (zwiększone stężenie cholesterolu frakcji LDL oraz zmniejszone stężenie cholesterolu frakcji HDL), pamiętając o redukcji dawek i doborze odpowiednich preparatów (unikając gemfibrozylu) oraz częstej kontroli aminotransferazy alaninowej (AlAT) i kinazy kreatynowej. W badaniu *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) [15] wykazano, że fenofibrat jest pierwszym lekiem hipolipemicznym, który u chorych na cukrzycę typu 2 zmniejszył ryzyko wystąpienia powikłań mikronaczyniowych (mikroalbuminurii, retinopatii wymagającej laseroterapii, niewydolności nerek wymagającej dializoterapii) oraz, w mniejszym stopniu, powikłań makronaczyniowych (zawału serca niezakończonego zgonem, wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, zabiegów rewaskularyzacji). Dlatego niektórzy autorzy przyjmują, że każdy chory na cukrzycę, w tym z towarzyszącą chorobą wieńcową oraz przebyłym ACS, niezależnie od stężenia lipidów, powinien przyjmować ten preparat w ramach prewencji powikłań mikronaczyniowych.

W przypadku utrzymującego się lub nawracającego bólu i niedokrwienia stosuje się azotany we wlewie dożylnym, podjęzykowo lub doustnie, a także morfinę i tlen.

Niekiedy, u chorych z rozsianymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych, brakiem możliwości technicznych do przeprowadzenia rewaskularyzacji wieńcowej, opornością na standardową terapię, można podjąć próbę zastosowania innych metod, między innymi kardioprotekcji za pomocą trimetazydyny. Preparat ten może korzystnie wpływać na metabolizm mięśnia sercowego, zmniejszając oksydację FFA, kwasicę wewnątrzkomórkową, kumulację wapnia, wolnych rodników tlenowych i granulocytów oraz zwiększając oksydację glukozy. Należy pamiętać, że również metformina może korzystnie zmienić metabolizm FFA i glukozy, lecz u otyłych chorych na cukrzycę włącza się ją dopiero po upływie ostrego okresu ACS, przy braku przeciwwskazań (kwasica).

Podsumowanie

Chorzy z ostrym zespołem wieńcowym oraz towarzyszącą cukrzycą stanowią wyzwanie dla zespołu leczącego. Wymagają oni bardziej intensywnej insulinoterapii (infuzja dożylna w 1. dobie, wielokrotne wstrzyknięcia podskórne od 2. doby do końca 3. miesiąca), wyrównania zaburzeń metabolicznych, jak najwcześniejszego zastosowania reperfuzji wieńcowej, podawania leków przeciwplatek-

wych, przeciwzakrzepowych i innych (beta-blokery, inhibitory ACE, blokery receptora angiotensyny, antagoniści aldosteronu, statyny, fibraty), zgodnie z przyjętymi standardami. W większości przypadków konieczna jest współpraca kardiologa i diabetologa.

PIŚMIENNICTWO

1. Malmberg K., Ryden L, Efendic S. i wsp.: Randomized trial of insulin-glucose infusion treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26: 57–65.
2. Malmberg K., Ryden L, Hamsten A., Herlitz J., Waldenström A., Wedel H.: Mortality prediction in diabetic patients with myocardial infarction: experiences from the DIGAMI study. *Cardiovasc. Res.* 1997; 34: 248–253.
3. Malmberg K., Ryden L, Wedel H. i wsp.: Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 650–661.
4. Szyborska-Kajane A., Strojek K.: Hypoglycaemic treatment in type 2 diabetic patients after myocardial infarction. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2006; 74S: S30–S32.
5. Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W. i wsp.: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction — executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110: 588–636.
6. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2005. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 2004; 5 (supl. D): D1–D36.
7. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2006. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 2006; 7 (supl. A): A1–A44.
8. Silber S., Albertsson P., Avilés F.F. i wsp.: Guidelines for percutaneous coronary interventions: the Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 804–847.
9. Witkowski A., Poloński L.: Przewodna angioplastyka wieńcowa w leczeniu choroby niedokrwiennej serca. W: Gil R.J., Witkowski A., Poloński L. (red.). Zalecenia postępowania w kardiologii inwazyjnej. *Kardiol. Pol.* 2005; 63 (supl. 3): S509–S542.
10. Van de Werf F., Ardissino D., Betriu A. i wsp.: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 28–66.
11. Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A.A. i wsp.: Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force Report of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2002; 23: 1809–1840.
12. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. i wsp.: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1495–1504.
13. Ahmed S., Cannon C.P., Murphy S.A. i wsp.: Acute coronary syndromes and diabetes: is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE IT-TIMI 22 trial. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2323–2329.
14. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. i wsp.: Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711–1718.
15. Keech A., Simes R.J., Barter P. i wsp.: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–1861.