

Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu akutních koronárních syndromů bez elevací ST úseků na EKG

J. Bělohávek, M. Aschermann

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

Souhrn: Akutní koronární syndromy bez elevací ST úseků na EKG jsou v rámci akutních forem ischemické choroby srdeční významnou příčinou morbidit a mortality v moderní společnosti. Je proto účelné vytvoření doporučených postupů pro diagnostiku a léčbu těchto stavů. Nemocní s akutními koronárními syndromy bez elevací ST úseků na EKG jsou ohroženi závažnými komplikacemi, jako je rozvoj infarktu myokardu s elevacemi ST úseků, maligními arytmiemi a úmrtím. Diagnosticko-terapeutický postup musí být proto veden soudobými doporučeními při respektování individuálních odlišností daných věkem, pohlavím, přítomností dalších onemocnění a klinickým stavem jak při přijetí, tak v průběhu léčby. Dominujícím symptomem bývá většinou bolest na hrudníku různého charakteru (hodnotíme okolnosti vzniku, lokalizaci, šíření, trvání, reakci na nitroglycerin). Po získání anamnestických údajů, provedení fyzikálního vyšetření a zhodnocení EKG křivky je možné zařazení nemocného do skupiny akutního koronárního syndromu s elevacemi ST úseků, akutního koronárního syndromu bez elevací ST úseků nebo do skupiny, v které je AKS málo pravděpodobný. K definitivnímu potvrzení či vyloučení těchto diagnóz dochází většinou až po stanovení markerů myokardiálního poškození a provedení dalších zobrazovacích metod. Pokud je stanovena **diagnóza infarktu myokardu bez elevací ST úseků (NSTEMI)**, je nemocný uložen na monitorované lůžko a ihned zahajujeme následující léčbu: kyslík 4–8 l/min nosními brýlemi nebo maskou k dosažení saturace nad 90 %, sublingválně nebo intravenózně nitrát (pokud není systolický TK pod 90 mm Hg), dále podáváme kyselinu acetylsalicylovou 500 mg i.v., klopidogrel 300/600 mg jako nasycovací dávku p.o., antikoagulační léčbu (standardní heparin 60–70 j/kg i.v. bolus, následovaný infuzí 12–15 j/kg/hod, maximálně 1 000 j/hod, enoxaparin 1 mg/kg s.c. 2krát denně, ev. fondaparinux 2,5 mg/den s.c.), analgosedaci podle potřeby, beta-blokátor při tachykardii nebo hypertenzi. Z vyšetření provádíme: troponiny při přijetí a za 6–12 hod, echokardiografii a na základě provedených vyšetření hodnotíme časně i pozdní riziko krvácení, diferencially diagnosticky zvažujeme jiné kardiální i nekardiální příčiny stavu. Z klinického nálezu, z reakce na léčbu a z výsledků časných vyšetření indikujeme invazivní vyšetření následované revaskularizací, perkutánní nebo chirurgickou. Urgentní koronarografie je indikována vždy při opakování anginy pectoris, dynamických změnách EKG (např. deprese ST 2 mm a více), při arytmiích a projevech srdečního selhání. Pokud je nemocný po nastavení farmakoterapie stabilizován, neopakuje se bolest, EKG je stacionární, nejsou projevy elektrické a hemodynamické nestability a nedochází k nepřiměřené elevaci troponinů po 6 až 12 hod, je možné iniciálně postupovat konzervativně. Po provedené revaskularizaci zahajujeme sekundárně preventivní opatření a rehabilitaci.

Klíčová slova: akutní koronární syndromy bez elevací ST úseků na EKG – ischemická choroba srdeční – bolest na hrudníku – troponiny – kyselina acetylsalicylová – klopidogrel – heparin – enoxaparin – fondaparinux – echokardiografie – invazivní vyšetření – revaskularizace – sekundární prevence

Preambule

Doporučené postupy vycházejí ze soudobých poznatků lékařské vědy a považují se za postupy lege artis. Jedná se však o doporučení, nikoliv předpisy, proto je nutný individuální přístup u každého nemocného. Ošetřující lékař může použít jiný postup, musí však v dokumentaci řádně zdůvodnit, proč se od doporučeného postupu odchýlil.

Úvod, rozdělení akutních koronárních syndromů a definice infarktu myokardu

Úvod

Klinická manifestace ischemické choroby srdeční zahrnuje němou ischemii, stabilní anginu pectoris, akutní koronární syndromy, srdeční selhání a náhlou smrt. Nemocní s akutními koronárními syndromy (AKS) představují významnou část z těch nemocných, kteří mají jako hlavní symptom bolest

na hrudníku. Správná a rychlá diagnostika je důležitá, protože všechny formy AKS mohou být provázeny závažnými komplikacemi, včetně úmrtí. Určení diagnózy a stanovení stupně individuálního rizika nemocného je základem pro rozhodnutí o způsobu farmakoterapie a využití některé z metod revaskularizace (perkutánní koronární intervence nebo chirurgické řešení formou aortokoronárního bypassu).

Guidelines for the diagnosis and treatment of acute coronary syndromes without ST elevations on ECG

Summary: Acute coronary syndromes (ACS) without ST segment elevations are a significant cause of morbidity and mortality within acute forms of ischaemic heart disease in modern society. Hence the need to develop guidelines for their diagnosis and treatment. Patients with acute coronary syndromes without ST segment elevations on ECG bear a significant risk of serious complications, mainly a myocardial infarction with ST segment elevations, malignant arrhythmias or death. The diagnostics and therapeutic approach has to be therefore guided by current guidelines respecting individual differences based on the age, gender, concomitant diseases and clinical condition both on admission and during the course of treatment. Different types of chest pain are the dominating symptom in most cases (we evaluate the circumstances of its occurrence, location, propagation, duration, and response to nitroglycerin). After taking the patient history, performing a physical examination and evaluating the ECG tracing, the patient can be classified as suffering acute coronary syndrome with ST segment elevations, or acute coronary syndrome without ST segment elevations, or the probability of ACS is low. These diagnoses are finally confirmed or excluded only according to level of myocardial injury markers and additional imaging techniques. In case of non-ST-elevation myocardial infarction diagnosis (NSTEMI), the patient is admitted to a monitored bed and the following therapy is immediately applied: oxygen for 4–8 liters/min by a nasal oxygen cannula or oxygen mask to achieve more than 90% peripheral oxygen saturation, sublingual or intravenous nitrate (unless the systolic BP is below 90 mm Hg), acetylsalicylic acid 500 mg i.v., 300/600 mg p. o. loading dose of clopidogrel, anticoagulation by means of standard heparin 60–70 IU/kg iv bolus followed by 12–15 IU/kg/hour i.v. drip not more than 1,000 IU/hour, enoxaparine 1 mg/kg s.c. twice daily, or fondaparinux 2.5 mg/day s.c., analgosedation as necessary and a beta-blocker in case of tachycardia or hypertension. The following tests are performed: ECG and troponin level on admission and after 6–12 hours, echocardiography and based on test results early and late bleeding risk is evaluated and other cardiac or non-cardiac causes are considered. Invasive examination followed by revascularisation either percutaneously or surgically is indicated based on clinical findings, response to treatment and results of early examinations. Urgent coronary angiography is always indicated in case of refractory angina, dynamic ECG changes (e.g. 2 mm and higher ST depressions), arrhythmias or symptoms of heart failure. Once the patient has been stabilised by pharmacotherapy, the pain has resolved, ECG remains stable, and no symptoms of electrical or haemodynamic instability or inadequate troponin elevation after 6–12 hours have been detected, conservative approach can be initially applied. Revascularisation is followed by secondary preventative measures and rehabilitation.

Key words: acute coronary syndromes without ST elevations on ECG – ischaemic heart disease – chest pain – troponins – acetylsalicylic acid – clopidogrel – heparin – enoxaparin – fondaparinux – echocardiography – invasive examination – revascularisation – secondary prevention

Rozdělení akutních koronárních syndromů

V časně fázi průběhu AKS jsou nemocní rozdělováni do 2 skupin podle elektrokardiografického (EKG) nálezu. V 1. skupině jsou nemocní s typickou bolestí na hrudníku se současným nálezem elevací ST úseků v elektrokardiogramu trvající déle než 20 min. U většiny těchto nemocných dochází k rozvoji akutního infarktu myokardu s elevacemi ST úseků, označovaného zkratkou STEMI (z anglického ST Elevation Myocardial Infarction), příčinou bývá nejčastěji úplná okluze koronární tepny a terapeutickým cílem je neodkladné obnovení krevního průtoku v této tepně reperfušní léčbou. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu těchto nemocných jsou v České republice vypracovány Českou kardiologickou společností a byly publikovány v roce 2002, v letošním roce bude připravena jejich nová verze.

Druhou skupinu tvoří nemocní s akutní bolestí na hrudníku, u kterých se přetrvávající elevace ST úseků v elektrokardiogramu nevyskytují, a pak hovoříme o **akutním koronárním syndromu bez elevací ST úseků na EKG**. Na EKG se nejčastěji vyskytují trvalé nebo přechodné deprese úseků ST, samotné změny vlny T (invertované, oploštěné, případně pseudonormalizace dříve invertované vlny T) nebo jen přechodné elevace ST úseků. U části nemocných může být nález na EKG normální. Nemocné v této skupině rozdělujeme dále podle přítomnosti zvýšení srdečních markerů nekrózy na podskupinu s nestabilní anginou pectoris (markery nekrózy negativní) a na podskupinu nemocných s akutním infarktem myokardu bez elevací ST úseků (markery nekrózy pozitivní). Tento typ infarktu myokardu je označován zkratkou NSTEMI (z anglického non ST Elevation Myocardial Infarction).

Definice infarktu myokardu

Koncem roku 2007 byl Evropskou kardiologickou společností publikován dokument „Univerzální definice infarktu myokardu“ [1], v kterém je přesně definován pojem infarktu myokardu pro použití v klinické praxi (tab. 1) a klinická klasifikace různých typů infarktu myokardu (tab. 2).

Tento doporučený postup je věnován skupině nemocných s akutním koronárním syndromem bez elevací ST úseků na EKG a používá obvyklé třídy doporučení (I–III) a obvyklé stupně průkazů (A, B, C), používané ve všech národních i mezinárodních doporučených postupech (guidelines) [2,3].

Doporučené postupy vycházejí ze současných poznatků vědy a jsou v souladu s doporučeními American College of Cardiology, American Heart Association a European Society of Cardiology [2,3]. Lékaři pečující o uvedené nemocné jsou povinni tyto po-

stupy znát a ve většině případů se jimi řídit. Jedná se však o doporučení, nikoliv o předpis.

Patofyziologie Ateroskleróza

V současné době je ateroskleróza považována za primárně zánětlivé onemocnění, které se vyvíjí po desetiletí a je charakterizováno velmi specifickými buněčnými reakcemi na ukládání lipidů ve stěně cévní [4]. Aterosklerotický proces může probíhat ve formě postupného pomalého zvětšování fokálních i difuzních lézí, které v různém rozsahu zužují lumen tepen. Pak se projeví především ischemií, která vzniká většinou při námaze při vzniku nepochopitelné mezi potřebou a dodávkou kyslíku pro myokard. Druhou formou, kterou se může aterosklerotický proces projevit, je nestabilní (vulnerabilní) léze, riziková forma, která vede ke vzniku AKS. Riziko je zde především v erozích, povrchních ulceracích a rupturách těchto lézí, uvedené procesy jsou pak následovány koronární trombózou. Rozsah trombózy (nástěnná, obturující) pak rozhoduje o tom, kterou z uvedených forem se AKS bude manifestovat. Postupná progresse aterosklerotického procesu může probíhat i formou střídání stabilního průběhu s opakovanými epizodami nestability u jednoho nemocného. Vulnerabilní aterosklerotický plát je proto v současné době považován za základní patologický podklad vzniku akutních koronárních syndromů (AKS). Poznatky posledních let pak doplnily patogenezi AKS o pojem „vulnerabilní krve“ a „vulnerabilního (ischemického) myokardu“. Tak vznikla i definice „vulnerabilního nemocného“, což je nemocný, u kterého s vysokou pravděpodobností dojde k rozvoji AKS v následujících 12 měsících. Nemocný, který již přichází s probíhajícím AKS, má při časně provedené koronarografii obvykle nález tzv. „culprit“ léze – tedy stenózy, která je příčinou AKS. Definice vulnerabilního plátu pak říká, že jde o takový aterosklerotický plát,

Tab. 1. Definice infarktu myokardu, upraveno podle [1].

Kritéria pro akutní infarkt myokardu:

Pojem „infarkt myokardu“ by měl být používán pro stav s prokázanou myokardiální nekrózou související s klinickým průběhem, který odpovídá ischemii myokardu. Pokud je splněna uvedená podmínka, pak diagnóze infarktu myokardu vyhoví splnění následujících kritérií:

- detekce vzestupu a/nebo poklesu biomarkerů nekrózy (upřednostňován troponin) s alespoň jednou hodnotou nad 99. percentil horního limitu normy společně s průkazem ischemie alespoň jedním z následujících: symptomy ischemie, EKG změnami naznačujícími novou ischemii (nové změny úseku ST-T, nová blokáda levého Tawarova raménka, rozvoj patologických Q vln, průkaz nové ztráty viabilního myokardu nebo nové lokalizované poruchy kinetiky zobrazovací metodou).
- náhlá, nečekaná kardiální smrt, včetně srdeční zástavy, často se symptomy naznačujícími možnou ischemii myokardu (nové změny na EKG typu elevací ST, blokády levého Tawarova raménka a/nebo průkazu čerstvého trombu v koronární tepně angiograficky nebo post mortem při pitvě, ale v situaci, kdy smrt nastala předtím než bylo možno odebrat vzorky k vyšetření biomarkerů, nebo nastala v době, kdy ještě nejsou zvýšeny).
- zvýšení hodnot troponinů po provedení perkutánní koronární intervence nad trojnásobek 99. percentilu horního limitu normy.
- zvýšení hodnot troponinů po provedení aortokoronárního bypassu nad pětinašobek 99. percentilu horního limitu normy.
- patologický nález odpovídající akutnímu infarktu myokardu.

Kritéria pro proběhlý infarkt myokardu:

- rozvoj nových patologických Q vln s nebo i bez symptomů.
- průkaz regionální ztráty viabilního myokardu, který je ztenčen a nekontrahuje se při vyloučení neischemických příčin.
- nález patologických změn odpovídajících zhojenému nebo hojícímu se infarktu myokardu.

Tab. 2. Klinická klasifikace typů infarktu myokardu, upraveno podle [1].

Typ 1: Spontánní infarkt myokardu spojený s ischemií myokardu způsobenou primární koronární příhodou jako erozí aterosklerotického plátu a/nebo jeho rupturou, fisurou nebo disekcí.

Typ 2: Infarkt myokardu při ischemii způsobené buď zvýšením potřeby kyslíku nebo snížením dodávky, tj. při koronárním spazmu, embolizaci do koronární tepny, při anémiích, arytmiích, hypertenzi nebo hypotenzi.

Typ 3: Náhlá nečekaná kardiální smrt, včetně srdeční zástavy, často se symptomy odpovídajícími ischemii myokardu, které mohou být doprovázeny změnami na EKG typu elevací ST nebo novou blokádu levého Tawarova raménka, nebo průkazem přítomnosti čerstvého trombu při koronární angiografii nebo post mortem při pitvě, ale v situaci, kdy smrt nastala předtím než bylo možno odebrat vzorky k vyšetření biomarkerů, nebo nastala v době, kdy ještě nejsou zvýšeny.

Typ 4a: Infarkt myokardu v souvislosti s provedením primární koronární intervence.

Typ 4b: Infarkt myokardu v souvislosti s trombózou v koronárním stentu dokumentovanou angiograficky nebo při pitvě.

Typ 5: Infarkt myokardu v souvislosti s provedením aortokoronárního bypassu.

který se v budoucnu stane „culprit“ lézí. Jde tedy o prospektivní terminologii, ve které je pojem vulnerabilního

plátu použit pro aterosklerotický plát s histologickými změnami, které jsou charakteristické pro plát s náchylností

ke vzniku ruptury. Definice vulnerabilního plátu je proto dána morfolo-gickými charakteristikami: plát, který má tendenci ke vzniku ruptury má velké lipidové jádro, pokryté tenkou fibrózní čepičkou a obsahuje velké množství zánětlivých elementů – makrofágů a neutrofilů [5]. Aktivované buňky zánětu produkují proteolytické enzymy – především metaloproteinázy matrix, které oslabují fibrózní povrchovou vrstvu plátu, snadno pak vznikají fisury a ruptury takového plátu. Dalšími histologickými změnami, které se často ve vulnerabilních plátech nacházejí, jsou přítomnost kalcifikací, pozitivní remodelace a krvácení do plátu. Ateromatózní hmota plátu obsahuje velké množství makrofágů a tkáňového faktoru (TF). Ten je vysoce trombogenní a působí velmi intenzivně na spouštění procesu koagula-ce – vytváří komplex s koagulačními faktory VII/VIIa, což vede k aktivaci faktorů IX a X, takže dochází ke spuštění jak vnitřní, tak zevní koagulační kaskády. Tato aktivace pak vede k tvorbě trombinu, aktivaci destiček a ke generaci fibrinu [6].

Ruptura plátu vzniká z vnitřních a zevních příčin. Faktory vnitřní souvisí s histologickým složením plátu – jsou uvedeny v předchozí části a uvádíme jejich souhrn: tenká čepička plátu, velké lipidové jádro, napětí stěny tepny (wall shear stress), infiltrace makrofágů a jejich apoptóza, zánětlivé změny, apoptóza T-lymfocytů a buněk hladkého svalstva, degradace extracelulární matrix. U nemocných umírajících v časně fázi akutního IM jsou pláty, které vedly k akutní trombóze věnčitě tepny charakterizovány především výraznými zánětlivými změnami, invází makrofágů, lymfocytů a buněk hladkého svalstva. Jistý je i podíl koronární vazokonstrikce.

Méně častou příčinou je dynamická obstrukce, která je způsobena intenzivním fokálním spazmem epikardiální věnčité tepny (Prinzmetalova variantní angina). Lokální spazmy jsou častější

při endoteliální dysfunkci a hyperkontraktilitě hladkého svalstva stěny tepny [7]. Zcela výjimečnou příčinou obstrukce může být i tzv. svalový můstek, tj. komprese epikardiální věnčité tepny svalovým snopcem v systole.

Extrakardiální mechanizmy

Ke vzniku AKS může dojít také mechanizmy extrakardiálními, které se uplatňují buď za přítomnosti fixní koronární aterosklerotické léze, nebo i při normálním nálezu na koronárních tepnách. Jsou to stavy se zvýšeným požadavkem na dodávku kyslíku pro myokard při horečkách, tachykardii, tyreotoxikóze, ale také při emočním stresu a hyperadrenergních stavech [8]. Dále to může být při snížení průtoku věnčitou tepnou při hypotenzii, u snížené dodávky kyslíku myokardu při anémii a hypoxemii a při zvýšeném afterloadu levé komory srdeční, např. u hypertenze nebo aortální stenózy. Rovněž přítomnost koronárních píštělí (drobné tepenné spojky věnčitých tepen přímo do dutiny levé komory) může způsobit obraz myokardiální ischemie.

Epidemiologie

Nejnovejší epidemiologická data o AKS pro Českou republiku byla získána v rámci realizace registru CZECH [9]. V něm byla sbírána data o nemocných s AKS s cílem zhodnocení incidence a léčby akutních koronárních syndromů, zhodnocení efektivity národní sítě PCI center a srovnání PCI center s menšími nemocnicemi, a to ve dvou krajích ČR s celkovou populací 1 053 000 obyvatel (15 komunitních nemocnic a 2 PCI centra) a dále ze všech 21 PCI center v ČR (populace ČR 10 300 000). Na základě sběru dat po dobu 1 měsíce (listopad roku 2005) pak vychází, že v České republice je incidence AKS 3 248 případů na 1 milion obyvatel za rok. Z tohoto počtu pak představují nemocní se vstupní diagnózou STEMI 24 %, s NSTEMI 45 % (z toho 29 % nemocní s nestabilní AP), u ostatních

nemocných se jednalo o jiné vstupní diagnózy (st.p. kardiopulmonální resuscitaci, akutní srdeční selhání, bolest na hrudi k vyloučení koronární etiologie). Nemocniční mortalita nemocných s AKS zjištěná v tomto registru byla 5,1 %, u STEMI léčených časnou koronární intervencí (PCI) byla 5,5 %, významně vyšší byla u STEMI léčenými bez PCI (25,5 %), velmi nízká byla u skupiny nemocných s nestabilní AP (0,9 %). Tento registr má řadu omezení, např. krátkou dobu sledování, celkově malý počet zařazených pacientů, značnou selekci pacientů v PCI centrech, nicméně poskytuje velmi zajímavé informace o aktuálním stavu léčby nemocných s AKS v ČR.

Ze zahraničních dat pak vyplývá, že roční incidence přijetí nemocných s NSTEMI AKS je 3 na 1 000 obyvatel, což je srovnatelné s výsledky z CZECH registru. Také udávaná mortalita nemocných s AKS je podobná jako v registru CZECH, pro nemocné se STEMI je to 7 %, NSTEMI 5 %, mortalitní data po 6 měsících jsou pak 12 % u STEMI a 13 % u NSTEMI AKS [10]. Dlouhodobá data pak vykazují po 4 letech sledování až 2krát vyšší mortalitu nemocných s NSTEMI oproti pacientům se STEMI, tento rozdíl je vysvětlován tím, že nemocní s NSTEMI jsou v průměru starší, jsou polymorbidní, především mají častější diabetes mellitus a renální selhání.

Klinická manifestace

Klinická manifestace NSTEMI AKS má několik základních forem:

- I. AP klidová – angina, která se manifestuje v klidu a trvá déle než 20 min.
- II. AP nově vzniklá minimálně III. třídy klasifikace Kanadské kardiovaskulární společnosti (CCS), tab. 3, (de novo AP).
- III. Zhoršená proti předchozímu stavu, alespoň na III. stupeň CCS (angina má nižší práh pro vznik bolesti, větší intenzitu a delší trvání bolesti), tab. 3 (crescendo AP).
- IV. AP poinfarktová.

Diagnostický postup

Cíle při prvním vyšetření: správná diagnóza stavu, zhodnocení rizika nemocného, zahájení léčby, přesun k další diagnostice a léčbě.

Anamnéza

V akutní fázi je možná stručná informace o základních rizikových faktorech aterosklerózy, ale anamnéza musí být zaměřena především na informace, které se týkají akutního stavu. Ptáme se na charakter bolesti, lokalizaci, trvání, úlevu po nitroglycerinu, srovnání s předchozími atakami obdobné bolesti (vznik v klidu, frekvence, intenzita, trvání, tehdejší úleva po nitroglycerinu). Snažíme se zjistit možnou přítomnost závažné arytmie a srdečního selhání – u těchto nemocných mohou být v popředí symptomů palpitace, poruchy vědomí a dušnost.

Podrobnější anamnestické údaje charakteristické pro nestabilní anginu/AKS bez elevací ST úseků

- bolest na hrudníku tlakového, svíravého, pálivého charakteru, někdy pocit tíhy, propagace bolesti do krku, dolní čelisti, ramen, zad, levé horní končetiny, někdy do obou horních končetin. Možná je i lokalizace bolesti v epigastriu
- pocit nevolnosti, nauzea, zvracení spolu s nepříjemnými pocity na hrudníku
- pocit dušnosti trvalejšího charakteru
- slabost, závratě, pocení, pocit na omdlení

Další významná anamnestická data

- prodělaný infarkt myokardu, anamnéza námahové anginy pectoris, koronární angioplastiky nebo aorto-koronárního bypassu
- reakce na aplikaci nitroglycerinu dříve a nyní
- přítomnost známých rizikových faktorů: pozitivní rodinná anamnéza, hypertenze, kouření, diabetes mellitus, hyperlipoproteinemie
- u starších osob může být i manifestace slabostí, synkopou, tranzitorní

Tab. 3. Klasifikace anginy pectoris podle Kanadské kardiologické společnosti (CCS).

Třída I. Běžná fyzická zátěž není provázána AP (např. i chůze do schodů). Angina se manifestuje při větší fyzické zátěži, rychlé nebo déletrvajícím zátěži.

Třída II. Mírné omezení běžné aktivity. AP se manifestuje při rychlejší chůzi nebo při chůzi do schodů, do kopce, při zátěži po jídle, v chladu, při emočním stresu. Pomalá chůze 300 m po rovině nebo pomalé vyjití jednoho patra nevede obvykle k bolesti.

Třída III. Výrazné omezení běžné fyzické aktivity, angina se objevuje při pomalé chůzi po rovině nebo při vyjití jednoho patra do schodů.

Třída IV. Angina se vyskytuje při minimální námaze, může se manifestovat i v klidu.

ischemickou atakou, nebo změnou chování

- atypická prezentace je častější u diabetiků
- farmakologická anamnéza (např. užívání sildenafilu)

Cílem je správná diagnóza akutního koronárního syndromu, stanovení rizika nemocného: vyšším rizikem jsou zatížení nemocní ve vyšším věku, se srdečním selháním, maligními arytmiemi, prodělaným infarktem myokardu, s diabetes mellitus, refrakterními symptomy a trváním bolesti déle než 20 min nepřetržitě.

Fyzikální vyšetření

Může být zcela normální. Hodnotíme celkový stav vědomí, přítomnost dušnosti, pocení, tepovou frekvenci, přítomnost poruch srdečního rytmu, krevní tlak, při poslechu plic přítomnost projevů srdečního selhání, při poslechu srdce přítomnost cvalu, šelestů. V případě netypických projevů myslíme i na jiné závažné kardiální neischemické bolesti (diskce aorty, perikarditis) i extrakardiální příčiny potíží (pneumotorax, vertebrogenní potíže aj).

Cílem iničiálního fyzikálního vyšetření je po vyloučení jiných než kardiálních a neischemických příčin bolesti vyhodnocení přítomnosti komplikací stavu (hypotenze, tachykardie, arytmie, srdeční selhání, akutní chlopní vada) a stanovení rizika nemocného, pacienti s uvedenými komplikacemi mají riziko vyšší. U nemocných s Q-IM je nutno zdůraznit diagnostiku časných strukturálních

komplikací (akutní mitrální regurgitace při porušení závěsného aparátu papilárního svalu, ruptura mezikomorové přepážky), tyto stavy vyžadují rychlý transport do specializovaného centra.

Elektrokardiogram

12svodové EKG (doplňené i o svody V₇-V₉, případně V_{2R}-V_{6R} – viz níže) je nutný co nejdříve k určení srdečního rytmu, zhodnocení změn ST úseků (elevace, deprese), T vln (inverze, ploché T vlny), případně nově vzniklé atrioventrikulární nebo raménkové blokády [11]. Nález ST depresí > 1 mm ve 2 nebo více svodech vedle sebe spolu s odpovídajícím klinickým stavem podporuje významně diagnózu NSTEMI a současně jsou známkou nepříznivé prognózy, úmrtí a IM do jednoho roku a nachází se až u 11 % těchto nemocných. Přítomnost ST depresí 2 mm a více má pak riziko úmrtí dokonce 6krát vyšší [12]. Rizikovost pacientů s depresiemi v prekordiálních svodech tak v případě jejich přetrvávání opodstatňuje terapeutický přístup jako u STEMI, tedy provedení urgentní koronární angiografie. Příčinou tohoto obrazu na standardním 12svodovém EKG bývá závažný koronární nález. Záznam atypických svodů V₇-V₉, s nálezem elevací ST segmentů pak může odhalit tzv. „zadní“ infarkt („inferobazální“ dle Univerzální definice infarktu myokardu – [1]), který bývá nejčastěji způsoben uzávěrem nebo významným zúžením v povodí ramus circumflexus a opodstatňuje rovněž postup shodný jako u STEMI. Změny

Tab. 4. Další kardiální onemocnění s možným zvýšením troponinů.

- disekce aorty
- hypertrofická kardiomyopatie
- aortální chlopní vady
- zánětlivá onemocnění – myokarditis, perikarditis, endokarditis
- srdeční kontuze
- akutní i chronické srdeční selhání v pokročilém stadiu
- hypertenzní krize
- tachyarytmie, bradyarytmie
- plicní embolie, plicní hypertenze
- kardioverze, kardiostimulace, endomyokardiální biopsie, stavy po ablačních výkonech
- Tako-Tsubo syndrom

Tab. 5. Nekardiální onemocnění s možným zvýšením troponinů.

- infiltrativní onemocnění typu sarkoidózy, amyloidózy, sklerodermie, hemochromatóza
- akutní neurologická onemocnění včetně cévních příhod mozkové, subarachnoidální krvácení
- akutní a chronické selhání ledvin
- popáleniny, postihující více než 30 % tělesného povrchu
- rabdomyolýza
- toxické působení léků – adriamycin, 5-fluorouracil, herceptin, toxiny hadů
- hypotyreóza
- kriticky nemocní se sepsí, s respiračním selháním

ve svodech V2R–V6R mohou svědčit i o poškození pravé komory. Záznam EKG křivky během potíží nemocného je cenný pro diagnostiku, přechodné změny ST úseků, které se manifestují při symptomech a mizí při odeznění potíží, potvrzují akutní ischemii s vysokou pravděpodobností závažného nálezu na věnčitých tepnách. Hluboké symetrické inverze vln T v hrudních svodech svědčí často pro proximální stenózu ramus interventricularis anterior. Normální EKG nálezy pořízený v době potíží nemocného svědčí s vysokou pravděpodobností proti ischemii myokardu jako příčině potíží. Naopak normální EKG z doby, kdy nemocný potíže nemá, je pro rozhodnutí o přijetí k hospitalizaci samo o sobě bezcenné. Důležité je sledování vývoje EKG křivky: výhodné je, máme-li ke srovnání křivku starší, křivku získanou při příjmu nemocného a EKG křivku kontrolní, provedenou přibližně hodinu od přijetí nebo při recidivě potíží.

Cílem je odlišení stavů bez EKG změn a s EKG změnami, odlišení IM s elevacemi ST, s depresiemi ST a stanovení individuálního rizika nemocného. To je vyšší především u nemocných s dynamickými EKG změnami, s poruchami srdečního rytmu a se známkami akutního srdečního selhání. V tomto ohledu je výhodné kontinuální monitorování ST segmentů na EKG, což většina moderních monitorovacích systémů na jednotkách inten-

zivní péče umožňuje. 12svodové EKG by v prvních 24 hod mělo být provedeno opakovaně, např. za 6, 12 a 24 hod po příhodě a jistě i před dimisí pro možnost budoucího porovnání křivky.

Biochemické markery nekrózy myokardu

V oblasti biochemických markerů došlo v posledních letech k rozšíření možností v diagnostice i rizikové stratifikaci nemocných s AKS. V časné fázi jsou dnes kromě markerů nekrózy myokardu stanovovány také markery zánětu, aktivace destiček a neurohumorální aktivace. Pro určení dlouhodobé prognózy pak využíváme ukazatele zhoršené funkce levé komory srdeční, renálních funkcí a stavu diabetes mellitus.

Troponiny

Z biochemických markerů, které prokazují nekrózu myokardu, jsou nejčastěji užívány srdeční troponin T (TnT) a troponin I (TnI), případně CK-MB mass, které mají vyšší senzitivitu i specifitu než dříve užívané kreatininkináza (CK) a její MB frakce (CK-MB) [13]. U zdravých osob není TnT v séru detekovatelný. Po vzniku ischemie se koncentrace TnT zvyšuje za 3–4 hod, zvýšení přetrvává 10–14 dnů. TnI se zvyšuje asi 6 hod po vzniku ischemie, zvýšení přetrvává 7–10 dnů. V tomto časovém období nejsou troponiny pro svůj dlouhý poločas vhodnými la-

boratorními markery reinfarktu, lze využít senzitivní, ale málo specifický myoglobin. U nemocných s NSTEMI může být zvýšení troponinů detekovatelné pouze v období 48–72 hod. V prvních 6–12 hod je nezbytné opakované stanovení troponinů, jedno negativní stanovení IM nevylučuje. Izolovaný vzestup troponinů odlišuje NSTEMI od nestabilní anginy, u které vzestup neprokazujeme. V současné době je v praxi nezbytné používat metodu stanovení troponinů, která poskytuje výsledky do 60 min, což je vhodné jak v provozu ambulantním, tak po přijetí na lůžko. Hodnoty, které definují infarkt myokardu, jsou uvedeny v úvodní kapitole.

Existuje řada dalších stavů s bolestmi na hrudníku, při kterých dochází ke zvýšení troponinů. Patří k nim kardiální i nekardiální onemocnění, která jsou v souhrnu uvedena v tab. 4 a 5.

Laboratorní známky zánětu

Aktivitu zánětlivého procesu je možné sledovat stanovením několika markerů. Nejčastěji je v praxi používán C-reaktivní protein, stanovený vysoce senzitivní metodou (hs-CRP). Určení jeho hodnoty nemá význam pro diagnózu AKS, ale bylo opakovaně prokázáno, že vyšší hodnoty hs-CRP určují horší dlouhodobou prognózu nemocných s NSTEMI AKS. Tento vztah byl nalezen dokonce u nemocných s AKS

a negativními troponiny – zvýšení hs-CRP mělo vztah k 6měsíčnímu přežívání. Ve studii FRISC byl vztah zvýšeného hs-CRP i k přežívání v období 4 roků od AKS [14].

Ukazatele neurohumorální aktivity

Stanovují se především natriuretické peptidy – B-typ natriuretického peptidu (BNP) a N-terminální fragment prohormonu (NT-proBNP), oba jsou senzitivními markery dysfunkce levé komory srdeční. V časně fázi AKS nemají význam pro stratifikaci rizika a léčbu, v tomto období jsou přínosem při dušnosti a její diferenciaci diagnostice. Stanovení hodnot 3. až 5. den po přijetí má vysoce prediktivní význam ve smyslu dlouhodobé prognózy – zvýšené hodnoty BNP a NT-proBNP jsou provázeny 3–5krát vyšší mortalitou, než pokud jsou hodnoty normální [15].

Markery renálních funkcí

Hodnocení renálních funkcí u nemocných s AKS má pouze prognostický význam – poškození funkce ledvin je významným prediktorem pozdější mortality. V praxi jsou nejčastěji používány hodnoty sérového kreatininu a glomerulární filtrace. Při těžké renální dysfunkci je jednorocní mortalita až 6krát vyšší při srovnání s nemocnými s normálními funkcemi ledvin.

Můžeme očekávat, že v budoucnu bude více užívaný jednoduchý ukazatel renálních funkcí cystatin C, inhibitor cysteinové proteinázy [16].

Nové biochemické markery v diagnostice NSTEMI AKS

Při používání standardních markerů nelze u některých nemocných dobře stanovit jejich riziko, proto se zkouší markery nové, jejichž praktické využití není zatím rozšířeno. Patří k nim např. myeloperoxidáza (marker oxidačního stresu) nebo ligand CD40 (marker trombózy a zánětu) [17]. Rovněž nové markery ischemie myokardu, jako např. IMA (ischemií modifikovaný

albumin) se zatím v rutinní praxi nepoužívají.

Strategie využití všech laboratorních vyšetření u NSTEMI AKS

Pro přesnější určení rizika individuálního nemocného s NSTEMI AKS v jednotlivých fázích onemocnění je tedy vhodné využití kombinace markerů akutní a dlouhodobé fáze [18]. Pro akutní fázi je doporučeno stanovení troponinu T nebo I, v dalších dnech je vhodné sledovat BNP nebo NT-proBNP (selhání levé komory srdeční), případně clearance kreatininu. Pokud sledujeme i dlouhodobou prognózu, pak je vhodné stanovit také hs-CRP.

Echokardiografie, scintigrafie myokardu, CT koronarografie a magnetická rezonance

Echokardiografie má u NSTEMI význam v obecném posouzení funkce levé komory srdeční, umožňuje detekci přechodných poruch kinetiky stěny LK srdeční při ischemii. V časně fázi onemocnění má také zásadní význam v diferenciaci diagnostice řady onemocnění, která mohou mít podobnou symptomatologii. Patří k nim disekce aorty, aortální stenóza, hypertrofická kardiomyopatie nebo plicní embolizace [19]. Nespornou výhodou je možnost provedení urgentního bed-side echokardiografického vyšetření, a to nejen na lůžku intenzivní péče, ale např. i na centrálním příjmu nemocnice nebo v ambulanci. Vzhledem ke všeobecné dostupnosti echokardiografického vyšetření a jeho přínosu v diferenciaci diagnostice a individuální stratifikaci rizika je vhodné provedení alespoň orientačního vyšetření u každého pacienta s akutním koronárním syndromem co nejdříve po přijetí, nejlépe ještě před koronarografickým vyšetřením. V pozdějším období může mít roli také zátěžové echokardiografické vyšetření. Na některých pracovištích (především zahraničních) je používána u nemocných s bolestmi na hrudníku v časně fázi také scintigrafie myokardu.

Neinvasivní CT koronarografie je při provedení na moderních přístrojích poslední generace (64detektorové MSCT nebo s „dual source“ technologií DSCT) svoji kvalitou již srovnatelná s invazivním vyšetřením a v současné době je již i dobře dostupná [20]. Role CT koronarografie u pacientů s akutním koronárním syndromem ještě není jednoznačně definována, nicméně lze ji považovat za přínosnou především v diferenciaci diagnostice u pacientů s ne zcela typickou bolestí na hrudi a u nemocných s nízkým rizikem, nevhodná je naopak u nemocných s již zavedeným koronárním stentem a při významné kalcifikaci věnčitých tepen. Magnetická rezonance nepatří v našich podmínkách k metodám diagnostiky AKS.

Koronarografické vyšetření

Koronarografie provedená během prvních 12–24 hod po přijetí je u nemocných s NSTEMI (s AKS obecně) velmi cenná pro další postup. Indikace urgentního (neodkladného) vyšetření je především u nemocných s vysokým rizikem, patrným z klinického obrazu: jde o nemocné s přetrvávající anginou pectoris, hemodynamickou nestabilitou, srdečním selháním, s přítomnými závažnými arytmiemi a dynamickými změnami ST úseků. Jak je uvedeno dále, koronarografie zpřesňuje určení nemocných s nejvyšším rizikem (nemocní s nálezem stenózy kmene levé věnčité tepny, stenózy poslední průchodné tepny při chronických uzávěrech ostatních věnčitých tepen a podobně) [21]. Při nález, který je vhodný k perkutánní revaskularizaci, je možné po diagnostickém výkonu provést intervenční výkon ad hoc. U nemocných se středním rizikem je možné provést vyšetření až po stabilizaci stavu farmakoterapií, vyšetření by pak mělo být provedeno do 72 hod od počátku potíží. Znalost koronarografického nálezu ve většině případů umožní také u této skupiny nemocných časně intervenční ošetření významných stenóz s následnou časnou dimisí, bez rizika

recidivy akutního koronárního syndromu. Normální nález je u této skupiny nemocných v 5–10 %, jeho znalost je výhodná pro určení výborné další prognózy a následné farmakoterapie.

Doporučení pro invazivní vyšetření:

- okamžitá koronarografie je indikována u nemocných s přetrvávající anginou pectoris provázenou dynamickými změnami ST úseků, hemodynamickou nestabilitou, srdečním selháním a život ohrožujícími poruchami srdečního rytmu.
- koronarografie časná (do 72 hod od vzniku potíží) je indikována u nemocných se středním rizikem, které se daří iniciálně stabilizovat farmakoterapií.

Diferenciální diagnostika

Zahrnuje obecně stavy bolestí na hrudníku, které mohou být způsobeny onemocněními kardiálními a nekardiálními. Z kardiálních příčin bolestí na hrudníku je nejobtížnější diferenciální diagnostika u stavů, kde dochází také ke změnám v EKG a ke zvýšení biochemických markerů. Patří k nim aortální stenóza a regurgitace, myokarditidy, perikarditidy a ischemie jiné než koronární etiologie: dekompenzovaná arteriální hypertenze, aortální stenóza, hypertrofická kardiomyopatie, Tako-Tsubo syndrom [22].

Z nekardiálních onemocnění je nutné při diferenciální diagnostice zvažovat onemocnění cévní, plicní, gastrointestinální a další. Z cévních je na prvním místě aortální disekce, dále cévní příhoda mozková a aneuryzma aorty [23]. Dále je důležité odlišit plicní embolii (i zde bolesti na hrudníku, EKG změny, biochemické markery), spazmy jícnu, gastroezofageální reflux, akutní pankreatitis, perforace při vředové chorobě gastroduodenální a vertebrogení algický syndrom. Nekardiální onemocnění představují kolem 50 % bolestí na hrudníku.

Nejčastější stavy, při nichž není akutní koronární syndrom správně rozpoznán, je u žen, osob mladších 55 let, při

dušnosti jako hlavního příznaku onemocnění a při normální EKG křivce.

Stratifikace rizika

Časné stanovení rizika vzniku akutního infarktu myokardu nebo náhlé smrti u nemocných s NSTEMI AKS má zásadní význam pro rozhodování o léčbě a pro prognózu těchto nemocných. Bylo vytvořeno několik skórovacích systémů, které byly ověřovány na velkých souborech nemocných, k nejznámějším patří rizikové skóre vytvořené z výsledků registru GRACE [24] a tzv. TIMI rizikové skóre [25], vycházející z výsledků studií TIMI 11B, ESSENCE, z populace nemocných z Mayo Clinic a z registrů Portugalského a TIMI 3.

Pro klinickou praxi jsou důležité ukazatele časného rizika, vycházející z údajů klinických, z EKG nálezu a z výsledků laboratorních a zobrazovacích metod.

Ukazatele vyššího časného rizika

Anamnestické údaje: vyšší věk, diabetes mellitus, předchozí infarkt myokardu, předchozí revaskularizace (PCI, bypass), opakovaná či přetrvávající anginózní bolest.

Elektrokardiogram: deprese ST úseků, dynamické změny křivky, především ST úseků a vlny T.

Laboratorní nález: zvýšení srdečních troponinů (TnT, TnI) – výsledek musí být dostupný do 60 min, pokud je první negativní, opakování za 6 až 12 hod.

Koronarografie: přítomnost trombu ve věnčité tepně, známky akutního uzávěru věnčité tepny nebo zpomalení průtoku, nemoc všech 3 tepen, významná stenóza na poslední průchodné tepně, stenóza kmene levé věnčité tepny.

Nemocní, u kterých nacházíme uvedené ukazatele pozitivní, představují skupinu s vysokým rizikem časného vzniku infarktu myokardu nebo náhlé smrti.

Ukazatele dlouhodobého rizika

Také při stanovení rizika dlouhodobého vycházíme z anamnestických dat, EKG nálezu a z laboratorních výsledků. Zásadní význam má opět vyšší

věk (nad 75 let), anamnéza předchozího infarktu myokardu nebo těžké anginy pectoris, diabetes mellitus, zvýšení BNP a/nebo NT-proBNP, hs-CRP, echokardiograficky prokázaná dysfunkce levé komory srdeční, při angiografii pak postižení kmene levé tepny nebo postižení 3 tepen. Významným negativním markerem dlouhodobé prognózy po NSTEMI je přítomnost mitrální regurgitace. Vyskytuje se až u asi 40 % nemocných po NSTEMI a její rozvoj je častější u starších a u nemocných se systolickou dysfunkcí levé komory. Vzhledem k tomuto prognostickému významu mitrální regurgitace by měl každý nemocný po NSTEMI podstoupit echokardiografické vyšetření se zhodnocením funkce mitrální chlopně [26]. Dlouhodobé riziko je pak dále zásadně závislé na provedené revaskularizaci, zda byla úplná nebo jen částečná, jaká byla použita technika (běžný metalický stent vs lékový, žilní vs tepenné štěpy apod).

Nemocní s vysokým rizikem: starší nemocní nad 75 let, s diabetes mellitus, s projevy hemodynamické nestability (hypotenze, tachykardie, bradykardie) a s dysfunkcí levé komory srdeční po infarktu myokardu, s pokračujícími projevy ischemie a jejich akcelerací v posledních 48 hod, bolest má trvání 20 min a více. V EKG dynamické změny ST-T při angině pectoris, deprese ST > 0,5 mV, nově vzniklá raménková blokáda, setrvalá komorová tachykardie. V laboratoři pozitivní troponiny (TnT nebo TnI > 0,1 ng/ml), přítomnost významné mitrální regurgitace.

Nemocní se středním rizikem: nemocní nad 70 let, po prodělaném IM, případně předchozí revaskularizace, bolest, která byla delší než 20 min a již ustoupila, případně klidová bolest s úlevou po nitroglycerinu. V EKG inverze T vln, mírně zvýšené troponiny (TnT > 0,01, ale < 0,1 ng/ml).

Nemocní s nízkým rizikem: mladší nemocní, zvláště ženy, s netypickými bolestmi na hrudi, bez rizikových faktorů ICHS, bez změn v EKG, s normální hla-

dinou troponinů a BNP/NT-proBNP, v hemodynamicky stabilním stavu, bez poruch srdečního rytmu, s normálními hodnotami renálních funkcí.

Léčba NSTEMI AKS

Nemocný je uložen na monitorované lůžko, jsou sledovány vitální funkce a EKG pro detekci ischemických změn a poruch srdečního rytmu. Pacientovi je vysvětlena problematika jeho stavu a plánovaný diagnosticko-terapeutický postup, v případě přetrvávání anginní bolesti jsou podána analgetika (nejlépe opiáty). Základem farmakoterapie NSTEMI AKS je ovlivnění ischemie a aktivity destiček – tedy podání léků protideštičkových a antikoagulačních. Iniciální zajištění nemocného s AKS je shrnuto v tab. 6. Zásadní je i včasné rozhodnutí o indikaci koronarografie, na základě jejího výsledku je pak indikována revaskularizační léčba, nejčastěji perkutánní koronární intervence, méně často revaskularizace chirurgická (aortokoronární bypass).

Léčba ischemie

Obecně jsou užívány léky, které snižují srdeční frekvenci, krevní tlak, případně zmenšují kontraktilitu myokardu – vedou tedy ke snížení spotřeby kyslíku v myokardu. Mohou současně navozovat vazodilataci.

Nitráty

Nitroglycerin podáváme ihned sublingválně ve formě tablet nebo spreje (celkem až 4 dávky po 5 min), dále pak intravenózně v infuzi – je indikován u všech nemocných s recidivujícími stenokardiemi, projevy srdečního selhání, při hypertenzní reakci a u nemocných se změnami úseků ST. Dávku titrujeme, nejčastěji se pohybuje mezi 1–10 mg/hod a je velmi individuální. Od počáteční dávky 1–3 mg/hod zvyšujeme o 1 mg/hod každých 3–5 min k dosažení úlevy od bolesti nebo k systolickému tlaku 100 mm Hg (dávku můžeme zvyšovat relativně rychle až do asi 15–20 mg/hod). Při titrování dávky parenterálního nitrátu bereme

Tab. 6. Iniciální zajištění nemocného s AKS.

- kontinuální monitorace EKG a vitálních funkcí
- zavedení i.v. kanyly, podání kyslíku 4–8 l/min
- 12svodové EKG
- vstupní odběr hladin biomarkerů myokardiální nekrózy
- analgesedace (opiáty)
- antiagregace – ASA 500 mg i.v./200–400 mg p.o.
- antikoagulace – heparin 60–70 j/kg (nejčastěji 5 000 j i.v.)/LMWH (enoxaparin 1 mg/kg s.c./i.v., fondaparinux 2,5 mg s.c.)
- antiagregace – klopidogrel 300 nebo 600 mg p.o.
 - zvážít inhibitory IIb/IIIa
- betablokátory – i.v. (metoprolol) dle klinického stavu

v úvahu iniciální i dlouhodobou hodnotu krevního tlaku. Nitráty jsou kontraindikovány při závažné hypotenzii nebo v případě, že pacient užíval sildenafil (hrozí těžká hypotenze).

Beta-blokátory

Podání beta-blokátorů má efekt především jejich působením na beta-1-receptory, což vede ke snížení spotřeby kyslíku v myokardu. Jejich hlavní indikace je u nemocných s tachykardií a s hypertenzí. Akutně je podáváme formou pomalého intravenózního bolusu nebo frakcionovaně, při srdeční frekvenci nad 60/min – např. metoprolol 5 mg i.v. a dále dávku zvyšujeme dle tolerance. Ultrakrátký esmolol, který byl v podobných indikacích velmi užitečným lékem, není bohužel v současnosti na českém trhu dostupný. Kontraindikace betablokátorů představují bradykardie pod 50/min, systolický tlak pod 100 mm Hg, symptomatické srdeční selhání, známky orgánové hypoperfúze, poruchy A-V převodu a těžká chronická obstrukční bronchopulmonální choroba.

Blokátory kalciových kanálů

Inhibitory kalciových kanálů působí vazodilatačně, zpomalují srdeční frekvenci a působí na atrioventrikulární vedení. Látky ze skupiny dihydropyridinů (nifedipin) mají nejsilnější vazodilatační působení na periférii, jsou proto lékem volby u vazospastické AP. Krátce působící dihydropyridiny jsou kontraindikovány, neboť v ob-

servačních studiích bylo prokázáno při jejich použití zvýšení mortality nemocných s ICHS. Obecně látky této skupiny používáme jednak při kontraindikaci aplikace beta-blokátorů, jednak při pokračujících projevech ischemie. Zde je pak vhodná kombinace dlouhodobě působícího dihydropyridinu a beta-blokátoru. Samostatně jsou preparáty volby verapamil nebo diltiazem, které jsou kontraindikovány při projevech srdečního selhání nebo známé těžké dysfunkci levé komory srdeční.

Nová farmaka ovlivňující rozsah ischemie

V léčbě stabilní AP jsou již zařazeny do léčby ivabradin, trimetazidin, ranolazin a nikorandil, tato farmaka však nemají až na ranolazin data ze studií u AKS. Ranolazin byl zkoušen ve studii MERLIN TIMI 36, ale nebyl prokázán jeho příznivý efekt na mortalitní data u nemocných s AKS [27]. Použití uvedených látek u AKS zatím tedy není indikováno.

Shrnutí antiischemické léčby:

- Beta-blokátory jsou indikovány u všech pacientů, kteří nemají kontraindikace, zvláště pak u nemocných s hypertenzí a tachykardií (třída I-B).
- Intravenózní nebo s.l./p.o. nitráty jsou indikovány u všech nemocných s trvajícím anginním symptomatologií, hypertenzní reakcí, známkami srdečního selhání (třída I-C).

- Blokátory kalciových kanálů jsou vhodné u pacientů s některými kontraindikacemi beta-blokátorů nebo pro další symptomatickou úlevu u pacientů, kteří jsou již léčeni nitráty a beta-blokátory a/nebo u pacientů s vazospastickou anginou (I–B).
- Krátkodobě působící nifedipin by u akutních forem ICHS používán být neměl (III–B).

Antitrombotická léčba

Aktivace a následná agregace destiček jsou základní děje ovlivňující rozvoj trombózy na nestabilním plátu u nemocných s NSTEMI AKS. V současné době je základem tzv. duální antiagregační léčba, při které je podávána kombinace inhibitoru cyklooxygenázy – kyseliny acetylsalicylové a inhibitoru aktivační destiček cestou receptoru pro ADP – thienopyridinu, nejčastěji klopidogrelu. Jak bude uvedeno dále, z této skupiny léků je možné použít také tiklopidin.

Kyselina acetylsalicylová (ASA)

Její účinek byl prokázán v řadě studií, metaanalýza pracovní skupiny „Anti-thrombotic Trialists Collaboration“ prokázala snížení komplikací o 46 % [28]. Akutně podáváme kyselinu acetylsalicylovou v dávce 500 mg i.v., případně perorálně 200–400 mg, v zahraničí jsou doporučovány dávky mírně nižší, které prokazují stejnou účinnost a menší výskyt nežádoucích účinků. Vzhledem k dostupnosti preparátů ASA v ČR ponecháváme v českých doporučeních výše uvedené dávkování. Při alergii na kyselinu acetylsalicylovou (nebo při její intoleranci v gastrointestinálním traktu, která je udávána v širokém rozmezí 5–40 % nemocných) podáváme thienopyridiny, které jsou obecně indikovány i v kombinaci s ASA. Okamžitě zahájení antiagregační léčby snižuje riziko uzávěru věnčité tepny a pomáhá ve stabilizaci stavu nemocného.

Thienopyridiny

Inhibují aktivaci destiček cestou ADP receptorů (specificky receptoru P2Y₁₂). Tiklopidin byl u NSTEMI AKS použí-

ván jako první, v jediné studii byl prokázán jeho příznivý účinek na výskyt úmrtí a IM do 6 měsíců po vzniku NSTEMI. Pro výskyt významných nežádoucích účinků (neutropenie a trombocytopenii) byl postupně nahrazen klopidogrelem.

Klopidogrel je v současné době schválen v zahraničí jako antiagregační lék první volby u akutních koronárních syndromů. Tento fakt je opřen především o výsledky studie CURE, v které byl klopidogrel společně s ASA porovnáván se samotnou ASA u více než 12 000 pacientů s NSTEMI AKS [29]. V rameni léčeném klopidogrelem došlo k významnému snížení rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin, snížení rizika nefatálního infarktu a cévní mozkové příhody. Snížení rizika bylo patrné jak u vysoce, tak méně rizikových pacientů a rozdíl v prognóze se objevil již v prvních 24 hod léčby a udržel se i po 12 měsících. Podávání duální antiagregační léčby zvyšuje riziko výskytu krvácivých komplikací, zvláště pak u nemocných, kteří musí při této léčbě podstoupit aortokoronární bypass (samotný fakt užití duální antiagregační léčby ale nelze považovat za kontraindikaci akutního kardiologického výkonu). Nicméně rozdíl ve výskytu život ohrožujícího a fatálního krvácení ve studii CURE významný nebyl. Podáváme nasycovací dávku klopidogrelu 300 mg, častěji 600 mg (ve snaze o co nejrychlejší nástup účinku), dále pak 75 mg/den. Ad hoc podání klopidogrelu vzápětí po implantaci koronárního stentu není podloženo klinickými studiemi, přesto se v praxi takto často postupuje. V České republice je v současné době v indikaci NSTEMI klopidogrel hrazen na dobu 6 měsíců. V případě, že z jakéhokoli důvodu nelze nemocnému klopidogrel podávat, je možné zvážit podání tiklopidinu (jsou nutné pravidelné laboratorní kontroly s ohledem na možné nežádoucí účinky). V současné době je v klinickém testování několik nových thienopyridinů (prasugrel, cangrelor, AZD 6140).

Inhibitory glykoproteinových destičkových receptorů IIb/IIIa

Mechanismem jejich účinku je blokáda aktivace destiček vazbou na receptor pro fibrinogen. V léčbě NSTEMI je užíváno několik přístupů k použití IIb/IIIa inhibitorů [30]. Jednak jako součást konzervativní farmakologické „stabilizace“ stavu s oddáleným invazivním vyšetřením nebo jako „upstream“ nebo „upfront“ podání („předléčení“) před invazivním vyšetřením s následnou nejčastěji katetrizační revaskularizací a nakonec jako „bail-out“ (nouzové) podání na katetrizačním sále při komplikovaném či komplikujícím se katetrizačním výkonu (hrozící/rozvíjející se uzávěr tepny, intrakoronární trombóza, slow- nebo no-reflow fenomén). Vzhledem k tomu, že většina studií, která se věnovala této problematice, byla provedena v době, kdy se ještě nepoužívaly tak často koronární stenty a nebyly používány thienopyridiny, je doporučení pro použití IIb/IIIa poměrně složitá. Navíc, tyto léky jsou finančně nákladné. Vcelku ve shodě se současnou klinickou praxí i s dostupnými informacemi z klinických studií lze konstatovat, že čistě konzervativní přístup včetně podání IIb/IIIa není obecně doporučován, stejně tak není doporučováno podání IIb/IIIa pacientům s nízkým rizikem (negativní troponin, bez přítomnosti ischemických změn na EKG). Naopak podání před odesláním pacienta k invazivnímu vyšetření tzv. na cestu („drip and ship“ přístup) a zvláště u rizikových nemocných (zvýšený troponin, diabetik) a to společně s podáním 600 mg klopidogrelu je preferovaná strategie. Pro tyto účely existují důkazy o příznivém vlivu eptifibatidu a tirofibanu (u nás ale není tirofiban rutinně užíván), zvláště pokud bude výkon proveden za déle než 2,5 hod od zahájení podávání s tím, že během výkonu a po něm bude v infuzi pokračováno (až 16 hod po výkonu). Pokud bude výkon proveden do 2,5 hod, lze podání odložit a rozhodnout se až během invazivního vyšetření v katetrizační laboratoři (v této

situaci je vhodným preparátem abciximab, eptifibatid je přijatelný). Recentně byly publikovány výsledky ročního sledování pacientů ve studii ISAR-REACT-2, která randomizovala pacienty s NSTEMI s vysokým rizikem, kteří podstupovali PCI, k podání abciximabu vs placebo po předlčení duální antiagregací s 600 mg klopidogrelu nejméně 2 hod před provedením PCI. I po 1 roce sledování byl patrný příznivý vliv podaného abciximabu s 25% snížením rizika úmrtí a infarktu [31]. Zavaděč lze po výkonu extrahovat i při kapajícím IIb/IIIa, nebo nejlépe tříšlo ošetřit některým z uzavíracích zařízení. V případě nutnosti urgentního aortokoronárního bypassu infuzi IIb/IIIa přerušujeme a s ohledem na poločas použitého preparátu peroperačně podáme destičkový koncentrát. Jako doplňkovou antikoagulační léčbu lze použít redukovanou dávku heparinu nebo LMWH. Podle recentní studie OASIS-5 přináší kombinace IIb/IIIa s fondaparinuxem nižší riziko krvácení než s enoxaparinem [33].

Shrnutí antitrombotické léčby:

- ASA je indikována u všech nemocných s AKS co nejdříve po stanovení diagnózy v dávce nejčastěji 500 mg i.v. (alternativně 200–400 mg p.o., dle zahraničních zdrojů 160–325 mg p.o.), udržovací dávka je 100 mg/den (I–A). U pacientů s kontraindikacemi pro ASA by měl být použit klopidogrel.
- Všem pacientům s AKS by měla být podána nasycovací dávka klopidogrelu 300 mg p.o. (v případě plánované časné invazivní procedury 600 mg p.o.) a pokračováno udržovací dávkou 75 mg/den po dobu nejlépe 12 měsíců (I–A).
- U pacientů léčených klopidogrelem, u kterých je nutná chirurgická revaskularizace, by měl být klopidogrel vysazen, a pokud je to z klinického hlediska možné, chirurgický výkon odložen o 5 dní. Do chirurgického výkonu ale zůstává pacient

antikoagulován, nejčastěji LMWH nebo nefrakcionovaným heparinem.

- U pacientů se středním a vysokým rizikem je vhodné v iniciální fázi AKS použít inhibitory IIb/IIIa (eptifibatid) společně s antiagregací. Pokud se takováto léčba zahájí, pak by měla zůstat i během PCI. U pacientů s vysokým rizikem, kteří nejsou předlčení IIb/IIIa inhibitory a jsou indikováni k PCI, je vhodnější použít abciximabu (I–A), použití eptifibatidu je přijatelné (IIa–B).
- V případě použití IIb/IIIa inhibitorů je nutná kombinace s redukovanou dávkou antikoagulancia (I–A).

Antikoagulační léčba

Antikoagulační léčba je spolu s podáváním antiagregancí základem léčby NSTEMI AKS. Inhibice tvorby trombinu a ovlivnění působení trombinu, který je již v krvi přítomen, snižuje riziko vzniku komplikací, které mohou při vzniku a zvětšování trombu představovat závažné zhoršení průběhu onemocnění. V současné době je v léčbě NSTEMI používáno několik látek s antikoagulačním působením: nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární hepariny, inhibitor faktoru Xa – fondaparinux, přímé inhibitory trombinu a perorální antagonisté vitamínu K.

Nefrakcionovaný heparin

Nefrakcionovaný heparin je heterogenní směs polysacharidů, jeho působení je přesně známé, víme, že pro inhibici trombinu vyžaduje vazbu na antitrombin i trombin, inhibuje částečně i faktor Xa. Aplikace je intravenózní, první dávka je nejčastěji bolus 60–70 j/kg hmotnosti (v případě podání těsně před PCI 100 j/kg, při současném podání IIb/IIIa inhibitorů 50–60 j/kg), současně zahájení infuze 12–15 j/kg hmotnosti/hod, maximálně 1 000 j/hod, dávka za 24 hod dosahuje 20 000–40 000 j. Hladinu APTT (aktivovaného protrombinového času) bychom měli optimálně udržovat mezi 50–75 s, tedy 1,5–2,0krát delší než

u kontrol, stanovení APTT je vhodné po 6 hod [32]. Antikoagulační účinek heparinu rychle odeznívá po vysazení infuze, převedení na jiný typ antikoagulace je velmi důležité, protože existuje jisté riziko reaktivace koagulačního procesu. Dalším rizikem podávání heparinu jsou krvácivé komplikace a heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT). V případě rozvoje HIT je nutné okamžité vysazení heparinu, a to včetně vyloučení heparinu např. z proplachů cévních vstupů a převedení na jiné antikoagulans, které riziko HIT nemá (viz dále).

Nízkomolekulární hepariny

Tato skupina látek má řadu výhod při srovnání s nefrakcionovaným heparinem, antitrombin váží přes pentasacharidovou sekvenci ve své molekule. Mají vyšší aktivitu v inhibici faktoru Xa a menší aktivitu proti trombinu (čím větší molekula, tím větší aktivita vůči trombinu). Hlavními výhodami nízkomolekulárních heparinů (LMWH) je jejich téměř úplná absorpce po subkutánním podání, menší vazba na proteiny plazmy, menší aktivace destiček, nižší riziko vzniku trombocytopenie a absence nutnosti kontrolovat aPTT [32]. Dávka LMWH je odvozena od tělesné hmotnosti, u nemocných s NSTEMI je podáváme po 12 hod, aby bylo působení proti faktoru Xa stabilní. V našich podmínkách máme v současnosti nejčastěji 3 možnosti výběru:

- enoxaparin 1 mg/kg hmotnosti s.c. 2krát denně (pro jeho použití v indikaci AKS svědčí robustní data z klinických studií)
- dalteparin 120 j/kg hmotnosti s.c. 2krát denně
- nadroparin 0,1 ml/10 kg hmotnosti s.c. 2krát denně

U pacientů se sníženou funkcí ledvin s glomerulární filtrací (GF) 30 až 60 ml/min je vhodné kontrolovat účinnost laboratorně stanovením hodnoty anti-Xa, cílové hodnoty jsou 0,6 až 1,0 IU/ml, při hodnotách nad

1,6 IU/ml stoupá riziko krvácení. V případě závažné renální insuficience s GF pod 30 ml/min je nezbytná redukce dávky a pečlivé sledování anti-Xa. Doporučená délka podávání je 3–7 dnů, nicméně platí, že uvedené dávkování odpovídá „plné“ antikoagulaci, a to je indikováno do provedení revaskularizačního výkonu, nejčastěji v podobě PCI s implantací stentu, poté již podáváme do vertikalizace nemocného jen „preventivní“ dávku, která je asi poloviční. Riziko krvácivých komplikací a vzniku trombocytopenie je menší než u standardního heparinu, „rebound“ fenomén u nich dosud nebyl popsán. Pravidelná kontrola adekvátnosti dávkování stanovováním hladin faktoru anti-Xa není rutinně nezbytná, nicméně za vhodné považujeme monitorovat pravidelně účinnost u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení (vyloučení předávkování), což jsou především starší nemocní, ženy, osoby s malým tělesným povrchem, pacienti s jinou poruchou koagulace a již zmínění nemocní s renální insuficiencí. Obdobně je vhodné monitorovat hladiny faktoru anti-Xa u nemocných s vysokým rizikem trombotických komplikací (např. u pacientů s rozsáhlou intrakoronární trombózou, s anamnézou tromboembolické nemoci či s prokázaným defektem v koagulačním systému), a to pro vyloučení poddávkování LMWH. Stanovení anti-Xa je v současné době v řadě hematologických laboratoří snadno dostupnou statimovou metodou. Subkutánní aplikace jakýchkoli léků je nevhodná u hemodynamicky nestabilních nemocných.

Fondaparinux

Fondaparinux je selektivní inhibitor faktoru Xa, po subkutánním podání má 100% biologickou dostupnost a díky poločas 17 hod může být dávkován 1krát denně. Podobně jako uvedené LMWH je eliminován ledvinami, a je tedy kontraindikován při těžké renální insuficienci. Po podání fondaparinuxu dosud nebyl popsán

výskyt HIT a monitorace počtu destiček tak není nutná. Fondaparinux neovlivňuje koagulační časy a je doporučována fixní dávka 2,5 mg s.c. 1krát denně bez nutnosti monitorace aktivity anti-Xa i bez úpravy dávky dle hmotnosti. Dlouhý biologický poločas fondaparinuxu, který je výhodou v léčbě nemocných s AKS, je ovšem třeba brát v úvahu v případě nutnosti urgentního chirurgického výkonu, protože fondaparinux nemá antidotum. Použití, účinnost a bezpečnost fondaparinuxu u nemocných s AKS hodnotila rozsáhlá (přes 20 000 pacientů) studie OASIS-5 [33]. Fondaparinux v dávce 2,5 mg 1krát denně byl porovnáván s enoxaparinem v dávce 1 mg/kg 2krát denně. Přestože primárního kombinovaného cíle (úmrť, IM, refrakterní ischemie) bylo v obou ramenech dosaženo v obdobném procentu případů, léčba fondaparinuxem byla bezpečnější se statisticky významně sníženým (polovičním) výskytem závažného krvácení, a to včetně periprocedurálního krvácení ze vpichu při katetrizaci. Tato studie zároveň potvrdila, že závažné krvácení může být významnou příčinou mortality u pacientů s AKS. Během PCI byl ve studii OASIS zachycen v kateétrách výskyt trombů u obou testovaných látek, více u fondaparinuxu. Podání jen samotného fondaparinuxu během PCI tak doporučováno není, je doporučena kombinace s nefrakcionovaným heparinem. Na základě výsledků studie OASIS-5 lze fondaparinux v dávce 2,5 mg denně po dobu 5 dní nebo do propuštění považovat u AKS za vhodnou a pravděpodobně bezpečnější alternativu dosud používaných antikoagulačních léků.

Přímé inhibitory trombinu

Tyto látky se přímo váží na trombin, a tak inhibují trombinem indukovanou přeměnu fibrinogenu na fibrin. V zahraničí je dostupných několik preparátů tohoto typu, jejich účinek lze kontrolovat vyšetřením APTT nebo ACT. V některých studiích jejich podání u AKS snižovalo výskyt kardiál-

ních komplikací na úkor zvýšení výskytu krvácení, v jiných studiích (např. s bivalirudinem u PCI) došlo ke snížení jak kardiálních, tak krvácivých komplikací oproti použití standardního heparinu. Bivalirudin tak v současné době může být použit jako alternativa heparinu při jak urgentní, tak elektivní PCI [34]. Velmi vhodnou indikací pro podání přímých inhibitorů trombinu je výskyt HIT, a to i např. u kriticky nemocných s nutností antikoagulační léčby. V České republice je dostupný preparát lepirudin (Refludan), ale jeho rutinní klinické využití není příliš časté.

Inhibitory vitamínu K

V akutní fázi AKS není podání samotných inhibitorů vitamínu K (v našich podmínkách nejčastěji warfarinu) vhodné, protože nástup účinku trvá několik dní. V současné době, kdy je u pacientů s AKS používána nejčastěji kombinace kyseliny acetylsalicylové s klopido-grelem, případně další intravenózní antiagregační léky typu inhibitorů IIb/IIIa společně s antikoagulancii (heparin, LMWH, fondaparinux) je indikováno podání antagonistů vitamínu K v subakutní fázi AKS jen v případě přítomnosti ještě jiné indikace antikoagulace, např. st.p. náhradě chlopně mechanickou protézou, riziková permanentní fibrilace síní, st.p. plicní embolie a podobně. Rozhodnutí o podání trojkombinace ASA, klopido-grel, antagonisty vitamínu K není často jednoduché a předpokládaný benefit musí vyvážit zvýšené riziko krvácivých komplikací [35]. Postupujeme většinou tak, že u pacientů s nízkým rizikem tromboembolizmu ponecháme např. měsíc po AKS (rozuměj po PCI s implantací metalického koronárního stentu) jen ASA s klopido-grelem a poté tuto kombinaci změníme na ASA s inhibitorem vitamínu K (např. při paroxysmální fibrilaci síní, která dosud nebyla komplikována embolizační příhodou). U vysoce rizikových nemocných, např. po cévní mozkové příhodě v souvislosti s předpokláda-

nou embolizací u permanentní fibrilace síní, nebo u pacientů po náhradě chlopně mechanickou protézou, podáváme trojkombinaci minimálně měsíc, a to za velmi pečlivého klinického i laboratorního monitorování. Implantace lékového stentu situaci komplikuje a vyžaduje dlouhodobější podávání této rizikové trojkombinace a individuální přístup (zvláště pak u starších nemocných). Uvedená doporučení o strategii podávání antagonistů vitamínu K po AKS vychází z klinické zkušenosti a dosud nebyla potvrzena v klinických studiích. V případě akutního ošetření nemocných, kteří dlouhodobě užívají antagonisty vitamínu K, je nutné co nejdříve zjistit aktuální hodnotu INR, do té doby je vhodné být s podáním dalších antikoagulancií i s indikací invazivního výkonu uvážlivý. Nicméně v případě ischemie nereagující na konzervativní léčbu indikujeme invazivní vyšetření s případnou PCI i za situace aktivní antikoagulace antagonisty vitamínu K, podáváme ASA i klopidogrel, případně i další antikoagulaci. Zavaděč pak odstraňujeme po bezpečném poklesu INR, nebo nejlépe místo vpichu ošetříme uzavíracím zařízením. Při podávání trojkombinace ASA, klopidogrel, antagonisty vitamínu K (a často i jen při dvojkombinaci ASA a klopidogrel) je obvyklé preventivní užívání inhibitorů protonové pumpy, přestože pro tuto praxi nemáme jednoznačné literární důkazy. Tento postup teprve bude testován v randomizované klinické studii.

Shrnutí pro léčbu antikoagulancii:

- Antikoagulace (společně s antiagregací) je indikována u všech nemocných s AKS (I–A).
- Typ podané látky by měl být zvolen s ohledem na plánovanou léčebnou strategii (urgentní vs odložené invazivní vyšetření vs medikamentózní stabilizace) a riziku krvácivých komplikací u každého nemocného.
- U pacientů s vysokým rizikem plánovaných k urgentnímu invazivnímu vyšetření a revaskularizaci by měla

být co nejdříve zahájena léčba i.v. heparinem, nebo enoxaparinem nebo bivalirudinem.

- U méně urgentních stavů se zdá být vzhledem k poměru účinnosti a bezpečnosti nevhodnější použití fondaparinuxu, enoxaparin je nadále vhodný u pacientů s nízkým rizikem krvácivých komplikací. Při PCI u nemocného léčeného fondaparinuxem je nutná kombinace s nefrakcionovaným heparinem.
- Pro jiné LMWH než enoxaparin nejsou u AKS dostupné údaje z klinických studií a v těchto situacích by neměly být na rozdíl od fondaparinuxu použity.
- Antikoagulace může být do 24 hod po úspěšné perkutánní revaskularizaci ukončena, resp. bývá ponechávána preventivní dávka do plné mobilizace/vertikalizace nemocného. V případě neúspěšné revaskularizace nebo při konzervativním postupu je s antikoagulací pokračováno do dimise.

Komplikace antiagregační a antikoagulační léčby

Účinná moderní farmakoterapie, stejně jako moderní invazivní metody, přináší riziko závažných, především krvácivých komplikací [36]. Tyto komplikace pak mají nezanedbatelný vliv na prognózu nemocných a jejich výskyt může významně zvýšit riziko úmrtí, infarktu, mozkové příhody nebo orgánového poškození. Rizikové faktory krvácení (tab. 7) se do značné míry kryjí s obecným rizikovým profilem nemocného s AKS, a tak je prognóza rizikového pacienta ovlivněna nejen samotným AKS, ale i rizikem komplikací.

U rizikových pacientů je nutno indikovat kombinovanou antiagregační a antikoagulační léčbu uvážlivě, ponechávat tuto léčbu jen po nezbytně nutnou dobu a její účinek kontrolovat vyšetřením koagulačních parametrů (APTT, ACT, anti-Xa). V případě výskytu krvácivé komplikace je nutné hodnotit riziko krvácení ve srovnání s rizikem vysazení antikoagulancií a anti-

Tab. 7. Rizikové faktory výskytu krvácivých komplikací u pacientů s NSTEMI AKS.

- věk
- ženské pohlaví
- chronická renální insuficience
- anamnéza krvácení
- hypotenze
- použití LMWH a inhibitorů IIb/IIIa
- nutnost katecholaminové podpory
- anémie
- pravostranná katetrizace či jiné invazivní procedury

agregancií. Malá krvácení (např. ze vpichu po invazivní proceduře) se snažíme vyřešit lokálními opatřeními bez nebo jen s částečným vysazením antikoagulace a antiagregace. Naopak velká, život ohrožující krvácení (do mozku, do GIT, do retroperitonea) řešíme okamžitým ukončením antiagregační a antikoagulační léčby, nebo dokonce podáním antidot a krevních derivátů (mrazená plazma, destičkové koncentráty, výjimečně rekombinantní faktor VIIa).

Podávání statinů

U nemocných s akutním koronárním syndromem je podávání statinů doporučováno již v časně fázi a bez ohledu na aktuální hladinu cholesterolu [37]. Cílové hladiny LDL-cholesterolu by měly podle recentních doporučení České internistické společnosti pro kardiovaskulární prevenci u pacientů po akutním koronárním syndromu dosahovat 2,0 mmol/l, nebo dokonce méně.

Revaskularizační léčba

Revaskularizace je indikována již v časně fázi NSTEMI, měla by ovlivnit ischemii, zabránit rozvoji STEMI a úmrtí nemocných [38]. Koronární intervence (PCI) je při vhodném nálezu na věnčitých tepnách prováděna ihned v návaznosti na diagnostickou koronarografii. Méně často je indikován aortokoronární bypass, je to především u nemocných se stenózou kmene

levé věnčité tepny a při komplexním postižení 2 a 3 věnčitých tepen. U nemocných s NSTEMI AKS je již v časně fázi onemocnění nutné rozhodnout, zda bude uplatněna časně invazivní strategie léčby nebo odložená invazivní strategie. Další možností volby je postup konzervativní, při kterém je případná revaskularizace indikována až později podle klinického stavu a výsledku zátěžového testu.

Rozhodnutí o postupu léčby (invazivní vs konzervativní postup)

- **na pracovišti bez katetizační laboratoře:** hlavním cílem první fáze léčby nemocných s NSTEMI je stabilizace stavu farmakoterapií. Přesun do kardiocentra by se měl uskutečnit nejpozději do 72 hod od počátku potíží, je však nutné postupovat individuálně. Je nutné sledovat vývoj EKG nálezu, dynamiku laboratorních markerů, troponinů T nebo I, případně také CK-MB. Přetrvávající bolest, pozitivita EKG (deprese ST úseků) a pozitivita markerů jsou stavy, ke kterým je nutné přistupovat stejně jako u nemocných s akutním IM s elevací ST. U nich je indikován urgentní transport nemocného do PCI centra. Stanovení CRP má význam pro hodnocení dlouhodobé prognózy.

Při opakovaném negativním nálezu EKG i laboratorních markerů je indikováno provedení časného zátěžového EKG testu. Při negativním výsledku zátěžového testu je možná dimise, při pozitivním výsledku testu je indikováno invazivní vyšetření.

- **na pracovišti s katetizační laboratoří:** o časném invazivním postupu opět rozhoduje vývoj EKG, pozitivní biochemické markery a současné vyšší riziko nemocného: starší věk, přítomnost diabetes mellitus, poruchy rytmu, projevy srdečního selhání. Koronarografie provedená v prvních 24 hodinách upřesňuje určení rizika nemocného a indikaci časné revaskularizace podle angiografického nálezu: intervence metodou PCI nebo kardiologické

výkon [39]. Pokud jsou nálezy EKG a laboratorních vyšetření opakovaně normální, je indikováno zátěžového EKG. Při negativní výsledku zátěžového testu je možná dimise, při pozitivním výsledku testu je indikováno invazivní vyšetření. Přes toto známé doporučení je ale na většině pracovišť s katetizační laboratoří prováděno koronarografické vyšetření často i pacientům s nízkým rizikem. Čistě konzervativní postup u pacientů s prokázaným NSTEMI je indikován u nemocných s již známým neřešitelným nálezem na věnčitých tepnách, u těžce polymorbidních a u pacientů ve velmi pokročilém věku.

Perkutánní koronární intervence

V současné době je používána u více jak 80 % nemocných s NSTEMI AKS [41]. Přístup je nejčastěji přes femorální tepnu, s výhodou např. u hemodynamicky nestabilních nemocných, kdy může být následně využito k zavedení intraaortální balonkové kontrastace. Přístup cestou tepny radiální je méně častý, záleží na preferenci a zkušenostech operátora. Optimální je kompletní koronární revaskularizace, při postižení více tepen je možné zvážit časný výkon zaměřený na ošetření tepny, která je vlastní příčinou AKS. Další léze je pak možné indikovat k ošetření při druhém, odloženém výkonu. Ve většině případů je výkon ukončen implantací koronárního stentu, buď po předchozí balonkové dilataci, nebo metodou přímého stentingu. Implantace stentu příznivě ovlivňuje riziko časné okluze tepny a později výskyt restenózy. Vlastní implantace stentu by měla probíhat za plné antikoagulační léčby a po předléčení klopidogrelem. Stenty uvolňující léky (drug eluting stents – DES) jsou u AKS používány také, a přestože riziko případné subakutní trombozy ve stentu je u pacientů s AKS obecně vyšší než u stabilních pacientů, nezdá se, že by použití DES toto riziko ještě zvyšovalo [40]. Po jejich implantaci je doporučeno podá-

vání duální antiagregační léčby po dobu 1 roku. Použití metalických standardních stentů je naopak vhodné za některých specifických okolností – např. v situaci, v níž nemocný s AKS již ví, že v následujících 12 měsících musí podstoupit chirurgický výkon. Vysazení antiagregační léčby je u standardních stentů provázeno menším rizikem subakutní a pozdní trombozy ve stentu. Podrobnější informace o technice provedení koronární intervence jsou uvedeny v Doporučených postupech koronárních intervencí.

Aortokoronární bypass (AKB)

Chirurgický postup je u nemocných bezprostředně po AKS používán málo, indikace je přibližně u 10 % nemocných [41]. Antiagregační a antikoagulační léčba, která je používána u všech nemocných s AKS, může být relativní kontraindikací kardiologického výkonu. Individuálně je nutné hodnotit riziko krvácení a nutnost transfuze krevních destiček [42]. U nemocných s postižením většího počtu tepen je optimální revaskularizace všech významných stenóz s podmínkou, že u nemocných s pokračující ischemií se pro zkrácení ischemického času nejprve revaskularizuje infarktová tepna. U řady zvláště starších a polymorbidních nemocných lze zvolit i hybridní typ ošetření, tj. kombinaci PCI a chirurgického přístupu.

Shrnutí revaskularizační léčby:

- Okamžitá revaskularizace je indikována u nemocných s vysokým rizikem, s přetrvávající anginou pectoris provázenou dynamickými změnami ST úseků, hemodynamickou nestabilitou, srdečním selháním a život ohrožujícími poruchami srdečního rytmu (I-C).
- Časná revaskularizace (do 72 hod od vzniku potíží) je indikována u nemocných se středním rizikem, které se daří stabilizovat farmakoterapií (I-A).
- Vlastní výběr techniky revaskularizace (PCI vs AKB) je určen přede-

vším na základě vhodnosti koronarografického nálezu k příslušnému ošetření, s ohledem na aktuální klinický stav a komorbiditu nemocného.

- S ohledem na riziko subakutní a pozdní trombózy je nutné pečlivě vážit použití metalických vs lékových stentů – compliance pacienta, plánované vysazení duální antiagregace apod (I–C).
- Rutinní invazivní vyšetření pacientů s nízkým rizikem není doporučováno – až po případném neinvazivním průkazu koronární ischemie (III–C).

Dlouhodobá léčba

Základem všech opatření sekundární prevence po proběhlém AKS je uplatnění zásad životosprávy, doplněné medikamentózní léčbou [43]. Celou problematikou dlouhodobé léčby nemocných po jakékoliv formě AKS se podrobně zabývají jiné Doporučené postupy, zde tedy uvádíme pouze velmi stručný souhrn opatření, která je nutno u těchto nemocných uplatňovat.

Životospráva – obecná opatření

Positivní změny v životosprávě představují především ukončení kouření, dietní opatření a pravidelná fyzická aktivita. Přestat kouřit se daří přibližně 20 % nemocných, je vhodné využívat poradenství a především nová farmaka, z nichž nejlepší výsledky jsou dosahovány s vareniklinem [44]. V dietě je na prvním místě omezení soli, snížení příjmu nasycených mastných kyselin, zvýšení spotřeby ovoce a zeleniny. Doporučována je fyzická zátěž 30 min denně, 5 dnů v týdnu. Všechna opatření by měla vést ke snížení tělesné hmotnosti, BMI by měl být pod 25 kg/m².

Hypertenze

Cílové hodnoty krevního tlaku jsou pod 140/90 mm Hg u nemocných bez diabetes mellitus, pod 130/80 mm Hg u diabetiků. V ovlivnění uplatňujeme životosprávu, redukci hmotnosti a farmakoterapii.

Diabetes mellitus

Každý nemocný s AKS musí mít vyšetřenou hodnotu glukózy nalačno, glukózovou toleranci, u nemocných s diabetes mellitus je cílem udržení hodnoty HbA_{1c} ≤ 4 %. V léčbě je nutné uplatňovat dietní režim, redukci hmotnosti a farmakoterapii.

Lipidy

Ovlivnění hodnot lipidů patří k zásadním léčebným opatřením u všech nemocných s AKS, bez závislosti na hodnotách cholesterolu. Cílem jsou hodnoty LDL-cholesterolu pod 2,0 mmol/l, hodnoty HDL-cholesterolu by měly být vyšší než 1,0 mmol/l, významné je také dosažení normální hodnoty triglyceridů. V léčbě jsou užívány statiny, které nasazujeme již 1. den od počátku AKS. Pokud se nedaří dosáhnout cílových hodnot, je možné použití jejich kombinace s ezetimibem, případně s pryskyřicemi. Podrobnosti léčby, ovlivňující hodnoty lipidů, jsou uvedeny v samostatných doporučených postupech České kardiologické společnosti.

Ostatní farmakoterapie

Také v dlouhodobé léčbě se uplatňují beta-blokátory, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, blokátory receptorů pro angiotenzin-II, případně antagonisté aldosteronu, antikoagulační a látky antiagregační. Podrobnosti pro jejich podávání jsou uvedeny v samostatných doporučených postupech České kardiologické společnosti.

Rehabilitace

Každý nemocný po AKS by měl podstoupit vyšetření zátěžovým testem v období 1–2 měsíců po propuštění z hospitalizace. Návrat k přibližně polovině před AKS obvyklé fyzické aktivity je možný již během 1. měsíce po propuštění. Při určení rozsahu zátěže je podstatný stav funkce levé komory srdeční, přítomnost ischemických změn nebo arytmií při zátěžovém testu. Pacient s dobře zachovanou funkcí levé komory, dobrou tolerancí zátěže, bez

reziduální ischemie nebo indukovaných poruch srdečního rytmu při zátěžovém testu, se může vrátit do zaměstnání a k přiměřené fyzické aktivitě. Nicméně, návrat do zaměstnání je do značné míry závislý na činnosti, kterou pacient v zaměstnání provádí, těžká fyzická práce je po AKS nevhodná, naopak práce kancelářského typu je bez omezení. Pacienti se snížením systolické funkce LK pod 40 % nebo se zátěžově vyvolatelnou ischemií by se měli vyvarovat fyzické práce, kancelářská práce je možná. Významný je také rozhovor týkající se sexuální aktivity po AKS.

Doporučení pro období rehabilitace:

- během 1–2 měsíců po AKS indikováno provedení zátěžového testu
- fyzická zátěž 30 min denně, alespoň 5 dnů v týdnu
- intenzitu zátěže nutno přizpůsobovat věku a celkovému stavu nemocného

Stručný souhrn doporučeného postupu

Každý nemocný s akutním koronárním syndromem bez elevací ST úseků je ohrožen závažnými komplikacemi – rozvojem infarktu myokardu s elevacemi ST úseků, maligními arytmiemi a úmrtím. Diagnostický a léčebný postup musí být proto přesný, popsané postupy jsou obecné a pro každého nemocného musí lékař zvážit individuální odlišnosti, dané věkem, pohlavím, přítomností dalších onemocnění a klinickým stavem jak při přijetí, tak v průběhu léčby.

První setkání s nemocným

Dominujícím symptomem bude většinou bolest na hrudníku, pracovní diagnózu stanovíme po vyslechnutí základních atributů bolesti (okolnosti vzniku, charakter, lokalizace, propagace, šíření, trvání, reakce na nitroglycerin). Zjistíme pravděpodobnost ischemického původu potíží (anamnéza prodělaného IM, revaskularizace, rizikové faktory aterosklerózy), hodnotíme nález EKG. Během 10 min je možné zařazení nemocného do skupiny

infarktu s elevacemi ST úseků, infarktu bez elevací ST úseků nebo do skupiny, kde je AKS málo pravděpodobný. Odběr krve na stanovení markerů patří do uvedeného období prvních 10 min po přijetí.

Nemocný ve skupině infarktu myokardu bez elevací ST úseků (NSTEMI)

Nemocný je uložen na monitorované lůžko, ihned zahajujeme následující léčbu: kyslík 4–8/min, k dosažení saturace nad 90 %, sublingválně nebo intravenózně nitrát (pokud není systolický TK pod 90 mm Hg), dále kyselina acetylsalicylová 500 mg i.v., klopidogrel 300/600 mg nasycovací dávka, antikoagulační léčba (enoxaparin 1 mg/kg, s.c. 2krát denně, ev. standardní heparin 60–70 j/kg i.v. bolus, následovaný infuzí 12–15 j/kg/hod, maximálně 1 000 j/hod, ev. fondaparinux 2,5 mg/den s.c.), morfin podle potřeby, beta-blokátor při tachykardii nebo hypertenzi.

Z vyšetření dále provádíme: tropoiny při přijetí a za 6–12 hod, echokardiografii při přijetí, odhad časného a pozdního rizika, zhodnocení rizika krvácení. Vyhodnocujeme hlavní diferenciální diagnózy.

Určení času invazivní strategie

Z klinického nálezu, z reakce na léčbu a z výsledků časných vyšetření určíme čas zařazení invazivního vyšetření následovaného revaskularizací, perkutánní nebo chirurgickou. Urgentní koronarografie je indikována vždy při opakování anginy pectoris, dynamických změnách EKG (např. deprese ST 2 mm a více), při arytmiích a projevech srdečního selhání. Pokud je nemocný po nastavení farmakoterapie stabilizován, neopakuje se bolest, EKG je stacionární, nejsou projevy elektrické a hemodynamické nestability a nedochází k nepřiměřené elevaci troponinů po 6–12 hod, je možné iniciálně postupovat konzervativně.

Literatura

1. Thygesen K, Alpert JS, White HD et al. Universal definition of myocardial infarction. Expert consensus document. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525–2538.
2. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598–1660.
3. Anderson JL, Adams CD, Antman EM et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction); American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; Society for Academic Emergency Medicine. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: e1–e157.
4. Hamm C, Heeschen C, Falk E et al. Acute coronary syndromes: pathophysiology, diagnosis and risk stratification. In: Camm AJ, Luescher TF, Serruys PW (ed). *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Oxford: Blackwell Publishing 2006: 333–366.
5. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868–874.
6. Ardissino D, Merlini PA, Ariens R et al. Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1997; 349: 769–771.
7. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with „normal“ coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005; 293: 477–484.
8. Tofler GH, Muller JE. Triggering of acute cardiovascular disease and potential preventive strategies. *Circulation* 2006; 114: 1863–1872.
9. Widimský P, Želízko M, Jánký P et al (on behalf of the CZECH investigators). The incidence, treatment strategies and outcomes of acute coronary syndromes in the „reperfusion network“ of different hospital types in the Czech republic: results of the Czech evaluation of acute coronary syndromes in hospitalized patients (CZECH) registry. *Int J Cardiol* 2007; 119: 212–219.
10. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005; 26: 18–26.
11. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram > 10 min after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006; 97: 437–442.
12. Kaul P, Fu Y, Chang WC et al. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 64–71.
13. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342–1349.
14. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1139–1147.
15. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 437–445.
16. Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ et al. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004; 147: 623–629.

17. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003; 348: 1104–1111.
18. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J et al. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina Refractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1535–1542.
19. Chaitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force of Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003; 108: 1146–1162.
20. Veselka J. Hledá se kardiolog. *Zn.: Znalost CT a MR srdce nutná! Cor Vasa* 2007; 49: 346–347.
21. Luchi RJ, Scott SM, Deupree RH. Comparison of medical and surgical treatment for unstable angina pectoris. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1987; 316: 977–984.
22. Fedullo PF, Tapon VF. Clinical practise. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1247–1256.
23. Hasdai D, Lev EI, Behar S et al. Acute coronary syndromes in patients with pre-existing moderate to severe valvular disease of the heart: lessons from the Euro-Heart Survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003; 24: 623–629.
24. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006; 333: 1091.
25. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835–842.
26. Perez de Isla L, Zamorano J, Quezada M et al. Prognostic significance of functional mitral regurgitation after a first non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2006; 27: 2655–2660.
27. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E et al. MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. Effects of ranolazine of recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007; 297: 1775–1783.
28. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
29. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. 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.
30. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 5135–5485.
31. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J et al. One-year clinical outcomes with abciximab vs. placebo in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after pre-treatment with clopidogrel: results of the ISAR-REACT 2 randomized trial. *Eur Heart J* 2008; 29: 455–461.
32. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 1885–2035.
33. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S et al. Efficacy and safety of fondaparinux compared to enoxaparin in 20,078 patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. The OASIS (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes)-5 Investigators. *N Engl J Med* 2006; 354: 1464–1476.
34. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355: 2203–2216.
35. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG et al. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25 307 patients. *Eur Heart J* 2006; 27: 519–526.
36. Fox KA, Mehta SR, Peters R et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004; 110: 1202–1208.
37. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
38. Bavy AA, Kumbhani DJ, Rassi AN et al. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1319–1325.
39. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA et al. Routine vs. selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293: 2908–2917.
40. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E et al. Incidence, predictors and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126–2130.
41. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005; 353: 1095–1104.
42. Solodky A, Behar S, Boyko V et al. The outcome of coronary artery bypass grafting surgery among patients hospitalized with acute coronary syndrome: the Euro Heart Survey of acute coronary syndrome experience. *Cardiology* 2005; 103: 44–47.
43. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO et al. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1581–1583.
44. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113: 2363–2372.

MUDr. Jan Bělohávek

www.vfn.cz

e-mail: jan.belohlavek@vfn.cz

Doručeno do redakce: 10. 3. 2008