

# Lekovi koji se koriste u akutnom koronarnom sindromu

Branka Terzić, Jelena Stepanović

Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije; Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

## 1. Aspirin

Pri sumnji na AIM, bolesniku treba odmah dati aspirin u dozi od 150-300 mg da sažvaće, po mogućstvu oblik koji nije gastrozestantan. Nakon toga, aspirin u dozi od 100mg na dan treba nastaviti kao dugotrajnu terapiju, izuzev u slučaju jasnih kontraindikacija (alergija na aspirin, gastrično krvarenje posle upotrebe aspirina). Aspirin je indikovano u svim kliničkim prezentacijama ishemijske bolesti srca, kao i u nemoj ishemiji (Tabela 1).

## 2. Derivati tienopiridina

### 2.1. Klopidogetrel

Klopidogetrel je antitrombocitni lek koji se u jetri metaboliše u aktivni oblik. Zbog toga se kod bolesnika u pPCI primenjuje doza opterećenja od 600 mg da bi se brže dostigla visoka koncentracija leka. Treba nastaviti dnevnu dozu klopidogetrela od 75 mg/dan (Tabela 1). Rezistencija na klopidogetrel je posledica smanjene količine enzima CYP 2C19 u jetri odgovornih za metaboličku konverziju klopidogetrela u aktivnu formu leka. Ustanovljeni su laboratorijski testovi za ispitivanje genski uslovljene rezistencije na klopidogetrel koja se javlja kod 2-14% ljudi. Kod bolesnika sa STEMI lečenih fibrinolitičkom terapijom, pored aspirina, potrebno je dati i klopidogetrel u dozi opterećenja od 300 mg, a za starije od 75 godina, zbog rizika od krvarenja dozu od 75 mg. Klopidogetrel se dalje primenjuje paralelno sa aspirinom u dozi od 75 mg/dan, najkraće 12 meseci.

### 2.2. Tiklopidin

Tiklopidin je prvi antitrombocitni lek, derivat tienopiridina. Zamenjen je klopidogetrelom zbog toga što češće od klopidogetrela izaziva neželjene reakcije kao što su leukopenija, neutropenija i trombocitopenija. Većina bolesnika koja ispoljava rezistenciju na klopidogetrel ima dobar antitrombocitni efekat na tiklopidin. Dnevna doza tiklopidina je 2x250 mg. U toku prva 3 meseca terapije tiklopidinom potrebna je kontrola krvne slike zbog rizika od leukopenije i/ili neutropenije. Poremećaji u krvnoj slici su reverzibilni i posle prekida terapije tiklopidinom dolazi do oporavka. Dužina terapije je kao i za klopidogetrel.

### 2.3. Prasugrel

Za razliku od ostalih derivata tienopiridina, prasugrel izaziva brži, stabilniji i izraženiji antitrombocitni efekat. U poređenju sa klopidogetrelom, efekat prasugrela nastaje

brže i pouzdaniji je. Doze: 60 mg je doza opterećenja, a zatim 10 mg/dan. Zbog rizika od krvarenja treba izbegavati primenu kod starijih od 75 godina, zatim kada postoji visok rizik od krvarenja (ulkus, oralni antikoagulansi, fibrinolitici, hronična primena NAIL). Kod osoba lakših od 60 kg doza održavanja je 5 mg/dan.

### 2.4. Tikagrelor

Tikagrelor je nukleozidni analog, antagonist ADP receptora na trombocitima kao i tienopiridini. Tikagrelor predstavlja aktivnu formu leka (nije potrebna njegova metabolička transformacija u jetri) i zato ispoljava brži antitrombocitni efekat koji je reverzibilan. Trombocite koje je inhibirao postaju aktivni posle nekoliko dana, za razliku od tienopiridina gde su ti trombociti isključeni iz funkcije u toku njihovog životnog veka, tj potrebno je stvaranje novih trombocita. Doza opterećenja je 180 mg, a na dalje 2x90 mg/dan.

## 3. Antagonisti glikoproteinskih IIb/IIIa receptora

Izgleda da je efikasnost i bezbednost antagonista GP IIb/IIIa najveća kada se primenjuju tokom PCI.

### 3.1. Abciximab

Abciximab je ukršteno mišje/humano monoklonsko antitelo, koje se vezuje za glikoproteinski IIb/IIIa receptor na trombocitima i veoma moćno inhibiše agregaciju trombocita. Abciximab se primenjuje sa aspirinom i heparinom. Doze: pre početka PCI, IV bolus 0,25 mg za 10-60 minuta, a zatim kontinuirana IV infuzija u dozi od 0.125 µg/kg/min (max. 10 µg/min) u toku 12 h (Tabela 1).

### 3.2. Tirofiban

Tirofiban treba primenjivati samo kod bolesnika sa IBS i visokim rizikom pri PCI, posebno kod bolesnika sa NSTEMI (Tabela 1). Tirofiban se daje u toku 30 min u dozi od 0,4 µg/kg/min, a zatim 0,1 µg/kg/min 12-24h.

## 4. Antikoagulantni lekovi

### 4.1. Heparin

Antikoagulantni lekovi se primenjuju kod svih bolesnika sa AKS (STEMI, NSTEMI, NAP) istovremeno sa antitrombocitnim lekovima. Nefrakcionisani heparin (UFH) se daje intravenski u bolusu u dozi od 60 j/kg (bolus od 5000 ij za bolesnike >65kg; iv bolus od 4000 ij za bole-

snika <65 kg), i infuzija 12 j/kg, maksimalno do 1000 j/h uz kontrolu aPTT, koje treba da bude 50-70s (ili ACT 250–350s, a zajedno sa antagonistima GP IIb/IIIa 200–250s). Nastaviti infuziju heparina do dolaska u salu (uz kontrolu aPTT-a). Kod bolesnika sa AIM i pPCI ne treba rutinski nastavljati heparin, osim kod bolesnika sa aneurizmom leve komore sa tromba, ili bez njega, kod AF, produžene vezanosti za postelju, odloženog uklanjanja uvodnika ili prethodno prisutnih indikacija za oralnu antiokoagulantnu terapiju. Ne treba menjati nefrakcionisani heparin sa frakcionisanim i obrnuto zbog rizika od hemoragijskih komplikacija. U slučaju krvarenja ili predoziranja heparina, antidot je protamin sulfat (1 mg protamina neutrališe 80-100 ij heparina, ili prema vrednosti aPTT ili ACT). Protamin sulfat se daje sporo intravenski 5 mg u minuti, do maksimalne doze od 50 mg.

#### 4.2. Nisko molekularni heparini (LMWH)

Enoksaparin se daje u dozi 1 mg/kg s.c. na 12 h za prevenciju ishemijskih komplikacija u NAP i NSTEMI. Terapija enoksaparinom može da se započne i.v. bolusom u dozi od 0,3 mg/kg u STEMI, a zatim potkožno. Za bolesnike sa bubrežnom insuficijencijom i za starije od 75 godina doza enoksaparina je 0,75 mg/kg s.c., bez i.v. bolusa. Antidot za LMWH je protamin sulfat: 1 mg protamina neutrališe 100 ij LMWH. Daje se i.v. intermitentno brzinom od 5 mg u minuti, ili u sporijem infuziju do maksimalne doze od 25 do 50 mg.

Dalteparin: doza 120 J/kg na 12 h

Nadroparin: doza 86J/kg na 12 h

#### 4.3. Bivalirudin

Bivalirudin je sintetski polipeptid, analog hirudina (prirodni antikoagulant izolovan iz pijavica), direktni inhibitor trombina. Ima brz i pouzdan antikoagulantni efekat, brzo se eliminiše iz organizma. Bezbedan je i kod bolesnika koji na heparin dobiju HIT tip II. Kod bolesnika sa planiranom PCI procedurom daje se i.v. kao bolus u dozi od 0,1 mg/kg, a zatim u infuziji 1,25 mg/kg/hr. Nema antidota.

#### 4.4. Fondaparin

Fondaparin je sintetski pentsaharid, aktivni centar heparina koji inhibiše faktor Xa posredstvom antitrombina. Ne deluje direktno na trombin. Primenjuje se s.c. u dozi od 2,5 mg/dan, do PCI procedure. Nema antidota.

## 5. Oralna antikoagulantna terapija

Oralna antikoagulantna terapija kod bolesnika sa dvojnog antitrombotičnom terapijom se preporučuje samo ako postoji paroksizmalna ili permanentna atrijalna fibrilacija (CHADS<sub>2</sub> skor ≥ 2), tromba u levoj komori, kod prethodne embolije pluća i/ili tromboze dubokih vena, kod bolesnika sa veštačkim srčanim zaliscima. Potreban je oprez kod bolesnika sa dvojnog antitrombotičnom terapijom i indikacijama za produženu oralnu antikoagulantnu terapiju (treba izbegavati implantaciju DES-ova). Kod trojne terapije doza aspirina treba da bude niža od 100 mg, a INR maksimalno 2-2,5. Treba sugerisati što je moguće kraću trojnu terapiju, uz češću kontrolu INR-a.

## 6. Fibrinolitikni lekovi

Trombolitički lekovi se koriste radi rastvaranja okluzivnog tromba u infarktnoj arteriji kod bolesnika sa STEMI. Efikasnost trombolitičke terapije zavisi od starosti tromba, tako da je period od početka infarktne bola do primene leka od bitnog uticaja na uspešnost reperfuzije. Smatra se da su fibrin specifični trombolitici (alteplaza i tenekteplaza) efikasniji. Posle fibrinolitika se daje infuzija heparina (1000 j/h, tako da aPTT bude 50-70s).

### 6.1. Streptokinaza

Doziranje: 1,5 MegaJ u i.v. infuziji za 30-60 min. Pri bržem davanju je moguća hipotenzija koja je najčešće prolazna. Retko je potrebno prekinuti infuziju i nastaviti je odmah po uspostavljanju hemodinamske stabilnosti. S obzirom na to da je streptokinaza bakterijskog porekla, moguće su febrilne i alergijske reakcije na lek. Zbog imunogenih svojstava od 5 dana do 12 meseci od primene leka, streptokinaza ne sme ponovo da se da istom bolesniku.

### 6.2. Alteplaza

Alteplaza je tkivni aktivator plazminogena. Doziranje: i.v. bolus u dozi od 15 mg, a zatim i.v. infuzija u dozi od 50 mg za 30min, a zatim 35 mg za sledećih 60 minuta (ubrzani protokol). Za bolesnike koji imaju telesnu masu <67 kg, u prvih 30 minuta infuzije, primenjuje se maksimalna doza od 0,75 mg/kg TM.

### 6.3. Tenekteplaza

Tenekteplaza je po mehanizmu dejstva i strukturno veoma slična alteplazi, ima duži poluživot u plazmi i može da se primeni u obliku i.v. bolusa prehospitalno. Nije indikovana za lečenje bolesnika sa STEMI nakon 6h od početka simptoma. Doziranje: bolus od 0,5 mg/kg TM, maksimalno 50 mg i.v, za nekoliko sekundi.

Kontraindikacije za fibrinolitiknu terapiju su predstavljene u okviru akutnog koronarnog sindroma.

**Neželjene reakcije fibrinolitika:** s obzirom na mehanizam dejstva fibrinolitika, najznačajnije su hemoragijske komplikacije (gastrointestinalne, intrakranijalne, perikardne i retroperitonealne).

## 7. Terapija bola u ishemijskog bolesti srca

Za lečenje jakog bola u AIM i NAP daje se i.v. morfin u dozi od 2-4-6 mg, u intervalima od 10 do 15 minuta do maksimalne doze od 1 mg/kg za nekoliko sati. Za redukciju bola se još koristi terapija kiseonikom, primena beta blokatora i i.v. nitroglicerina (aplikacija spreja nitroglicerola). Korisno je imati nalokson (antagonist morfina u slučaju respiratorne depresije).

## 8. Primena kiseonika

Nije potrebna rutinska primena kiseonika u IBS, značajna je za bolesnike sa edemom pluća i lošijom satricijom kiseonika (SO<sub>2</sub><90%). Primenjuje se u količini od 2 do 4l/min preko nazalnog katetera.

**Tabela 1. Antitrombinski lekovi u revaskularizacionim procedurama miokarda<sup>1</sup>**

<b>Elektivne PCI</b>			
<b>Antitrombocitna terapija</b>		<b>Klasa preporuke</b>	<b>Nivo dokaza</b>
	aspirin	I	B
	klopidogrel	I	A
	klopidogrel – pretretman sa udarnom dozom od 300 mg > 6h pre PCI (ili 600 mg > 2h pre)	I	C
	*GP IIb-IIIa antagonisti (u slučaju kritične situacije)	IIa	C
<b>Antikoagulantna terapija</b>			
	nefrakcionisani heparin	I	C
	enoksaparin	IIa	B
<b>NSTE-AKS</b>			
<b>Antitrombocitna terapija</b>			
	aspirin	I	C
	klopidogrel (600 mg udarna doza što je pre moguće)	I	C
	klopidogrel (9-12 meseci nakon PCI)	I	B
	prasugrel	IIa	B
	tikagrelor	I	B
	* GP IIb-IIIa antagonisti (kod bolesnika sa dokazanim velikim opterećenjem intrakoronarnim trombom)		
	absiksimab (sa dvojnomo antitrombocitnom terapijom)	I	B
	tirofiban, eptifibatid	IIa	B
	davanje GP IIb-IIIa antagonista unapred	III	B
<b>Antikoagulantna terapija</b>			
veoma visok rizik za ishemiju	nefrakcionisani heparin (+GP IIb-IIIa antagonist)	I	C
	bivalirudin (monoterapija)	I	B
srednji do visok rizik za ishemiju	nefrakcionisani heparin	I	C
	bivalirudin	I	B
	fondaparinuks	I	B
	enoksaparin	IIa	B
nizak rizik za ishemiju	fondaparinuks	I	B
	enoksaparin	IIa	B
<b>STEMI</b>			
<b>Antitrombocitna terapija</b>			
	aspirin	I	B
	klopidogrel (600 mg udarna doza što je pre moguće)	I	C
	prasugrel	I	B
	tikagrelor	I	B
	* GP IIb-IIIa antagonisti (kod bolesnika sa dokazanim velikim opterećenjem intrakoronarnim trombom)		
	absiksimab	IIa	A
	eptifibatid	IIa	B
	tirofiban	IIb	B
	davanje GP IIb-IIIa antagonista unapred	III	B
<b>Antikoagulantna terapija</b>			
	bivalirudin (monoterapija)	I	B
	nefrakcionisani heparin	I	C
	fondaparinuks	III	B

## 9. Beta blokatori

Primena  $\beta$ -blokatora u AIM se započinje u akutnoj fazi, a zatim se nastavlja dugotrajna terapija, osim u slučaju postojanja kontraindikacija. Svi bolesnici posle AIM treba da dobiju dugotrajnu terapiju beta blokatorima ukoliko nema kontraindikacija (**klasa preporuke I, nivo dokaza A**). Neželjena dejstva  $\beta$ -blokatora: srčana insuficijencija, bronhospazam, bradikardija, hipotenzija.

## 10. Nitroglicerol

Prva upotreba nitroglicerola je bila sublingvalna i utvrđeno je da deluje antianginozno, ne toliko zbog toga što dilatira sužene koronarne arterije, već prevashodno zbog venodilatacije što dovodi do smanjenja venskog priliva u desno i levo srce, pa putem Laplaceovog zakona smanjuje zidni stres a samim tim i potrebu miokarda za kiseonikom, čime se uravnotežuju potrebe i snabdevanje miokarda kiseonikom.

Nitroglicerol (početna doza 10 $\mu$ g/kg i.v.) uz hemodinamski monitoring treba primeniti kod bolesnika sa prisutnim anginoznim bolovima zbog perzistentne ili rekurentne ishemije, kod svih bolesnika sa AIM i srčanom insuficijencijom, kod izražene hipertenzije i velikih prednjih AIM. Intravenski nitroglicerol je od koristi kada je u AKS prisutan i koronarni vazospazam. Kontraindikacije: hipotenzija, AIM inferiorne lokalizacije sa infarkt desne komore. Neželjene reakcije: glavobolja, hipotenzija, hipotenzija sa bradikardijom.

## 11. ACE inhibitori

ACE inhibitori su indikovani kod bolesnika sa STEMI koji imaju disfunkciju leve komore, hipertenziju ili dijabetes (**klasa preporuke I, nivo dokaza A**), kao i kod bolesnika sa NSTEMI i NAP sa dijabetesom, srčanom insuficijencijom, EF < 40% i hipertenzijom. Ukoliko nema kontraindikacija, terapiju treba započeti unutar 24 h, ili kod postizanja hemodinamske stabilnosti. Neželjene reakcije: hipotenzija, hiperkalijemija, porast kreatinina, kašalj, angioedem. Za bolesnike koji ne tolerišu ACE inhibitore, treba razmotriti primenu sartana (antagonista AT1 receptora).

## 12. Statini

Svi bolesnici sa AIM treba istog dana da dobiju jedan od statina ukoliko nisu prisutne jasne kontraindikacije (oštećenje jetre, miopatija na statine). U akutnoj fazi statini se preporučuju nezavisno od vrednosti holesterola.

## 13. Antagonist aldosterona

Treba razmotriti davanje eplerenona kod bolesnika posle AIM sa sistolnom disfunkcijom leve komore i simptomima srčane insuficijencije (EF<40%), ukoliko je bolesnik prethodno bio na terapiji ACE inhibitorima, ako je klirens kreatinina > od 30 ml/min, a serumski K < od 5 mm/l.

## 14. Sekundarna prevencija

Lekove koji su propisani u bolnici treba nastaviti i dalje. Aspirin i  $\beta$ -blokator doživotno, a ako bolesnik ima jasne kontraindikacije za aspirin, dati klopidogrel; ACE inhibitor ako je pridružen dijabetes, srčana insuficijencija i hipertenzija. Ukoliko bolesnik ne toleriše ACE inhibitore, treba dati jedan lek iz grupe sartana. Statin primeniti dugotrajno za rigoroznu kontrolu lipida. Ukoliko bolesnik ne toleriše statin dati fibrat i omega 3 masne kiseline. Moguća je istovremena primena statina i fibrata ukoliko su povišeni trigliceridi, uz veliku opreznost od miopatije. Obavezna je izmena načina života, redukciona, hipokalorijska i hipolipemijska dijeta, aerobna fizička aktivnost uz primenu lekova.<sup>2</sup>

## 15. Rizik od krvarenja tokom hirurških intervencija

Svi bolesnici koji su na dvojnjoj antitrombocitnoj terapiji imaju povećan rizik od hemoragijskih komplikacija tokom hirurških intervencija. Kod velikih hirurških intervencija sa visokim hemoragijskim rizikom, kod bolesnika koji imaju indikacije za dvojnju antitrombocitnu terapiju, prekida se klopidogrel 5-7 dana, a tikagrelor 48-72h. Kod bolesnika sa visokim rizikom za trombozu stenta (DE stent, skorašnja PCI) po prekidu klopidogrela treba dati i.v. tirofiban, a odmah posle hirurške intervencije započeti klopidogrel dozom opterećenja.

### Literatura:

1. Wijns W, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J., 2010; 31 (20): 2501-55.
2. Van de Werf F, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J., 2008; 29 (23): 2909-45.