

TROMBOLYTICKÁ LIEČBA AKÚTNEHO INFARKTU MYOKARDU

REM KOVÁ-OKRUCKÁ A.

THROMBOLYTIC THERAPY IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

The data gained from clinical studies in the past years have indicated that the thrombolytic therapy (TL) has favourable effect on patients with acute myocardial infarction (AMI). It is aimed at reperfusion in the ischaemic area, a decrease in the extent of infarction site and a decrease in mortality.

TL administered within the initial hours after the onset of AMI leads to better results than when administered after several hours. Currently, TL is not limited by age. The patients who were given streptokinase (SK) or anistreplase (APSAC) prior to more than 4 days, if necessary, urokinase or alteplase (rt-PA) should be given. There are differences in the opinions as to the optimal selection of thrombolytic drugs. However, all currently used drugs lead to a significant decrease in mortality due to AMI. The preferential use of accelerated administration of rt-PA in contrast to SK is justified in younger patients with extensive AMI of the anterior wall, in whom the therapy has begun within 4 hours since its onset.

The occurrence of severe bleeding indicates that TL should be halted and coagulation factors should be replaced by freshly frozen plasma or fibrinogen concentrate, if necessary, transfusion of full blood should take place. If the severe bleeding occurs shortly after the administration of SK, the persisting plasmaemia can be arranged by antifibrinolytic drugs.

An improvement in TL results can be achieved by adjuvant antithrombotic therapy. At the same time, in addition to acetylsalicylic acid, the patient treated with rt-PA should be given heparin. Heparin administration is not necessary in patients treated with SK or APSAC. However, heparin is indicated in patients at risk due to systemic embolization in congestive heart disease, extensive infarction or atrial fibrillation. (*Tab. 1, Ref. 28.*)

Key words: acute myocardial infarction, thrombolytic therapy, antithrombotic therapy, streptokinase, alteplase (rt-PA), heparin, reperfusion/reocclusion of coronary artery.

Bratisl Lek Listy 1998; 99: 157—161

Údaje z veľkých klinických štúdií v posledných rokoch poukázali na priaznivý účinok trombolytickej liečby (TL), ktorá vedie k celkovému zníženiu mortality u pacientov s akútnym infarktom myokardu (Kovář, 1994).

Údaje z veľkých klinických štúdií v posledných rokoch poukázali na priaznivý účinok trombolytickej liečby (TL) u pacientov s akútnym infarktom myokardu (AIM). Jej cieľom je reperfúzia ischemickej oblasti, zníženie rozsahu ložiska infarktu a zníženie mortality.

TL podaná v prvých hodinách od vzniku AIM vedie k lepším výsledkom než jej podanie po niekoľkých hodinách. V súčasnosti TL už nie je limitovaná vekom. Pacienti, ktorí pred viac ako 4 dňami dostali streptokinázu (SK) alebo anistreplázu (APSAC), musia v prípade potreby dostať urokinázu alebo alteplázu (rt-PA). Na výber optimálneho trombolytika sú rozdielne názory. Všetky z doterajších trombolytík však vedú k významnému zníženiu mortality pri AIM. Prednostné použitie akcelerovaného podania rt-PA oproti SK je odôvodnené u mladších pacientov, s rozsiahlym AIM prednej steny, u ktorých sa liečba začala do 4 hodín od jeho vzniku.

Pri výskyte závažného krvácania by sa mala TL zastaviť, koagulačné faktory substituovať čerstvou zmrazenou plazmou alebo koncentrátom fibrinogénu, podľa potreby sa podáva transfúzia plnej krvi. Ak sa závažné krvácanie vyskytne krátko po podaní SK, pretrvávajúcu plazminémiu možno upraviť antifibrinolytikami.

Zlepšenie výsledkov TL možno dosiahnuť adjuvantnou antitrombotickou liečbou. Okrem kyseliny acetylsalicylovej by pacienti liečení rt-PA mali súčasne dostať aj heparín. Pri liečbe SK alebo APSAC nie je síce potrebné podanie heparínu, je však indikované u pacientov s rizikom systémovej embolizácie pri kongestívnom zlyhaní srdca, rozsiahlom infarkte alebo fibrilácii predsieni. (*Tab. 1, lit. 28.*)

Kľúčové slová: akútny infarkt myokardu, trombolytická liečba, antitrombotická liečba, streptokináza, altepláza (rt-PA), heparín, reperfúzia/reoklúzia koronárnej artérie.

Bratisl. lek. Listy, 99, 1998, č. 3—4, s. 157—161

Oživenie záujmu o TL na začiatku 80. rokov bolo spojené s rozsiahlymi angiografickými štúdiami. Koronarografiou vykonanou v prvých 6 hodinách vývoja transmuralného infarktu myokardu sa totiž zistila úplná trombotická oklúzia až v 85 % prípadov (Cairns, 1996). Ako prvá sa klinicky použila streptokináza, neskôr urokináza a tkanivový aktivátor plazminogénu (altepláza, rt-PA). Acylovaný aktivátorový komplex plazminogénu a streptokinázy (anistrepláza, APSAC) a prekurzor urokinázy (prourokináza, scu-PA) majú síce teoretické výhody oproti streptokináze a urokináze, ich klinický význam je však v zásade podobný.

I. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave
Ist Intern Clinic, Medical Faculty, Comenius University, Bratislava
Address for correspondence: A. Okrucká, MD, PhD, I. interná klinika LFUK, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovakia.
Phone: +421.7.3590 800, Fax: +421.7.325 875

Široké použitie TL aj u nás zrevolucionizovalo liečbu akútneho infarktu myokardu (Janoušek a spol., 1987, 1988; Penka a spol., 1987; Toman a spol., 1987; Malý a spol., 1991; Malý, 1992; Hromec a spol., 1993; Murín, 1995). Jej cieľom je reperfúzia ischemickej oblasti, zníženie rozsahu ložiska infarktu a zníženie mortality. Zlepšenie výsledkov TL možno dosiahnuť adjuvantnou antitrombotickou liečbou (Okrucká, 1996).

Trombolytická liečba a zníženie mortality

Veľkými klinickými štúdiami (GISSI, 1986; ISIS-2, 1988) sa pri akútnom infarkte myokardu (AIM) zistilo po liečbe streptokinázou (SK) v dávke 1,5 mil j za h v porovnaní s konvenčnou liečbou významné zníženie včasnej mortality. Ďalšie zníženie rizika sa dosiahlo podávaním kyseliny acetylsalicylovej (ASA) v dávke 160 mg denne (ISIS-2, 1988).

Vzhľadom na vyššiu špecifickosť voči fibrínu sa od rt-PA očakávala vyššia účinnosť s nižším výskytom komplikácií. V štúdiu GISSI-2 (1990) sa však nezistil rozdiel medzi SK (v dávke 1,5 mil j za 30–60 min) a rt-PA (v dávke 100 mg za 2 h).

V štúdiu ISIS-3 (1992) sa vzájomne posudzovala účinnosť troch trombolytík (SK, APSAC, rt-PA) s následnou liečbou heparínom (12 500 j subkutánne 2-krát denne počas 7 dní) alebo bez nej.

Výrazné rozdiely v mortalite medzi jednotlivými trombolytikami sa pritom nezistili. Ani podávanie heparínu nevedlo k jej významnému zníženiu. Ďalšie štúdie však poukazovali na to, že úprava dávkovania rt-PA a kombinácie trombolytík špecifických

voči fibrínu s nešpecifickými by mohli byť účinnejšie ako štandardné schémy, ktoré sa použili v predchádzajúcich štúdiách.

Predpokladalo sa, že aj dávkovanie heparínu v štúdiu GISSI-2 (1990) a ISIS-3 (1992) mohlo byť suboptimálne. Preto vznikla ďalšia štúdia GUSTO (The GUSTO Investigators, 1993; The GUSTO Angiographic Investigators, 1993), v ktorej boli pacienti randomizovaní do 4 skupín: 1. akcelerované podanie rt-PA 100 mg/60 min súčasne s heparínom (bolus 5000 j intravenózne, potom kontinuálna infúzia po dobu minimálne 48 h, za monitorovania aktivovaným parciálnym tromboplastíovým časom — APTT), 2. SK 1,5 mil j/60 min spolu s heparínom intravenózne, 3. SK 1,5 mil j/60 min plus heparín 12 500 j subkutánne 2-krát denne počas 7 dní, 4. kombinácia rt-PA a SK a súčasne heparín intravenózne. Pri akcelerovanom podaní rt-PA sa v porovnaní s SK významnejšie znížila nielen 30-dňová, ale aj ročná mortalita (Califf a spol., 1996). Krvácavé komplikácie však boli častejšie pri akcelerovanom podaní rt-PA ako v skupine s SK. Priaznivý účinok akcelerovaného podania rt-PA oproti SK závisí pritom od veku pacienta, od tzv. časového okna a lokalizácie infarktu.

Pri intravenózne trombolytickej liečbe (SK, APSAC, rt-PA) v prvých hodinách vzniku AIM sa v porovnaní s placebom dokázalo zníženie včasnej i neskorkej mortality. Priaznivý účinok však môže byť rôzny podľa charakteru jednotlivých pacientov a tzv. časového okna. U pacientov nad 70 rokov bol priaznivý účinok relatívne nižší ako u mladších pacientov, no pri relatívne vyššom znížení mortality. Vo všetkých štúdiách bol teda priaznivý účinok u starších pacientov absolútne vyšší. Preto je dnes vek nad 70 ro-

Tab. 1. Kontraindikácie trombolytickej liečby.

Absolútne kontraindikácie

- disekujúca aneurýzma aorty
- akútna perikarditída
- aktívne krvácanie
- protilátky proti SK a alergia na SK (možno použiť rt-PA alebo UK)

Relatívne kontraindikácie

- možný zdroj krvácania: krvácanie do mozgu alebo iné cievne mozgové poruchy (maligné nádory, artériovenózne malformácie) kedykoľvek v minulosti,
- krvácanie z gastrointestinálneho a genitourinárneho systému alebo ischemická mozgová príhoda v posledných 6 mesiacoch,
- väčší chirurgický výkon, biopsia orgánov, punkcia nekomprimovateľnej cievy, dlhšia kompresia hrudníka (kardiopulmonálna resuscitácia), každá väčšia trauma, ale aj menšia trauma hlavy v posledných 2-4 týždňoch
- diabetická proliferatívna retinopatia
- ťažká hypertenzia (systolický tlak krvi viac ako 200 mmHg, diastolický viac ako 120 mmHg)
- gravidita
- krvácavé prejavy v anamnéze
- porucha funkcie pečene
- zhubné nádorové ochorenia

Tab. 1. Contraindications of thrombolytic therapy.

Absolute contraindications

- dissecting aortic aneurysm
- acute pericarditis
- active bleeding
- antibodies against SK and allergy to SK (rt-PA or UK can be used)

Relative contraindications

- the possible source of bleeding: cerebral bleeding or other vascular cerebral defects (malignant tumors, arterial and venous malformations) in patient's history
- bleeding from gastrointestinal and genitourinary system or ischaemic cerebral episode within the past 6 months
- extensive surgery, biopsy of organs, puncture of incompressible vessel, prolonged compression of the chest (cardiopulmonary resuscitation), all great traumas, including small trauma of the head within the past 2-4 weeks
- diabetic proliferative retinopathy
- severe hypertension (systolic blood pressure exceeding 200 mmHg, diastolic blood pressure exceeding 120 mmHg)
- pregnancy
- bleeding in patient's case history
- functional liver disturbances
- malignant tumor diseases

kov skôr indikáciou, ako bol kedysi kontraindikáciou TL. Existujú významné dôkazy o tom, že TL v prvých hodinách od vzniku AIM vedie k lepším výsledkom ako jej podanie po viacerých hodinách (Koren a spol., 1985). V štúdiu GISSI (1986) sa najvýraznejšie zníženie mortality dosiahlo u pacientov liečených trombolýzou do 1 hodiny od vzniku AIM, s postupne narastajúcim percentom mortality v závislosti od času od podania TL. V štúdiu ISIS-2 (1988) sa napr. mortalita znížila o 29,6 % u pacientov, ktorí dostali SK do 6 hodín od vzniku AIM, ale len o 18 % u pacientov liečených SK medzi 6. a 24. h po jeho vzniku. Z týchto pozorovaní vyplýva, že u pacientov so symptómami AIM je potrebné podať TL čo najskôr. Najlepšie výsledky sa dosahujú, ak sa trombolýza uskutoční do 6 hodín, priaznivé výsledky však možno dosiahnuť až do 12 hodín od vzniku infarktu (ACC/AHA Practice Guidelines, 1996).

Trombolytická liečba, rekanalizácia koronárnej artérie a funkcia ľavej komory

Koronarografickými štúdiami sa zistilo, že k spontánnej reperfúzií dochádza medzi 12. a 24. h od vzniku koronárnej oklúzie asi v 35 %, do 3 týždňov až v 83 %. V pôvodne rekanalizovaných cievach môže v nasledujúcich dňoch vzniknúť reoklúzia v 5–30 %. K rýchlej rekanalizácii dochádza po intrakoronárnom podaní podstatne častejšie ako po intravenóznom podaní SK (Cairns a spol., 1992). Angiografické štúdie vo všeobecnosti dokázali lepšiu reperfúziu pri použití rt-PA v porovnaní s SK (Verstraete a spol., 1985; Cheseboro a spol., 1987). Podľa angiografických náleзов štúdie GUSTO došlo po 90 minútach k rekanalizácii v 81 % pri akcelerovanom podaní rt-PA, v 73 % pri rt-PA/SK, v 61 % pri SK/heparín intravenózne a v 54 % pri SK/heparín subkutánne (The GUSTO Angiographic Investigators, 1993).

V súčasnosti je známe, že k včasnej rekanalizácii postihnutej koronárnej artérie dochádza najčastejšie pri použití rt-PA, potom pri použití APSAC a najmenej často pri použití SK v štandardnej schéme (Cairns, 1996). Schéma akcelerovaného podania rt-PA použitá v štúdiu GUSTO (1993) pritom vedie k najlepším výsledkom v dosiahnutí včasnej reperfúzie.

Posúdenie funkcie ľavej komory je odrazom rozsahu infarktového ložiska a je významným určujúcim faktorom ďalšej prognózy po AIM. Niekoľko štúdií posudzovalo účinok TL na funkciu ľavej komory. Ejekčná frakcia ľavej komory bola významne vyššia u pacientov s AIM liečených intravenózne buď SK alebo rt-PA v porovnaní s kontrolnou skupinou. Väčšina porovnávacích štúdií medzi jednotlivými trombolytikami nevedla k zisteniu významných rozdielov vo funkcii ľavej komory. U starších pacientov aj úspešná TL môže viesť k zhoršeniu funkcie ľavej komory (Lesnefsky a spol., 1996).

Komplikácie a vedľajšie účinky

Krvácanie

TL nevedie len k lýze koronárneho trombu, ale môže viesť aj k neselektívnej lýze trombov na mieste, kde je hemostáza žiaduca. Navyše vedie plazminémia navodená TL k zníženiu hladiny fibrinogénu, faktora V a VIII v plazme, k tvorbe degradačných produktov fibrínu a fibrinogénu s antikoagulačným účinkom a k poruche funkcie trombocytov. Pri použití SK možno teoretic-

ky očakávať vyššie riziko krvácania v porovnaní s rt-PA pre relatívne dlhý biologický polčas SK a vyššiu systémovú ako lokálnu tvorbu plazmínu. Závažné krvácanie však môže vzniknúť aj pri použití rt-PA v dôsledku jeho vyššieho trombolytického účinku, výraznej systémovej tvorbe plazmínu v súvislosti s vyššími dávkami používanými v súčasných schémach, ako aj pre súčasné podávanie heparínu.

Pri intravenóznom použití SK sa krvácanie udáva asi u 4 % pacientov. Výrazné krvácanie, vyžadujúce transfúziu krvi sa vyskytuje asi v 0,5 %, krvácanie do mozgu asi v 0,1 % prípadov. V štúdiu GUSTO (1993) sa nezistili v jednotlivých skupinách výrazné rozdiely vo výskyte závažného alebo život ohrozujúceho krvácania. Je však možné, že vysoké dávky rt-PA zvyšujú riziko cerebrálneho krvácania. V tejto štúdiu sa nezistili ani rozdiely vo výskyte závažného krvácania medzi pacientami, ktorí popri SK dostali heparín intravenózne alebo subkutánne. Hoci v štúdiu ISIS-2 (1988) ASA zvýšila výskyt menších krvácaní, nevedla k zvýšeniu závažných krvácaní.

Alergia a anafylaxia

Alergické reakcie po použití SK sa môžu vyskytnúť aj pri nižšej hladine protilátok proti SK. Tieto neutralizujúce protilátky sú bežné po streptokokových infektoch a až u 80 % pacientov pretrvávajú v dostatočnom titri ešte rok po liečbe SK. Pri použití purifikovaných preparátov SK sú alergické reakcie zriedkavejšie. Anafylaktické reakcie sú veľmi zriedkavé. Výskyt alergických prejavov (horúčka, exantém, bronchospasmus) býva približne 5 %. Pochybuje sa o tom, že rt-PA spôsobuje skutočné alergické reakcie.

Hypotenzia

Hypotenzia sa často pozoruje počas podávania SK. Vzniká systémová plazminémia, ktorá vedie k uvoľneniu bradykinínu z kalikreínu. Hypotenzia môže vzniknúť aj ako dôsledok vágových reflexov pri reperfúzií zadnej steny myokardu (Wei a spol., 1983).

Arytmie

Hoci sa v pôvodných štúdiách pri trombolýze zdalo, že komorové arytmie sú pri reperfúzií častejšie a že fibrilácia komôr môže byť niekedy dôsledkom reperfúzie, ďalšie klinické štúdie nepotvrdili zvýšený výskyt závažných komorových arytmií (The ISAM Study Group, 1986; Burney a spol., 1989).

Reoklúzia a reinfarkt

Po rekanalizácii zvyčajne pretrvávajú závažná stenóza artérie ako dôsledok aterosklerózy a reziduálneho trombu. Táto stenóza predstavuje riziko reoklúzie a reinfarktu.

Reinfarkt sa pri intravenóznom použití SK vyskytuje asi v 4 %, čo prekračuje asi o 1–2 % jeho výskyt v kontrolnej skupine (AIMS Trial Study Group, 1988, 1990). V štúdiu GISSI-2 (1990) sa pri liečbe rt-PA a SK nezistil rozdiel vo včasnom výskyte reinfarktu, v štúdiu ISIS-3 (1992) bol však pri použití rt-PA počet reinfarktov o niečo nižší. V štúdiu GUSTO (1993) bol výskyt reinfarktu v 3,4–4 %, a to bez ohľadu na liečebnú schému. Vyšší počet reinfarktov po TL by mohol nepriaznivo ovplyvniť výsledok včasnej rekanalizácie. To viedlo k ďalšiemu výskumu, ktorým by sa určilo, či možno reoklúziu zabrániť intenzívnejšou antitrombotickou liečbou alebo koronárnou angioplastikou.

Adjuvantná liečba

Kyselina acetylsalicylová

Dôvodom pre použitie ASA je relatívne vysoké riziko reoklúzie (5–30 %) a reinfarktu (4 %) pri samej TL. V štúdiu ISIS-2 (1988) sa priamo potvrdil priaznivý účinok ASA pri TL SK v znížení mortality a počtu reinfarktov. ASA sama znižuje mortalitu takmer rovnako ako TL a ich kombinácia vedie k takmer aditívnemu zníženiu mortality.

Antikoagulačná liečba

Význam heparínu pri TL sa posudzoval v niekoľkých štúdiách. V štúdiu GISSI-2 (1990) sa intravenózna liečba rt-PA alebo SK podávala spolu s ASA, s heparínom (12 500 j subkutánne 2-krát denne) alebo bez neho. Podanie heparínu tu neznižilo mortalitu, ale zvýšilo riziko závažného krvácania. K podobným výsledkom sa dospelo aj v štúdiu ISIS-3 (1992), kde sa k TL okrem ASA pridával aj heparín. Ani ďalšie štúdie nepotvrdili výhody heparínu oproti použitiu samej ASA.

Výsledky štúdií GISSI-2 (1990) a ISIS-3 (1992) viedli k predpokladu, že použité dávky heparínu mohli byť suboptimálne. Preto sa v rámci ďalšej štúdie (GUSTO, 1993) použila aj intenzívnejšia intravenózna liečba heparínom. Bolus heparínu 5000 j sa podal intravenózne súčasne s rt-PA (100 mg/60 min) s následnou kontinuálnou infúziou s dávkami heparínu podľa APTT. Výsledky tejto štúdie sú podkladom pre potrebu súčasnej liečby heparínom aspoň počas 48 h po podaní rt-PA, vzhľadom na jeho krátky biologický polčas a nižší systémový fibrinolytický účinok. Pri liečbe SK sa však nepotvrdilo, že intravenózne podaný heparín je výhodnejší ako jeho subkutánne podanie (GUSTO, 1993). To spolu s výsledkami štúdií GISSI-2 (1990) a ISIS-3 (1992) poukázalo na to, že pri liečbe SK nie je potrebné podanie heparínu. Indikuje sa však u pacientov s rizikom systémovej embolizácie pri kongestívnom zlyhaní srdca, rozsiahlom AIM alebo fibrilácii predsiení.

Trombolytická liečba v klinickej praxi

Pri diagnóze závažnej ischémie myokardu je potrebné čím skôr podať ASA. Odporúčajú sa dávky 160 až 325 mg za deň (ACC/AHA Guidelines, 1996; Cairns, 1996). V prípade, že je ASA kontraindikovaná, možno použiť inú antidoštičkovú liečbu, ako je dipyridamol alebo tiklopidín (ACC/AHA Guidelines, 1996).

Čím skôr sa TL pri AIM začne, tým sú výsledky lepšie. Kontraindikácie TL môžu byť absolútne, keď ochorenie pacienta, ktoré imituje AIM, by sa zhoršilo trombolytickou liečbou, alebo ak pacient krváca. Relatívne kontraindikácie TL sú všeobecne spojené so zvýšeným rizikom krvácania. Pri relatívnej kontraindikácii TL pri AIM je potrebné zvážiť pomer medzi očakávaným priaznivým účinkom a možným rizikom závažného krvácania. U pacienta s rozsiahlym AIM je TL odôvodnená aj pri vyššom riziku krvácania, kým pacient s menším AIM by za týchto okolností túto liečbu nemal dostať. Kontraindikácie TL uvádza tabuľka I (Cairns, 1996).

Pacienti, ktorí pred viac ako 4 dňami dostali SK alebo APSAC, musia v prípade potreby dostať urokinázu alebo rt-PA.

Na výber optimálneho trombolytika sú rozdielne názory. Je jasné, že všetky z doterajších trombolytík (SK, APSAC, rt-PA, UK, scu-PA) vedú pri AIM k významnému zníženiu mortality. Pomer

riziko/priaznivý účinok je jasne v prospech TL. Štúdia GUSTO (1993) ukázala, že akcelerovaným podaním rt-PA možno dosiahnuť lepšie výsledky ako konvenčnou liečbou SK. Cena rt-PA je však podstatne vyššia ako SK. Zníženie mortality v štúdiu GUSTO (1993) sa prejavilo najvýraznejšie u pacientov pod 75 rokov, s infarktomyokardu prednej steny, u ktorých sa liečba začala do 4 hodín od vzniku AIM. To môže byť dôvodom pre prednostné použitie rt-PA oproti SK v uvedených prípadoch.

Ukázalo sa, že dávkovacie schémy trombolytík použité vo veľkých klinických štúdiách sú účinné a šetrné. Ide o nasledovné schémy: intravenózne podanie SK 1,5 mil j/1 h, APSAC 30 j/5 min, rt-PA 100 mg/3 h alebo novšie preferované akcelerované podanie rt-PA 100 mg/1 h vrátane 15 mg ako úvodný bolus.

Menšie krvácanie vo všeobecnosti okrem sledovania nevyžaduje zvláštne opatrenia. Pri väčšom krvácaní postup závisí od jeho závažnosti. Lytický účinok rt-PA je krátkodobý, keďže jeho biologický polčas je len 5 minút. Biologický polčas SK je asi 90 minút, preto jej lytický účinok môže pretrvávajúť niekoľko hodín. Pri výskyte závažného krvácania by sa mala TL zastaviť. Koagulačné faktory by sa mali substituovať čerstvou zmrazenou plazmou alebo koncentrátom fibrinogénu. Život ohrozujúce krvácanie vyžaduje navyše transfúziu plnej krvi. Ak sa závažné krvácanie vyskytne krátko po podaní SK, pretrvávajúcu plazminémiu možno upraviť antifibrinolytikami.

Pacienti liečení rt-PA by okrem ASA mali súčasne dostať aj heparín v kontinuálnej infúzii (v dávke, ktorá by 1,5–2-násobne predĺžila APTT) aspoň počas 48 hodín. V liečbe heparínom možno pokračovať aj dlhšie, ak má pacient vysoké riziko systémovej embolizácie (rozsiahly AIM prednej steny, kongestívne zlyhanie srdca, predchádzajúca systémovej embolizácia, fibrilácia predsiení). Inak len na profylaxiu venózne trombózy sú indikované malé dávky heparínu (7500 j subkutánne 2-krát denne), prípadne nízkomolekulového heparínu minimálne 7 dní, až kým je pacient úplne mobilný. Pri liečbe SK alebo APSAC by sa vysoké dávky heparínu mali podávať len pri vyššom riziku systémovej embolizácie.

Vo všeobecnosti sa TL indikuje pri AIM prednej alebo zadnej steny, s prvým alebo opakovaným infarktomyokardu, v ktoromkoľvek veku. Priamym porovnaním sa nezistili významné rozdiely medzi jednotlivými trombolytikami. Podľa štúdie GUSTO (1993) sa však zdá, že akcelerované podanie rt-PA spolu s heparínom je najúčinnjšou schémou.

Literatúra

ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction: Executive Summary. *Circulation*, 94, 1996, s. 2341–2350.

AIMS Trial Study Group: Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: Preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. *Lancet*, 1988, č. 1, s. 545–549.

AIMS Trial Study Group: Long-term effects of intravenous anistreplase in acute myocardial infarction: Final report of the AIMS study. *Lancet*, 1990, č. 335, s. 427–431.

Burney RE., Walsh D., Kaplan L.R.: Reperfusion arrhythmia: Myth or reality. *Ann. Emerg. Med.*, 18, 1989, s. 240–243.

Cairns J.A., Fuster V., Kennedy J.W.: Coronary thrombolysis. *Chest*, 102, 1992, 482S–507S.

- Cairns J.A.:** Coronary Thrombolysis. S. 44—69. In: Hull R., Pineo F.G. (Eds.): Disorders of Thrombosis. Philadelphia, Saunders 1996.
- Califf R.M., White H.D., Van de Werf F., Sadowski Z., Armstrong P.W., Vahanian A., Simoons M.L., Simes R.J., Lee K.L., Topol E.J.:** One-year results from the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) trial. *Circulation*, 94, 1996, s. 1233—1238.
- GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico):** Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*, 1986, č. 1, s. 397—402.
- GISSI-2 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico):** A factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990, č. 336, s. 65—71.
- The GUSTO Investigators:** An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *New Engl. J. Med.*, 329, 1993, s. 673—682.
- The GUSTO Angiographic Investigators:** The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *New Engl. J. Med.*, 329, 1993, s. 1615—1622.
- Hromec A., Okrucká A., Murín J., Kasper Jr. J.:** Zmeny hemostázy pri ischemickej chorobe srdca. *Bratisl. lek. Listy*, 94, 1993, s. 119—125.
- Cheseboro J.H., Knatterud G., Roberts R.:** Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase 1: A comparison between intravenous plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation*, 76, 1987, s. 142—154.
- The ISAM Study Group:** A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM): Mortality, morbidity, and infarct size at 21 days. *New Engl. J. Med.*, 314, 1986, s. 1465—1471.
- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group:** Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet*, 1988, č. 2, s. 349—360.
- ISIS-3 Collaborative Group:** ISIS-3: A randomized comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet*, 1992, 339, s. 753—770.
- Janoušek S., Lupínek Z., Toman J., Suchánek M., Šedá L., Breinek P., Hřčková V., Chaloupka V., Penka M., Zeman K.:** Randomizovaná studie intravenózní trombolýzy při léčbě akutního infarktu myokardu. *Čs. Fyziol.*, 36, 1987, s. 343—345.
- Janoušek S., Lupínek Z., Toman J., Suchánek M., Chaloupka V., Breinek P., Penka M., Elbl L., Snížková J., Souček M., Hřčková V., Zeman, K.:** První výsledky randomizované studie nitrožilní trombolytické léčby akutního infarktu myokardu — hodnocení časného období. *Vnitřní Lék.*, 34, 1988, s. 1145—1154.
- Koren G., Weiss A.T., Hasin Y.:** Prevention of myocardial damage in acute myocardial ischemia by early treatment with intravenous streptokinase. *New Engl. J. Med.*, 313, 1985, s. 1384—1389.
- Kovář F.:** Trombolytická léčba akutního infarktu myokardu. *Slovakofarma Rev.*, 4, 1994, s. 108—115.
- Lesnefsky E.J., Lundergan C.F., Hodgson J.McB., Nair R., Reiner J.S., Greenhouse S.W., Califf R.M., Ross A.M.:** Increased left ventricular dysfunction in elderly patients despite successful thrombolysis: the GUSTO-I angiographic experience. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 28, 1996, s. 331—337.
- Murín J.:** Liečba akútneho infarktu myokardu. *Bratisl. lek. Listy*, 96, 1995, s. 96—99.
- Malý J., Pecka M., Pidrman V., Hamet A., Gregor J., Vodičková L., Tichý M.:** Význam změn koncentrace fibrinogenu při trombolytické léčbě infarktu myokardu. *Vnitř. Lék.*, 37, 1991, s. 229—237.
- Malý J.:** Trombolytická léčba. *Hematol. Transfuziol.*, 2, 1992, s. 27—32.
- Okrucká A.:** Antitrombotická liečba pri akútnom infarkte myokardu. *Bratisl. lek. Listy*, 97, 1996, s. 482—486.
- Toman J., Lupínek Z., Janoušek S., Suchánek M., Hřčková V., Šedá L., Penka M., Breinek P.:** První zkušenosti s kombinací intravenózní a intrakoronární trombolýzy při léčení akutního infarktu myokardu. *Čs. Fyziol.*, 36, 1987, s. 346—347.
- Verstraete M., Bernard R., Bory M.:** Randomized trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Lancet*, 1985, č. 1, s. 842—847.
- Wei J.Y., Markis J.E., Malagold M.:** Cardiovascular reflexes stimulated by reperfusion of ischemic myocardium in acute myocardial infarction. *Circulation*, 67, 1983, s. 796—801.

Do redakcie došlo 25.8.1997.