

AKUTNÍ INFARKT MYOKARDU A DIABETES MELLITUS

MUDr. Radka Adámková, Ph.D.

Interní kardiologická klinika FN Brno

Akutní infarkt myokardu jako akutní projev ischemické choroby srdeční představuje stále závažný medicínský problém. Téměř třetinu nemocných s akutním infarktem myokardu tvoří nemocní s diabetem mellitem, přičemž až 70 % nemocných s akutním infarktem myokardu má již porušený glukózový metabolismus (porušenou glukózovou toleranci nebo diabetes mellitus). Díky pokrokům v léčbě akutního infarktu myokardu celková mortalita klesá, ale u diabetiků naopak narůstá. Stejně tak prevalence diabetes mellitus díky změnám životního stylu v populaci narůstá. Prognóza nemocných s diabetes mellitus a infarktem myokardu je horší. Je známo, že aterosklerotické postižení koronárních tepen diabetiků je odlišné, a proto si léčba akutního infarktu u těchto nemocných vyžaduje specifický přístup. Z těchto důvodů se obě nemoci dostávají do popředí zájmu lékařů.

Klíčová slova: akutní infarkt myokardu, diabetes mellitus, prognóza.

ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND DIABETES MELLITUS

Acute myocardial infarction as acute form of ischaemic heart disease represents a serious medical problem. Nearly one-third of all patients with acute myocardial infarction are patients with diabetes mellitus, where as nearly 70 % of patients with acute myocardial infarction already have impaired glucose metabolism (impaired glucose tolerance or diabetes mellitus). With the improvement of acute myocardial infarction therapy the total mortality decreases, but in patients with diabetes mellitus the mortality increases. Also the prevalence of diabetes mellitus increases in the population due to changes of life style. The prognosis of patients with acute myocardial infarction and diabetes mellitus comparing to nondiabetic patients is definitely worse. It is widely known that diabetic patients have different atherosclerotic affection of coronary arteries and because of this they need a specific therapy after acute myocardial infarction. Because of this both of the diseases are in front of interest of the doctors.

Key words: acute myocardial infarction, diabetes mellitus, prognosis.

Interní Med. 2008; 10 (9): 402–406

Kardiovaskulární nemoci jsou v rozvinutých zemích hlavní příčinou úmrtí, tvoří 50–55 % z celkové úmrtnosti a ischemická choroba srdeční (ICHS) se na ní podílí asi polovinou (29).

Diabetes mellitus (DM) patří mezi základní a nejčastější rizikové faktory aterosklerózy (AS) (tak jako hypercholesterolemie, kouření, hypertenze, obezita, hyperurikemie, emoční stres...), (5, 13, 20, 29) a právě **akutní infarkt myokardu** (AIM) je nejčastější příčinou smrti nemocných s DM. Bylo zjištěno, že řada kardiovaskulárních rizikových faktorů (hypertenze, porušená glukózová tolerance, zvýšená hladina PAI-1, hypertriglycerolémie, nízká hladina HDL cholesterolu) také obráceně podporuje vznik a rozvoj DM 2. typu (22). Každým rokem narůstá počet osob postižených DM, hovoří se o **epidemii** (24). Příčinou je změna životního stylu, stravovacích návyků, snížení fyzické aktivity a paradoxně pokroky v léčbě, které prodloužily délku života nemocných s DM. Za posledních 20 let došlo v České republice ke zdvojnásobení počtu diabetiků. Prevalence DM v české populaci v současnosti již převyšuje 7 % (8) a zvyšuje se s věkem (z 6 % ve věku 40 let na 30 % ve věku 75 let) (5).

V poslední době, kdy kardiovaskulární a celková mortalita v obecné populaci vyspělých zemí klesá, kardiovaskulární **mortalita diabetiků narůstá** (23, 25, 28).

Na základě výše uvedeného se DM a jeho komplikace dostávají do popředí zájmu lékařů. V tomto článku se budeme dále věnovat DM 2. typu, protože komplikacemi tohoto onemocnění jsou především makroangiopatie (IM, CMP, ICHDKK), naproti tomu u DM 1. typu se vyskytují častěji komplikace charakteru mikroangiopatie (nefropatie, neuropatie, retinopatie, katarakta...).

Co to vlastně DM je? Jedná se o progresivní chronickou metabolickou poruchu, charakterizovanou nedostatečnou sekrecí (absolutním nedostatkem) nebo účinkem (relativním nedostatkem) inzulínu ve tkáních (obrázek 1), často obojím. Jednodušeji lze říci, že diabetes je stav chronické hyperglykémie vznikající jako následek řady faktorů zevních a genetických, které působí současně (5).

DM 2. typu se vyskytuje u starších lidí se sklonem k obezitě. Je nejběžnější formou diabetu, tvoří 85–90 % DM. Etiologie zatím nebyla plně objasněna. Vývojové stadium nemoci může trvat i několik let a během této doby mívají pacienti poruchu glukózové tolerance (hladiny cukru v krvi jsou vyšší než norma). DM může být z počátku bez viditelných příznaků. U diabetiků 2. typu většinou produkce inzulínu slinivky břišní přetrvává, ale buď není zcela dostatečná, nebo není účinek inzulínu efektivní.

Pacienti s DM mají 2–4x vyšší riziko IM než pacienti bez tohoto onemocnění (23, 25). Z kardiovasku-

lárních příčin umírá 75 % nemocných s DM 2. typu (23, 25, 28, 31), což je častější než běžně udávaných 50 % v ostatní populaci. Diabetik bez manifestní ICHS má stejné riziko IM jako nediabetik léčený pro ICHS (25). Časná i dlouhodobá prognóza diabetika, který prodělal IM, je horší než prognóza nediabetika. Diabetici po IM mají riziko úmrtí 2x vyšší než nediabetici (dle některých prací mají ženy s DM toto riziko dokonce až 4x vyšší) (25, 29, 31). Příčinami horší prognózy všech diabetiků jsou difúzní koronární postižení, diabetická kardiomyopatie, nerovnováha autonomního nervového systému, abnormální funkce koagulačního

Obrázek 1. Hexamer inzulínu



systému i krevních destiček, méně rozvinutý kolaterální oběh a v neposlední řadě metabolické poruchy způsobující neefektivní a zvýšenou spotřebu kyslíku v myokardu během ischemie a během zvýšené zátěže. K horší prognóze diabetiků také přispívá častější výskyt reinfarktu, častější extenze infarktu, častější rekurentní ischemie, delší prodleva před poskytnutím reperfuze (17, 25, 27) a vyšší výskyt komorbidit. Multivariátní analýzou provedenou v rámci studie DIGAMI byly nezávislými prediktory vyšší dlouhodobé mortality diabetiků po AIM zjištěny: věk, předchozí srdeční selhání, délka trvání DM a hladina glykémie při přijetí (1). DM však zůstal nezávislým prediktorem horší prognózy.

S DM je spojen vyšší výskyt dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů, jako je např. hypertenze, jež je 1,5–2x častější u DM, a obezita, která se u pacientů s DM 2. typu a ICHS vyskytuje až v 95 % (4, 9, 13). DM trpí až 19–33 % nemocných ICHS (5, 17, 25), přičemž až dvě třetiny nemocných s AIM má narušený metabolismus glukózy, a tedy trpí jednou z forem poruch glukózové homeostázy nebo má DM (31). Třicetidenní mortalita pacientů s DM po IM se pohybuje od 7 % do 18 %, roční 15–34 % a pětiletá kolem 43 % (20, 25). Roční incidence AIM u DM se udává kolem 7 %, v běžné populaci kolem 1 % (26).

DM zhoršuje průběh akutních koronárních syndromů a zvyšuje riziko jeho komplikací včetně kardiogenního šoku a smrti (3).

Příčiny předčasné aterosklerózy specifické pro diabetes (24)

Pro **AS postižení** u DM je příznačné, že se začíná rozvíjet již v počátečních fázích rozvoje glukózové poruchy a v době manifestace DM má část nemocných již makroangiopatické komplikace.

V patogenezi AS se u diabetiků uplatňuje řada faktorů specifických pro DM, jako jsou hyperglykemie, hyperinzulinémie, endoteliální funkce, hyperkoagulační a hyperagregační aktivita krve (5, 28) (obrázek 2).

Složení aterosklerotického plátu je podobné u diabetiků jako u nemocných bez DM, ale diabetické ateromy mají vyšší obsah lipidů a makrofágů s expresí metaloproteináz a silnou lokální zánětlivou složkou v adventicii a neovaskularizací v oblasti aterosklerotického plátu s častým výskytem krvácení do plátů a větší tendencí k ulceracím, trombóze a hemoragiím (5). Nemocní s DM ve srovnání s nediabetiky mají častěji vícečetné a vícesegmentární (difúzní) postižení koronárních tepen, které podléhá ve větší míře než u nediabetiků také tzv. negativní remodelaci. U diabetiků se také vyskytují poruchy na buněčné úrovni včetně porušené schopnosti buněk odolávat ischemii pomocí tzv. „preconditioningu“, které mohou zhoršovat některé sulfonyleurové přípravky blokující

neselektivně ATP kaliové receptory. U diabetiků se nepotvrdila snížená schopnost tvorby kolaterál, naopak byl prokázán zvýšený proces angiogeneze právě u diabetiků (33).

Srdce diabetika je poškozeno také v důsledku vyššího výskytu hypertenze a z ní vyplývající hypertrofie levé komory srdeční, častější jsou dystrofické změny chlopní a dysfunkce levé komory srdeční. Vegetativní neuropatie vede k oslabenému vnímání bolesti a relativní převaze sympatiku spojené se snížením hustoty β -receptorů srdečních komor a nepříznivým ovlivněním elektrofyziologických vlastností s odrazem ve variabilitě srdeční frekvence (2).

Výsledkem všech výše uvedených patofyziologických mechanismů při vzniku AIM je extenze infarktového ložiska a riziko následného vzniku těžší dysfunkce levé komory srdeční a vzniku srdečního selhávání, a tím i horší prognózy těchto pacientů. Přetrvávání hemostatických poruch vede k vyššímu riziku opakování ischemií. Aterosklerotické postižení koreluje spíše s dobou trvání DM 2. typu a s jeho kompenzací (7).

Metabolická dysfunkce v srdci diabetika (5)

Metabolické odchylky v myokardu způsobené DM mohou být příčinou horší prognózy srdečního onemocnění, obzvláště IM.

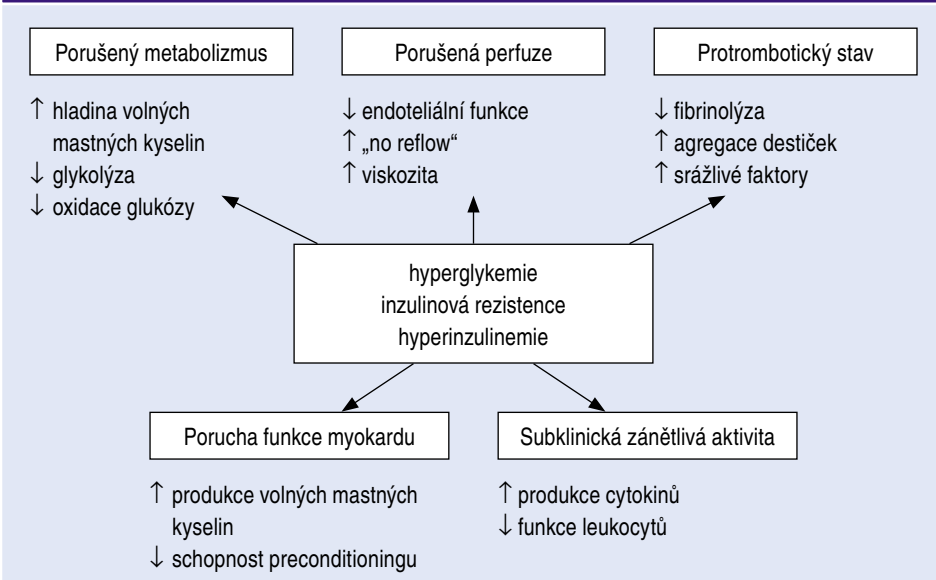
Diabetici více využívají jako zdroj energie pro srdeční sval mastné kyseliny a ketony jako důsledek nedostatku inzulínu. Množství dostupných mastných kyselin závisí na jejich uvolnění z tukových zásob a množství ketolátů na jejich produkci v játrech. Inzulínová rezistence u DM 2. typu má za následek zvýšenou cirkulující plazmatickou hladinu mastných kyselin a ketolátů, která dále nepřímo inhibuje oxidaci glukózy a laktátu v srdci (18).

Hyperglykemie způsobuje zvýšenou glykaci proteinů, včetně lipoproteinů LDL, které pak snáze podléhají oxidativní modifikaci (29). Samy glykované LDL jsou rozpoznávány scavengerovými receptory makrofágů. Je zvýšená produkce superoxidového radikálu, který inaktivuje nitroxid (NO). U DM je tvorba NO snižena, naopak je zvýšená tvorba vazokonstrikčních prostaglandinů a je narušena endotel-dependentní i independentní vazodilatace. Endotel narušuje i glykovaný albumin. Je snižena syntéza prostacyklinu, zvýšena tvorba PAI-1, cytoadhezivních molekul (selektin P, selektin E, ICAM-1 (Inter cellular adhesion molecules)), rozpustného CD40L, tkáňového faktoru a von Willebrandova faktoru.

Hyperglykemie také může způsobit dehydrataci vedoucí k depleci cirkulujícího volumu, snížení tepového objemu a selhání kompromitované levé komory srdeční. Navíc akutní hyperglykemie indukuje oxidativní stres, zhoršuje funkci trombocytů, koagulaci a fibrinolýzu, stejně tak jako funkci endotelu a zvyšuje riziko reinfarktu, městnavého srdečního selhání nebo smrti (25). Na druhou stranu může být hyperglykemie indikátorem stresu, který koreluje s rozsahem poškození myokardu po AIM. U DM 2. typu metabolická kontrola měřená dle glykémie nalačno nebo pomocí glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) jsou hlavní rizikové faktory pro chronickou ICHS. Dokonce zvýšená hladina glukózy při přijetí je silným prediktorem hospitalizační a dlouhodobé mortality u pacientů s DM i bez DM (1, 25).

Při ischemii myokardu je vychytávání glukózy závislé na koronárním průtoku. Při mírné ischemii se vychytávání glukózy zvyšuje díky zvýšení kapacity transportu glukózy skrze buněčnou membránu. Pokud se ischemie myokardu prohloubí, přísun kyslíku se sníží, myokard se stává závislým na anaerobním metabolismu glukózy a metabolismus mastných kyselin jako zdroj energie ustupuje do pozadí. Postupně do-

Obrázek 2. Přehled hlavních patofyziologických mechanismů u DM a ICHS



cháží k nedostatku ATP, ke snížení glykolýzy, vyčerpání zásob glykogenu, kumulaci laktátu, iontů vodíku a ke snížení kontraktility myokardu. Intracelulární pH rapidně klesá a vzniká nekroza srdeční tkáně.

Při ischemii myokardu se koncentrace volných mastných kyselin zvyšuje následkem nárůstu plazmatické hladiny katecholaminů (25). Zvýšená hladina volných mastných kyselin je pro ischemický myokard toxická, poškozují buněčnou membránu, vyvolávají arytmie a dále zhoršují srdeční funkci.

Rozdílnost akutního infarktu myokardu u diabetiků a nediabetiků

Odlišnost nemocných s DM a AIM od nemocných bez DM spočívá ve vyšším výskytu rizikových faktorů, manifestaci AIM, příznacích AIM a v neposlední řadě v jeho diagnostice a průběhu (tabulka 1).

U diabetiků se vyskytuje podstatně častěji nebolestivý průběh IM a navíc příznaky jsou často atypické (13), jako jsou např. zmatenost, dušnost, nauzea či zvracení. Oslabené nebo chybějící vnímání bolesti je příčinou pozdního vyhledání lékařské pomoci a delší prehospitalizační doby, a tím i pozdního zahájení adekvátní terapie se sníženou pravděpodobností použití reperfuze léčby. Je prokázáno, že diabetici bývají méně často léčeni hepariny, trombolýzou a koronární intervencí než nediabetici (25).

Také EKG křivka je u diabetiků změněna častěji se vyskytujícími raménkovými blokádami a jinými abnormalitami, které činí rozpoznání akutní ischemie a ST elevací obtížnější (24). Některé experimentální práce ukazují, že amplituda elevací ST segmentu a T vln na EKG může být snížena neselektivními sulfonyleureovými přípravky (11).

DM je rizikovým faktorem pro vznik kardiogenního šoku, poruch atrioventrikulárního převodu i ruptury volné stěny myokardu. Diabetici mají 2–3x vyšší riziko vzniku srdeční slabosti, protože se vytvářejí podmínky pro remodelaci levé komory v důsledku chronického poškození myokardu neinfarktové oblasti a vysokým výskytem těžších forem diastolické dysfunkce levé komory. Diastolická dysfunkce brání uplatnění řady kompenzačních mechanismů srdečního selhávání a již relativně malé snížení ejekční frakce vede k rozsáhlým klinickým projevům srdečního selhávání.

Léčebné principy AIM u DM

Cílem léčby diabetiků s AIM je prevence další koronární příhody, smrti, IM, progresu ireverzibilního poškození myokardu. Léčba se upírá k optimalizaci funkce myokardu, dosažení stabilizace vulnerabilního plátu, prevence další recidivy kontrolou protrombotické aktivity AS plátu. Jsou to revaskularizace, antiischemická medikace, protideštická, antitrombinová léčba, sekundární prevence (životní styl, kouření, ACEI, kontrola TK, hypolipidemika, těsná kontrola

Tabulka 1. Diabetes a zvláštnosti klinického průběhu AIM

Rizikové faktory	větší výskyt hypertenze, dyslipidemie, neuropatie, méně kuřáků, větší polymorbidita
Manifestace IM	více postiženy ženy
Příznaky IM	častější atypické příznaky, bezbolestný průběh, delší prehospitalizační fáze
Diagnostika a průběh	vícečetné, difúzní poškození koronárních tepen EKG s častějším výskytem BLTW a jiných morfologických abnormalit častá diastolická dysfunkce při hypertrofii a chronické fibróze myokardu vyšší výskyt srdečního selhávání a kardiogenního šoku vyšší výskyt reinfarktů, vyšší mortalita

Tabulka 2. Rizikové faktory a jejich cílové hodnoty: (25)

TK	< 130/80 mmHg
– při renálním selhání nebo proteinurii > 1 g/24 hod	< 125/75
Hb _{A1c}	< 6,0 mmol/l
celkový cholesterol	< 4,5 mmol/l
LDL	< 1,8 mmol/l
HDL – muži / ženy	> 1,0 mmol/l / > 1,2 mmol/l
triglyceridy	< 1,7 mmol/l
nekouření	
denní fyzická aktivita	> 30–45 min
BMI	< 25, při nadváze alespoň redukce hmotnosti o 10 %
pas – muži / ženy	< 94 cm / < 80 cm
příjem soli	< 6 g/den

glykemie) (25). Sekundární prevence je u DM stejná jako u NDM, jen u DM jsme přísnější (tabulka 2).

Specifická léčba AIM – STEMI i NSTEMI:

1. Přednemocniční léčba:

- odstranění bolesti opiáty – Fentanyl 1–4 ml i. v.
- bradykardie – Atropin 0,5 mg i. v. do celkové dávky 2,5 mg i. v.
- inhalace kyslíku
- anopyrin – 300–500 mg p. o. nebo Aspegic 0,5 g iv.
- clopidogrel (Plavix) – 300 mg p. o., lépe 600 mg p. o.
- heparin – v dávce 70 j/kg i. v., nejčastěji 5000 j (kardiolog dle uvážení o terapeutickém postupu tuto dávku event. doplní do 200 j/kg) nebo LMWH (enoxaparin 1 mg/kg (Clexane – u 80 kg pacienta 0,8 ml) s. c. nebo i. v., fondaparinux 2,5 mg s. c. (Arixtra)).
- betablokátor – i. v. (metoprolol (Betacore 5 mg á 2 minuty max. 3x)) jen u pacientů s tachykardií či hypertenzí bez srdečního selhávání. Rutinně se nedoporučuje.
- nitráty – sublinguálně, dále pak i. v. jen u pacientů se srdečním selháním, při hypertenzi a perzistujících stenokardiích. Rutinně se nedoporučuje. Dávka 1–10 mg/hod.
- diuretika – i. v. 40–80 mg (furosemid) při plicním edému, tj. srdečním selháním
- katecholaminy – i. v. při kardiogenním šoku podáváme dopamin (5–15 µg/kg/min.) event. v kombinaci s dobutaminem (5–10 µg/kg/min.). Pokud nestačí k udržení krevního tlaku, je možno

podat adrenalin nebo noradrenalin (oba v dávce 0,5–20 µg/min.).

- antiarytmika – preventivně nepodáváme. Léčebně: komorová tachykardie – Mesocain 1–1,5 mg/kg i. v., s možností opakování po 10 minutách do dosažení efektu nebo infuze 30–50 µg/kg/min. do celkové dávky 3 mg/kg. Alternativou je amiodaron i. v. v dávce 150 mg bolus během 10 minut s následnou infuzí 360 mg/6 hod. a poté udržovací infuze 30 mg/hod. – trvání infuze 6–24 hod. po poslední recidivě maligní arytmie. Při přetrvávání komorové tachykardie či jejím negativním dopadu na hemodynamiku je indikována elektrická kardioverze. Fibrilace komor – defibrilace energií 200 J. Fibrilace síní – k verzi amiodaron i. v., ke zpomalení tepové frekvence digoxin i. v.
- zklidnění pacienta – rozhovor, event. sedativa
- přednemocniční trombolýza – je v ČR vzhledem k dobré dostupnosti PCI center indikována pouze u pacientů se stenokardiemi vzniklými do 3 hodin do natočení EKG, pokud by čas „EKG – PCI“ byl nad 90 minut
- resuscitace – viz Doporučené postupy pro kardiopulmocerebrální resuscitaci.

2. Nemocniční léčba:

- PCI (perkutánní koronární intervence)
- trombolýza – jen u pacientů, kteří nemohli podstoupit PCI
- CABG (aortokoronární bypass) – při mechanické komplikaci AIM, při nemožnosti ošetření tepen PCI
- nízkomolekulární heparin v plné antikoagulační dávce stačí 24 hodin po PCI, pak již jen preven-

tivní dávka do mobilizace. Podáváme enoxaparin 1 mg/kg s. c. 2x denně, dalteparin 120 j/kg s. c. 2x denně, nandoparin 0,1 ml/10 kg s. c. 2x denně, fondaparinux 2,5 mg s. c. 1x denně. Dávku LMWH nutno korigovat dle funkce ledvin.

- e) anopyrin 200–400 mg p. o. denně
- f) clopidogrel – 75 mg p. o./den
- g) betablokátory – u nemocných bez kontraindikace jejich podání, výběr vhodného dle komorbidit
- h) statiny – podávání od 1. dne bez ohledu na hladiny LDL cholesterolu
- i) nitráty – u nemocných s anginou pectoris, manifestním srdečním selháním nebo dekompenzovanou hypertenzí
- j) diuretika – při manifestním srdečním selháváním
- k) ACEI – od 3.-4. dne od začátku IM u nemocných se sníženou EF LK anebo u nemocných se srdečním selháváním
- l) antagonisté vápníku – u nemocných s kontraindikací podání betablokátorů, ale pozor ne u srdečního selhávání. Krátce působící dihydropyridiny jsou kontraindikovány.
- m) těsná kontrola glykemie u nemocných s DM, buď pomocí inzulinoterapie, nebo p. o. antidiabetiky
- n) léčba komplikací IM – arytmie, mechanické komplikace, srdeční selhání.

3. Posthospitalizační léčba:

- a) anopyrin 200–400 mg p. o. denně
- b) clopidogrel – 75 mg p. o./den, u STEMI je hrazen 1 měsíc, u NSTEMI 6 měsíců. Nejlépe podávat 6–12 měsíců, u potahovaných stentů 12 měsíců.
- c) betablokátory – u nemocných bez kontraindikace jejich podání
- d) statiny
- e) nitráty – u nemocných s anginou pectoris, manifestním srdečním selháním nebo dekompenzovanou hypertenzí
- f) diuretika – při srdečním selháváním
- g) ACEI – u nemocných se sníženou EF LK anebo u nemocných se srdečním selháváním
- h) antagonisté vápníku – u nemocných s kontraindikací podání betablokátorů, ale pozor ne u srdečního selhávání
- i) těsná kontrola glykemie u nemocných s DM
- j) dietní opatření:
 - redukce příjmu tuků (cholesterolu)
 - cukrů
 - redukce hmotnosti
 - zvýšení příjmu ω -3 mastných kyselin (α -linolenová kyselina, eikosapentaenová kyselina (EPA), dokosahexaenová (DHA)) v potravě na 1 g/den (tzn. nejméně 2x týdně ryby (jsou doporučovány makrela, sleď, sardinka, losos), tofu, sojové boby, vlašské ořechy, lněné semínko a jejich oleje, rybí tuk), případně

podávání tabletek (Omacor 1 tobolka denně). Zvýšení příjmu ω -3 mastných kyselin snižuje kardiovaskulární riziko, ale mechanismus účinku není přesně znám, prozatím se ví, že snižují výskyt arytmí, které mohou vést k náhlé srdeční smrti, snižují významně hladinu triglyceridů (zvláště výhodné u nemocných s DM), lehce snižují i hladinu celkového cholesterolu a zvyšují hladinu HDL-cholesterolu, snižují narůstání aterosklerotického plátu, přispívají ke stabilizaci aterosklerotických plátů, a dokonce je popisováno i lehké snížení krevního tlaku. Nicméně vyšší dávky ω -3 mastných kyselin mohou zvyšovat tendence ke krvácení těchto nemocných, kteří jsou léčeni antiagregancii.

- k) rehabilitační léčba.

Trombolýza

Trombolýza dle metaanalýzy má větší přínos u DM než u NDM (16). Existuje mýtus, podle kterého je trombolýza u DM kontraindikována pro zvýšené riziko očního nebo cerebrálního krvácení. Nicméně analýza randomizovaných studií pacientů s DM ukazuje benefit léčby PCI oproti trombolýze.

Časná revaskularizace

Revaskularizace chrání viabilní myokard, zabraňuje progresi infarktového ložiska nebo smrti. Časná invazivní strategie zahrnující angiografii následovanou revaskularizací snižuje mortalitu, výskyt AP a rehospitalizaci po AIM (25).

Revaskularizace (intervence chirurgická nebo PCI)

Revaskularizace je indikována u všech diabetiků se stabilními nebo nestabilními formami koronárních syndromů. Pacienti s DM mají vyšší mortalitu a morbiditu po CABG ve srovnání s pacienty bez DM, ale tento fenomén je pozorován i u PCI (25). Příčinou zhoršené prognózy diabetiků po CABG je častější výskyt komplikací zahrnujících zvýšenou incidenci mediastinitidy, infekce rány a prodloužené hojení (11). Diabetici po PCI mají vyšší nutnost provedení CABG a vyšší incidenci trombózy ve stentu, výskyt restenózy, častěji nutné opakované revaskularizace a IM (25).

Efekt PCI a CABG byl srovnáván v mnoha studiích (BARI, CAPRI, EAST, RITA) (25). V těchto studiích bylo užíváno prosté PCI, pozdější studie byly prováděny s PCI se stenty (25). Bylo zjištěno, že pacienti s DM a onemocněním více tepen měli horší prognózu po PCI než po CABG (25). Nakonec bylo prokázáno, že diabetici mají přežívání stejné, ale současně mají vyšší výskyt restenózy a nutnosti opakované revaskularizace (25). U diabetiků byla po balonkové

koronární angioplastice i po implantaci stentu (30) již během hospitalizace pozorována vyšší mortalita, vyšší výskyt IM a častější potřeba urgentního CABG. Pokud totiž nastanou během PCI ischemické komplikace, bývají diabetiky hůře tolerovány a častěji mají vážné následky (30). Příčinou je difúzní charakter koronárního AS postižení, preexistující mikrovaskulární dysfunkce, chudší kolateralizace myokardu a vyšší protrombotická aktivita krve u diabetiků i nižší koronární rezerva (12). Pacienti s DM tak hůře snášejí periferní embolizace atheromatózních hmot a trombů, ke kterým při koronárních intervencích nezřídka dochází. U diabetiků je také opakovaně pozorován vyšší výskyt trombózy po implantaci stentu (12).

Na základě výše uvedeného by chirurgická revaskularizace měla být upřednostňována u DM a k revaskularizaci by měly být použity tepenné štěpy (6). Nemocní s DM mají často difúzní mnohočetné koronární postižení, které je vhodné spíše k léčbě pomocí CABG. V dosud provedených klinických studiích, které srovnávaly léčbu PCI s CABG, se u diabetiků s postižením dvou a více tepen ukázal CABG jako výhodnější (21). V současné době se však situace mění a PCI se stává rovnocennou metodou CABG u diabetiků (25).

Stenty a později lékové stenty zlepšovaly výsledky po PCI u diabetiků, ale v poslední době se ukazuje, že nové kovové stenty taktéž snižují výskyt restenózy (25).

Je známo, že nemocní s DM léčení inzulinem mají horší prognózu po PCI i po CABG než nediabetici, kteří inzulinem léčení nejsou (8).

Vliv hyperinzulinemie na restenózu může mít zásadní význam pro volbu antidiabetické léčby nemocných po PCI. Inzulinová substituce diabetiků, kteří mají inzulinorezistenci, tj. prakticky všech nemocných s DM 2. typu, vede totiž vždy k hyperinzulinemii, a může tak teoreticky zvyšovat riziko restenózy. Problém hyperinzulinemie se týká nejen diabetiků 2. typu a nemocných s porušenou glukózovou tolerancí, ale i velké skupiny jedinců s inzulinorezistencí, která je dosud zcela kompenzována nadprodukcí inzulinu.

Bylo prokázáno, že inhibitory glykoproteidu IIb/IIIa, podávané během PCI, zlepšují její dlouhodobé výsledky po PCI, proto je podávání tohoto inhibitoru indikováno u všech nemocných s DM podstupujících PCI (25). Thienopyridiny mají vliv na časně i pozdní trombotické komplikace po implantaci stentu zvláště u diabetiků (25).

Antiischemická léčba

β -blokátor: Léčba betablokátorů po IM snižuje celkovou mortalitu, jak ukazují publikované studie během let 1966–1997, zvláště pak diabetiků (19, 25). Na základě důkazů zlepšeného přežívání, prevence reinfarktu a náhlé srdeční smrti a snížení výskytu

nebo léčba arytmií jsou betablokátory při absenci kontraindikací doporučeny u všech pacientů s DM a AKS (25). Druh betablokátoru vybíráme dle přidružených onemocnění a typu léčby DM. Selektivní β_1 antagonisty podáváme u diabetiků léčených inzulínem, α_1 blokátory (carvedilol) podáváme u pacientů s onemocněním periferních tepen nebo u pacientů s inzulinorezistencí (25).

Jiné léky: Nitráty a blokátory Ca kanálu patří mezi antiischemické léky. Metaanalýzy z poslední doby neprokázaly zlepšení přežívání nemocných při podávání těchto léků, takže tyto léky nejsou paušálně doporučovány. Používáme je u nemocných symptomatických a již léčených betablokátory nebo při kontraindikaci podávání β -blokátorů (25).

Protidestičková léčba: Snížení agregace destiček pomocí kyseliny acetylosalicylové (ASA) je levnou a efektivní cestou ke snížení mortality a morbidit nemocných s ICHS, nejen s AKS. Analýzy 195 studií zahrnujících více jak 135 000 pacientů (4961 s DM) s vysokým rizikem onemocnění koronárních tepen, kterým byla podávána ASA, clopidogrel, dipyridamol a inhibitory IIb/IIIa, ukazují, že došlo ke snížení rizika vzniku CMP, IM nebo smrti o 25 % (25). U DM byl přínos nižší. Antitrombotické studie uzavírají, že optimální efektivní dávka ASA je 75–150 mg/den. ASA má být podávána ve stejné dávce u diabetiků jako u nediabetiků. Přidání thienopyridinů (ticlopidinu, clopidogrelu), které blokují ADP receptory, je upřednostňováno u NAP a NSTEMI. Dochází ke snížení incidence smrti z kardiovaskulárních příčin, IM nebo CMP z 11,4 % na 9,3 % (25). Podle výsledku studie CURE je doporučeno 75 mg clopidogrelu denně spolu s ASA po 9–12 měsíců po AKS (25). Dle studie Caprie u diabetiků je více protektivní clopidogrel než ASA (25).

ACEI: Analýza několika studií s ACEI svědčí o tom, že inhibice ACE u diabetiků s AIM vede k většímu poklesu krátkodobé mortality a srdečního selhání než u nediabetických nemocných (14).

Hypolipidemika: Nedávno publikované výsledky studie FIELD neprokázaly snížení celkové ani kardiovaskulární mortality u diabetiků léčbou fenofibrátem (10), proto otázka časného podávání fibrátů po IM zůstává zatím stále otevřená. Jak prokazuje studie Heart Protection Study, mohou diabetici z hypolipidemické léčby více profitovat (16).

Pro úplnost je nutno zmínit léčebnou strategii založenou na podání inzulínu a glukózy a event. i kalia (tzv. **GIK strategie**), která by mohla zmenšit poškození myokardu a zlepšit jeho kontraktilitu při AIM. Studie z dřívější doby ukazovaly benefit této léčby (DIGAMI I) (14) nejen u pacientů po AIM, ale i u kriticky nemocných přijatých na jednotku intenzivní péče, avšak výsledky

studie DIGAMI II toto nepotvrdily (16). Nicméně existuje mnoho důkazů o přínosu intenzivní metabolické kontroly DM u těchto nemocných, kdy infuzí inzulínu se snažíme o co nejrychlejší dosažení normoglykemie, u pacientů s jen lehce zvýšenými hladinami glykemie infuze s inzulínem není nutná, ale postačuje pouze podání perorálních antidiabetik (25).

Závěr

Diagnostika, průběh, léčba a prognóza pacientů s AIM a DM má některá svá specifika. Mezi základní strategie léčby k ovlivnění průběhu a prognózy těchto

pacientů po IM patří těsná kompenzace DM, a to nejen za hospitalizace, ovlivnění rizikových faktorů, které vedou k výraznému snížení kardiovaskulární morbidit a mortality po IM nejen u diabetiků. V neposlední řadě pak aktivní vyhledávání diabetiků, právě v populaci nemocných ICHS.

MUDr. Radka Adámková, Ph.D.

Interní kardiologická klinika FN

Jihlavská 20, 625 00 Brno

e-mail: radamkova@fnbrno.cz

Literatura

1. Adámková R, Janoušek S, Tomášek A, Tůmová J, Čermáková Z, Kaňovský J, Špinar J. Vstupní hladiny sérové glykemie jako rizikový faktor u pacientů s akutním infarktem myokardu. KARDIOL REV 2007; 9: 99–103.
2. Asbun J, Villarreal FJ. The Pathogenesis of myocardial fibrosis in the setting of diabetic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 693–700.
3. Berková M, Opavský J, Salinger J, Berka Z, Škrabka V. Stárne diabetické srdce rychleji? Interní Med. 2003; 5: 253–258.
4. Čech J, Rosolová H, Mayer O, Šimon J, Plášková M, Cífková R. Rozdíly v intervenci rizikových faktorů ischemické choroby srdeční v rámci sekundární prevence mezi diabetiky a nemocnými bez diabetu v České republice (studie EUROASPIRE II), Cor Vasa 2004; 46: 55–59.
5. Danzig V, Šimek S, Šimková R, et al. Ischemická choroba srdeční u diabetiků. 1. vyd. Praha, Maxdorf 2006: 283 s.
6. Dokainish H, Pillai M, Murphy SA. TACTICS-TIMI-18 Investigators. Prognostic implications of elevated troponin in patients with suspected acute coronary syndrome but no critical epicardial coronary disease: a TACTICS-TIMI-18 substudy. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 19–24.
7. Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB, Wilson PWF. The Significant Effect of Diabetes Duration on Coronary Heart Disease Mortality: The Framingham Heart Study. Diabetes Care 2004; 27: 704–708.
8. Gilbert J, Raboud J, Zinkán B. Meta-analysis of the effect of diabetes on restenosis rates among patients receiving coronary angioplasty stenting. Diabetes Care 2004; 27: 990–994.
9. Hammoud T, et al. Léčba koronární nemoci: možnosti u pacientů s diabetes mellitus, JACC-CZ, české vydání. 2001; 1: 31–41.
10. 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.
11. Huizar JF, Gonzalez LA, Alderman J, et al. Sulfonylureas attenuate electrocardiographic ST-segment elevation during an acute myocardial infarction in diabetics. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1017–1021.
12. Jakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. JAMA 2005; 293: 2154–2156.
13. Kannel WB, et al. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. JAMA 1979; 241: 2035–2038.
14. Keech A, Simek RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 1849–1961.
15. Kvan E, Reikvam A, INPHARM Study Investigators. Thrombolytic treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction: lower rates of use than in nondiabetic patients are explained by differences in presenting ECGs. Heart 2004; 90: 1346–1347.
16. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenström A. For the DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. Eur Heart J 2005; 26: 650–661.
17. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes on long term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS Registry. Circulation 2000; 102: 1014–1019.
18. McGarry JD. Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. Diabetes 2002; 51: 7–18.
19. Mistrík J. Farmakologická léčba infarktu myokardu u pacientů s diabetes mellitus. Kardiolog 2004; 2: 27–30.
20. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Rydén L, Wallentin L. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 585–591.
21. Otsuka Y, Myazaki S, Okumura H, et al. Abnormal glucose tolerance, not small vessel diameter, is a determinant of long-term prognosis in patients treated with balloon coronary angioplasty. Eur Heart J 2000; 21: 1790–1796.
22. Ralph D'Agostino. CVD risk factors predict diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 2234–2240.
23. Rybka J. Diabetes mellitus a kardiovaskulární onemocnění – klinická výzva současnosti. Kardiolog 2004; 2: 5–10.
24. Rybka J. Úvodem – znovu zpět k prevenci. Kardiolog 2004; 2: 4.
25. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Bergh G, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. EHJ 2007; 28: 88–136.
26. Steven P, et al. Optimizing the diabetic formulary: betone aspirin and insulin. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 652–661.
27. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2002; 346: 957–966.
28. Šimon J, et al. Epidemiologie a prevence ischemické choroby srdeční. 1. vyd. Praha, Grada Publishing 2001; 264 s.
29. Špinar J, Vitovec J, et al. Ischemická choroba srdeční. 1. vyd. Praha, Grada Publishing 2003; 364 s.
30. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. Circulation 2000; 101: 570–580.
31. Tschöpe D, Bode CH. Impaired glucose tolerance – a new risk factor? Eur Heart J 2004; 25: 1969.
32. Vybrané ukazatele ze zdravotnické statistiky v SR a ČR 1994–2004. ÚZIS ČR Praha 2006: 140 s. www.uzis.cz
33. Zbinden R, Zbinden S, Billinger M, Windecker S, Meier B, Seiler C. Influence of diabetes mellitus on coronary collateral flow: an answer to an old controversy. Heart 2005; 91: 1289–1293.