

Farmakoterapie po infarktu myokardu

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.¹, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.², prof. MUDr. Lenka Špinarová, CSc.²

Interní kardiologická klinika, FN Brno a LF MU

Interní kardioangiologická klinika, FN u sv. Anny a LF MU, Brno

Základem léčby akutního koronárního syndromu je dnes včasná perfuze. Česká republika díky síti 22 katetrizačních center patří mezi země s vysokou dostupností perfuzní léčby. Ročně je takto ošetřeno asi 6 000 nemocných, celkem je v České republice provedeno asi 22 000 koronárních angioplastik ročně. Po úspěšné perfuzi musí následovat režimová opatření – nekouřit, udržovat vhodnou hmotnost atd. A toto vše musí být doplněno účinnou farmakoterapií, která má za úkol zabránit remodelaci levé komory, restenóze koronární tepny, retrombóze a arytmiím. K tomuto slouží 4 lékové skupiny – blokátory systému renin-angiotenzin-aldosteron, betablokátory, antiagregancia a statiny. V průzkumu v ambulancích lékařů České republiky FARIM (FARmakoterapie po Infarktu Myokardu) jsme zjistili velmi dobrou úroveň preskripce doporučených léků, kdy každá z uvedených skupin byla předepsána asi u 90 % nemocných po infarktu myokardu. Na dobré úrovni bylo i dosahování cílových hodnot krevního tlaku a cholesterolu, nedostatečné byly dávky některých preparátů.

Klíčová slova: infarkt myokardu, farmakoterapie, dávky, cílové hodnoty.

Pharmacotherapy after myocardial infarction

Early reperfusion is currently the mainstay of treatment for acute coronary syndrome. Thanks to a network of 22 catheterization centres, the Czech Republic is among countries with a high availability of reperfusion therapy. Approximately 28,000 patients are thus treated annually. Successful reperfusion must be followed by lifestyle measures including not smoking, maintaining a healthy weight, etc. All this must be complemented with effective pharmacotherapy whose goal is to prevent left ventricular remodelling, coronary artery restenosis, rethrombosis and arrhythmias. Four drug groups are designed for this purpose: renin-angiotensin-aldosterone system blockers, beta blockers, antiplatelet agents and statins. The FARIM (FARmakoterapie po Infarktu Myokardu – Pharmacotherapy after Myocardial Infarction) survey conducted in the practices of physicians in the Czech Republic found a very good rate of prescribing the recommended drugs with each of the drug groups mentioned above being prescribed in about 90% of patients after myocardial infarction. Achieving the target levels of blood pressure and cholesterol was also found to be of a good standard while the doses of some agents were inadequate.

Key words: myocardial infarction, pharmacotherapy, doses, target levels.

Interní Med. 2011; 13(10): 378–382

Kardiovaskulární nemoci jsou v rozvinutých zemích hlavní příčinou úmrtí, výrazně se podílejí na invaliditě a nemocnosti populace a ve stále větší míře na rostoucích nákladech zdravotní péče (1). Světová zdravotnická organizace (WHO) uvádí, že kardiovaskulární onemocnění jsou zodpovědná asi za 30 % celosvětové mortality. V České republice se odhaduje, že ročně asi 30 000 lidí dostane infarkt myokardu a asi 800 000 trpí chronickou ischemickou chorobou srdeční.

Úmrtnost na infarkt myokardu se významně snížila v 60. letech 20. století založením jednotek intenzivní péče a koronárních jednotek, kdy se léčily především akutní komplikace infarktu jako arytmie či hypotenze. Další zlom znamenal objev trombolitik v 80. letech a posledních 20 let je ve znamení intervenční kardiologie – angioplastiky (PTCA), tromboaspirace, stenty a další (2, 3).

PTCA je nesprávně považována za léčbu kauzální i u chronických forem ICHS. Přitom studie COURAGE jasně prokázala, že perkutánní intervence nezlepšuje 5leté přežívání ve srovnání s konzervativní farmakologickou léčbou.

Do studie COURAGE bylo zařazeno 2 287 pacientů se stabilní formou ischemické choroby srdeční. Nemocní mohli mít námahovou dušnost nebo anginu pectoris, nesměli ale být nestabilní a mít okamžité nebezpečí akutního koronárního syndromu. Navíc tito nemocní museli mít minimálně 70 % zúžení alespoň jedné z hlavních koronárních cév. Nemocní byli randomizováni buď k maximální farmakoterapii, nebo k léčbě angioplastikou a stentem, následovanou maximální farmakoterapií.

Nebyl nalezen rozdíl mezi oběma strategiemi, výskyt primárního cíle (úmrtí, nefatální IM nebo CMP) byl 211 (19 %) ve větvi s PTCA a 202 (18,5 %) na medikamentózní terapii. Výskyt recidivy infarktu myokardu byl statisticky nevýznamně vyšší ve větvi s PTCA (13,2 % vs 12,3 %), obdobně výskyt hospitalizací pro ischemickou příhodu (12,4 vs 11,8 %).

Překvapivým (a hlavním) výsledkem studie je, že v průběhu 5letého sledování 7 z 10 pacientů v obou skupinách nemělo anginu pectoris nebo obtíže spojené s ischemickou chorobou srdeční.

Většina lékařů se domnívá, že angioplastika, případně angioplastika se stentem odstraní angi-

nózní obtíže mnohem lépe než pouhá farmakoterapie (4–6). Je to naše intuitivní myšlení, že je-li céva zúžená, je jediným řešením ji rozšířit. Přitom dobře víme, že např. opakované infarkty jsou jen vzácně ve stejné lokalizaci jako infarkty minulé a že patolog často nachází příčinu úmrtí úplně na jiném místě, než by předpokládal kardiolog na základě dříve provedené koronarografie. Studie COURAGE prokázala, že farmakoterapie je rovnocenná, a především mnohem levnější než invazivní léčba, a samozřejmě souhlasíme, že pacient by měl mít provedenou angioplastiku (je-li indikována), na kterou musí následovat maximální farmakoterapie (7). V zemích Evropské unie je implantováno několik set tisíc až milionů stentů ročně, v České republice v roce 2010 to bylo asi 3 000 stentů na milion obyvatel.

Nemocný po akutním infarktu myokardu v České republice je nejčastěji ošetřen primární angioplastikou se zavedením stentu do postižené koronární tepny (8, 9). Při propuštění z nemocnice má mít řádná doporučení stran změny životního stylu, být poučen o dietních opatřeních, nutnosti nekouřit, možnostech rehabilitačních programů a mít patřičně nastavenou

Tabulka 1. Doporučené cílové parametry nemocných po infarktu myokardu

Parametr	Cílová hodnota	Poznámka
TKs	< 140 mm Hg	při TKd < 70 mm Hg můžeme tolerovat 140–159 mm Hg
TKd	< 90 mm Hg	nemá klesnout pod 70 mm Hg
TF	50–70/min.	platí pro sinusový rytmus, optimální tepová frekvence u fibrilace síní není udána
cholesterol	< 4,5 mm Hg	vysokou dávku statinů má mít i nemocný s nízkým cholesterolem
glykemie	< 7,0 mmol/l	optimální glykemie a HbA _{1c} se stále hledají
BMI	< 25 kg/m ²	lepší je být silnější a sportující než hubený a lenošný (z anglického fit fat vs unfit unfat)
obvod pasu	< 94 cm u mužů < 80 cm u žen	

farmakoterapii (10). Praktický lékař by jej měl kontrolovat co nejdříve po propuštění, v jednom měsíci po propuštění, každé 3–4 měsíce následně (četnost kontrol je částečně limitována možností preskripce léků jen na 3 měsíce). Dávky některých léků (betablokátorů, inhibitorů ACE nebo sartanů a statinů) by měl praktický lékař zvyšovat dle tolerance do dávek doporučených. Kardiolog má nemocného vidět v prvním roce po infarktu myokardu 2–3× a má být konzultován při každém zhoršení stavu. Součástí kontroly u lékaře má být vždy kontrola hmotnosti (případně obvod pasu), změření krevního tlaku a tepové frekvence. Měsíc po infarktu myokardu a následně minimálně 1× za rok by měla být kontrolována základní biochemie, především lipidové spektrum a glykemie. Doporučované cílové hodnoty některých parametrů ukazuje tabulka 1 (11–13).

Mezi základní postupy léčby po infarktu myokardu patří:

- Reperfuze
- Zábrana remodelace
- Zábrana restenózy
- Zábrana retrombózy

Mezi základní léky po infarktu myokardu patří:

- Blokáda systému renin – angiotenzin – aldosteron – inhibitory konvertujícího enzymu (ACE-I) a/nebo blokátoři receptoru 1 pro angiotenzin II (ARB)
- Betablokátoři
- Hypolipidemika – především statiny
- Antiagregace – základem je kyselina acetylsalicylová v dávce 75–360 mg (v České republice nejčastěji 100 mg), ke které se po angioplastice či stentu přidává na několik měsíců (většinou 12) clopidogrel.

Správná farmakoterapie po infarktu myokardu je v popředí zájmu klinického výzkumu

posledních 50 let. Výsledky velkých klinických studií přinesly morbi mortalitní data pro výše uvedené čtyři lékové skupiny, které jsou na základě této evidence based medicíny doporučovány. Nejprve to byly betablokátoři, následovány kyselinou acetylsalicylovou (začátek 80. let 20. století). Tyto dvě lékové skupiny už asi nikdy nezískají mortalitní data na tisícových souborech, protože si nikdo netroufne je testovat proti placebo, proto se musíme smířit s menšími a někdy i kratšími studiemi.

V polovině 80. let se objevily ACE inhibitory (ACE-I), nejprve jako antihypertenziva, později jako lék na srdeční selhání. Od první studie CONSENSUS uplynulo dlouhých 15 let, než byly zveřejněny první výsledky s ACE inhibitory v sekundární prevenci po infarktu myokardu. Jedná se o známou studii HOPE, která prokázala u normotenzních jedinců s ischemickou chorobou srdeční významné snížení mortality, infarktů myokardu a cévních mozkových příhod (14). Následovaly studie EUROPA a PEACE, které již sice snížení celkové mortality neprokázaly (pouze trend), ale jasně prokázaly příznivý vliv na reinfarkty, rozvoj srdečního selhání, cévní mozkové příhody a výskyt nového diabetes mellitus (15). Dnes by měl mít ACE inhibitor každý nemocný po infarktu myokardu, pokud nemá kontraindikace, a měl by užívat vysoké dávky (ramipril 10 mg, perindopril 8–10 mg a trandolapril 4 mg), pokud je toleruje.

Na konci 90. let se objevují All antagonisté, které postupně získávají stejné indikace jako ACE inhibitory, proto je logické, že jsou zkoušeny proti ACE inhibitorům v indikacích jako srdeční selhání, infarkt myokardu, hypertenze či renální insuficience. Do první mortalitní studie po infarktu myokardu s All antagonisty (OPTIMAAL) bylo zařazeno 5 477 nemocných starších 50 let s potvrzeným infarktem myokardu na léčbu 3× 50 mg captoprilu nebo 50 mg losartanu (16). Celková úmrtnost byla 18,2% na losartanu a 16,4% na captoprilu, což nebylo statisticky

významné a ani další parametry nenalezly rozdíl mezi ACE inhibitory a All antagonisty.

Rozsáhlý program s telmisartanem srovnal telmisartan s ramipilem (ONTARGET) a s placebem u nemocných netolerujících ACE inhibitory (TRANSCEND) (17, 18). Ve studii ONTARGET mortalita byla 16,5% při léčbě ramipilem, 16,7% při léčbě telmisartanem a 16,3% při kombinaci obou preparátů, tedy žádný rozdíl. Při kombinaci léčby byl naznačen trend k více nežádoucím účinkům, především hypotenzi a zhoršení renálních funkcí, proto kombinace není doporučena. Tyto výsledky byly definitivním potvrzením výsledků studie VALIANT, tedy že ACE inhibitory a All antagonisté u nemocných s ischemickou chorobou srdeční jsou rovnocenné a jejich kombinace nepřináší žádné výhody (17, 19, 20).

V polovině 90. let jsou publikovány první úspěšné studie se statiny, které se postupně stávají nedílnou součástí léčby nemocných po infarktu myokardu, a to bez ohledu na výšku cholesterolu. Doporučovány jsou vysoké dávky statinů (atorvastatin i simvastatin 80 mg), které se ukázaly být účinnější než nízké dávky (21).

Antiagregační léčba kyselinou acetylsalicylovou je užívána již 30 let, ke konci 20. století se objevují thienopyridiny (např. clopidogrel), které jsou dnes doporučovány všem nemocným po infarktu myokardu a/nebo po intervenci na koronárním řečišti většinou na dobu 12 měsíců. Objevují se však již i nová antitrombotika, která se zdají být účinnější než clopidogrel. Mortalitní studii má ukončenou prasugrel (a je registrován v několika zemích EU) i ticagrelol (registraci těchto preparátů v České republice očekáváme na konci roku 2011) (22–24).

Z metanalýz klinických studií vyplývá, že zavedení uvedených lékových skupin snížilo riziko 5letého úmrtí z 20% na 5,9% (tabulka 3).

Studie FARIM

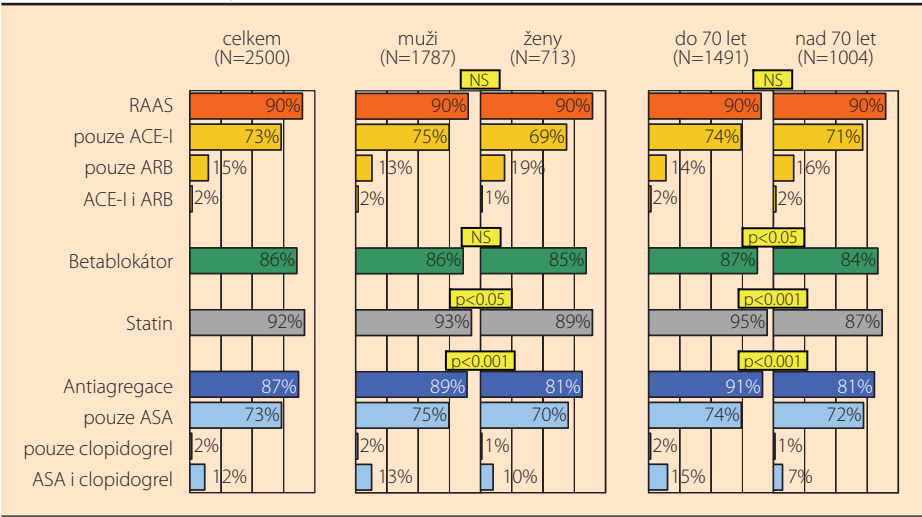
V naší práci jsme se zaměřili na farmakoterapii a dosahování cílových hodnot krevního tlaku, tepové frekvence a cholesterolu po infarktu myokardu u nemocných, kteří se dostavili k ambulantnímu vyšetření a měli v anamnéze infarkt myokardu před více jak 1 měsícem. Studie dostala název FARIM – FARmakoterapie po Infarktu Myokardu (9, 25).

Studie probíhala ve dvou fázích. V první fázi bylo v období 1. 9.–31. 12. 2009 vyšetřeno 850 pacientů s anamnézou infarkt myokardu, kteří navštívili ambulance Interní kardiologické kliniky FN Brno. Ve druhé fázi byla od 1. 12. 2009 do 31. 3. 2010 elektronickou formou získána data od 1 650 obdobných pacientů z celé České re-

Tabulka 2. Doporučené dávky léků po infarktu myokardu (uvedeny jsou ty konkrétní preparáty, které ve studii FARIM byly nejčastěji předepisovány)

		Preparát a dávka	Indikace
Kyselina acetylsalicylová	trvale	100 mg	IA
Clopidogrel	do 1 roku, při rezistenci na ASA trvale	75 mg	IA
Betablokátory	trvale	Metoprolol 200 mg Bisoprolol 10 mg Carvedilol 50–75 mg (a další)	IA
ACE I	trvale	Perindopril 8–10 mg Ramipril 10 mg Trandolapril 4 mg (a další)	IA
ARB (sartany)	alternativa ACE I	Losartan 100 mg Valsartan 160–320 mg Telmisartan 80–160 mg Irbesartan 150–300 mg	IA
Statiny	trvale	Atorvastatin 20–80 mg Simvastatin 20–80 mg Rosuvastatin 5–40 mg	IA
Spironolakton (eplerenon) 25 mg	při dysfunkci levé komory	25 mg	IB

Obrázek 1. Farmakoterapie ve studii FARIM



publiky z ambulancí kardiologických, interních a ambulancí praktických lékařů.

Zaznamenali jsme farmakoterapii, kdy u ACE inhibitorů, All antagonistů, betablokátorů a statinů jsme zjišťovali i průměrnou dávku. Měřili jsme krevní tlak, tepovou frekvenci a prováděli základní biochemii.

Z celkového počtu **2500 pacientů** bylo 71 % mužů a 29 % žen. Průměrný věk dosáhl 67,1 let (u mužů 65,6, u žen 70,7, $p < 0,001$), 40 % pacientů bylo starších než 70 let.

Nejvíce pacientů bylo do studie zařazeno kardiolog (61 %), praktičtí lékaři zadali 20 % pacientů a ostatní interní specializace 19%. Od posledního IM přitom uplynulo průměrně 58 měsíců bez signifikantního rozdílu mezi pohlavími.

Průměrný krevní tlak byl 132/79 mm Hg, bez významného rozdílu mezi pohlavími, na-

opak se signifikantním rozdílem podle věku (do 70 let 131/79, nad 70 let 134/78, $p < 0,001$). Nějakou formu hypertenze vykazuje 38 % pacientů, o něco více žen a osob nad 70 let. U tepové frekvence byla naměřena průměrná hodnota 68,0 tepů za minutu, rozdíl mezi pohlavími (M 67,6, Ž 69,1, $p < 0,001$) je výraznější než rozdíl podle věku (do 70 let 67,6, nad 70 let 68,7, $p < 0,05$).

Hladina celkového cholesterolu byla 4,55 mmol/l, velmi signifikantně ($p < 0,001$) nižší u mužů (4,50 mmol/l) než u žen (4,68 mmol/l) a mírně signifikantně ($p < 0,05$) vyšší u osob do 70 let (4,60) než u starších 70 let (4,47).

Farmakoterapii ukazuje obrázek 1. Léčba blokátorů RAAS je podávána 90 % pacientů (zcela shodně mužům i ženám, mladším i starším), přitom ve 2 % jde o ACE-I i ARB,

Tabulka 3. Snížení rizika KV příhody po infarktu myokardu farmakoterapií

	RRR (%)	5leté riziko KV příhody (%)
Bez léčby	0	20,0
ASA	25,0	15,0
Betablokátor	25,0	11,3
ACE inhibitor	25,0	8,4
Statiny	30,0	5,9
Kumulativní snížení rizika při využití všech 4 skupin je 70 %		

v 73 % pouze o ACE-I a v 15 % o ARB. Průměrná dávka ramiprilu byla 5,2 mg, perindoprilu 5,6 mg a trandolaprilu 2,5 mg. U ARB převažoval losartan s průměrnou dávkou 61,2 mg, následovaný telmisartanem (89,5 mg) a valsartanem (113,3 mg).

V 86 % případů je pacientům podáván betablokátor, bez signifikantního rozdílu mezi pohlavími, mírně častěji lidem do 70 let ($p < 0,05$). Statiny dostává 92 % procent pacientů, mírně častěji muži ($p < 0,05$) a výrazně častěji mladší ($p < 0,001$). Nejčastějším přípravkem je atorvastatin s průměrnou dávkou 24,2 mg, simvastatin 25,8 mg a fluvastatin 75,9 mg.

Sledujeme-li kombinace uvedených 4 skupin léčiv (RAAS, BB, statiny, AA), pak 66 % pacientů užívá všechny tyto skupiny, 26 % tři z nich (přitom nejčastěji chybí BB), 7 % pouze dvě (nejčastěji jde o statin + RAAS) a jen 2 % užívají lék pouze z 1 skupiny (nejčastěji AA).

Závěr

Naše výsledky potvrzují velmi dobrou úroveň farmakoterapie po infarktu myokardu v České republice, pouze jsme pozorovali sklon k podávání nižších dávek především ACE inhibitorů a statinů, než je doporučeno a než je ověřeno klinickými studiemi.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MŠMT 0021622402

Literatura

1. Šimon J, et al. Epidemiologie a prevence ischemické choroby srdeční. Praha, Grada Publishing 2001, 264 s.
2. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (GPC). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the task force on the management of ST-segment acute myocardial infarction of the European Society of cardiology. Eur Heart J 2008; 29: 2909–2945.
3. Widimský P, Hlinomaz O, Kala P, Jírmář R. Diagnostika a léčba akutního infarktu myokardu s elevací ST. Cor Vasa 2009; 51(10): 724–740.
4. Cífková R. Co způsobuje pokles úmrtnosti na ischemickou chorobu srdeční? – editorial. Vnitřní lékařství 2011; 57(5): 435–436.

5. Groch L. Co způsobuje pokles úmrtnosti na ischemickou chorobu srdeční? – editorial. Vnitřní lékařství 2011; 57(5): 437–438.
6. Kotík L. Snížení morbidity a mortality nemocných s chronickými formami ischemické choroby srdeční je výsledkem konzervativní léčby. Vnitřní lékařství 2011; 57(5): 497–501.
7. Špinar J. Máme na to kuráž (COURAGE)? Cor et Vasa 2007; 49(6): K 156.
8. Bělohávek J, Aschermann M. Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu akutních koronárních syndromů bez elevací ST úseků na EKG. Cor Vasa 2008; 50(Suppl): 1S7–1S23.
9. Špinar J, Ludka O, Sepši M, et al v zastoupení řešitelů registru: Registr BRNO 2: farmakoterapie po infarktu myokardu. Vnitřní lékařství 2010; 56(6): 533–540.
10. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007; 356: 1503–1516.
11. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei L, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of hypertension Task Force document. Journal of Hypertension 2009; 27(11): 2121–2158.
12. Vavřková H, Soška V, Rosolová H, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. Vnitř Lék 2007; 53(2): 181–197.
13. Widimský J Jr., Cífková R, Špinar J, et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitřní lékařství 2008; 1: 101–118.
14. The HOPE investigators: Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. NEJM 2000; 342: 145–153.
15. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med. 2004; 351: 2058–2068.
16. Dickstein K, Kjeldsø J, and OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan nad captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Lancet 2002; 360: 752–760.
17. ONTARGET study investigators: Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547–1559.
18. Yusuf S for the TRANSCEND investigators: Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular event in high risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. Lancet 2008; 372: 1174–1183.
19. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al. (for VALIANT Investigators): Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. N Engl J Med 2003; 349: 1893–1906.
20. Vítovec J, Špinar J. Je kombinace inhibitorů ACE a blokátorů receptorů pro angiotenzin II v léčbě kardiiovaskulárních onemocnění indikována? Remedia 2009; 19: 149–152.
21. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. and Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid-Lowering Study Group. High-dose atorvastatin versus usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA 2006; 294: 2437–2445.
22. Walentin L, Becker R, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. NEJM 2009; 361(12): 1045–1057.
23. Špinar J, Vítovec J. Komu zvoní hrana. Kardiologická revue 2009; 11(4): 197–199.
24. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357: 2001–2015.
25. Špinar J, Vítovec J, Špinarová L. Studie FARIM – Farmakoterapie po Infarktu Myokardu. Vnitřní lékařství 2011; 57(9): v tisku.

Článek přijat redakcí: 25. 7. 2011

Článek přijat k publikaci: 9. 9. 2011

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC
Interní kardiologická klinika
FN Brno-Bohunice
Jihlavská 20, 602 00, Brno
jspinar@fnbrno.cz

