

Farmakoterapie po akutním koronárním syndromu – jaká je ta správná volba?

MUDr. Jan Přech, doc. MUDr. Martin Hutýra, Ph.D.

I. interní klinika – kardiologická, Fakultní nemocnice Olomouc, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Článek podává stručný souhrn doporučené základní farmakoterapie u pacientů po prodělaném akutním koronárním syndromu. Důraz je kladen především na antiagregační léčbu s využitím nových protidestičkových léků ticagreloru a prasugrelu a vysokodávkovou terapii statiny. Zmíněna je dále i terapie betablokátory a léky ovlivňujícími systém renin-angiotenzin-aldosteron.

Klíčová slova: akutní koronární syndrom, farmakoterapie, antiagregace, statiny.

Pharmacotherapy after acute coronary syndrome: What is the right choice?

The article provides a brief summary of the basic pharmacotherapy recommended in patients following acute coronary syndrome. Emphasis is mainly placed on antiplatelet therapy using the novel antiplatelet agents ticagrelor and prasugrel as well as on high-dose treatment with statins. Also discussed is the treatment with beta blockers and with drugs targeting the renin-angiotensin-aldosterone system.

Key words: acute coronary syndrome, pharmacotherapy, antiplatelet therapy, statins.

Interní Med. 2015; 17(5): 264–266

Úvod

Kardiovaskulární onemocnění v čele s akutními formami ischemické choroby srdeční jsou stále zodpovědná za polovinu všech úmrtí ve vyspělých zemích, a představují tak významný socio-ekonomický problém. Pojem akutní koronární syndromy (AKS) zahrnuje tři klinické jednotky – nestabilní anginu pectoris, infarkt myokardu bez elevací ST segmentu (NSTEMI) a infarkt myokardu s elevací ST segmentu (STEMI). Roční incidence akutních koronárních syndromů je podle registru CZECH v České republice 3 248 případů/1 milion s průměrnou hospitalizační mortalitou 5,1 %. Z toho přibližně 25 % vstupních diagnóz tvoří akutní infarkty myokardu s elevací ST segmentu, zbylé pak akutní infarkty myokardu bez elevací ST segmentu, pacienti s nestabilní anginou pectoris (NAP) a některé další specifické případy (1).

Antiagregační léčba

Pro naprostou většinu pacientů, kteří nemají indikaci k antikoagulační léčbě, je na 12 měsíců od proběhlého AKS indikována duální antiagregační léčba, a to bez ohledu na způsob primární reperfuze. Zcela striktním minimem, které nesmí být omezeno, je medikace duální antiagregace 1 měsíc po implantaci prostého metalického stentu (BMS) a 6 měsíců po implantaci lékového stentu (DES). Základním antiagregačním lékem určeným pro dlouhodobé, zpravidla celoživotní,

podávání je kyselina acetylsalicylová (ASA). Do kombinace k ASA přidáváme podle současných doporučení jeden z „nových“ inhibitorů destičkových ADP receptorů P2Y₁₂ – ticagrelor nebo prasugrel. Pouze pokud jsou nedostupné (a to i z důvodu finanční limitace pacienta) nebo kontraindikované, volíme clopidogrel v udržovací dávce 75 mg/den (nasycovací dávka 600 mg).

Ticagrelor je podáván v nasycovací dávce 180 mg s následným chronickým dávkováním 2 × 90 mg/den. Po vysazení efekt přetrvává 3–4 dny, před případným velkým plánovaným chirurgickým výkonem je však doporučeno vysazení 7 dní předem. Podle klinické studie PLATO ticagrelor oproti clopidogrelu významně redukuje výskyt velkých kardiovaskulárních příhod u všech pacientů s AKS bez ohledu na zvolenou léčebnou strategii, tedy jak u pacientů léčených PCI, tak kardiochirurgickou revaskularizací i konzervativně léčených. Specifickým nežádoucím účinkem může být přechodná bradykardie v úvodu léčby a tranzientní dušnost, která však není spojena s případným zhoršením plicních funkcí či event. srdečního selhání (2).

Prasugrel je podáván v nasycovací dávce 60 mg s následnou udržovací dávkou 1 × 10 mg/den. Stejně jako ticagrelor je spojen s rychlejším nástupem účinku oproti clopidogrelu. V klinické studii TRITON-TIMI 38 bylo oproti clopidogrelu prokázáno statisticky významné snížení velkých kardiovaskulárních příhod ve skupině pacientů

kterí byli léčeni perkutánní koronární intervencí s implantací stentu, u pacientů léčených konzervativně statisticky významný rozdíl pozorován nebyl. Významně vyšší efektivita byla pozorována u diabetiků. Naopak vysoké riziko krvácivých komplikací bylo u pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody (CMP) nebo tranzitorní ischemické ataky, dále u pacientů starších 75 let a s tělesnou hmotností pod 60 kg – u těchto pacientů není terapie prasugrelem obecně doporučena (3).

Prasugrel i ticagrelor jsou kontraindikovány u pacientů s anamnézou hemoragické CMP a středně závažné a závažné hepatopatie.

Paušální podání inhibitorů protonové pumpy v profylaxi vředové choroby u všech pacientů s duální antiagregací není nutné, mělo by však být zváženo u pacientů s vysokým rizikem krvácení. V případě clopidogrelu bychom se měli vyhnout současnému podání omeprazolu pro potenciál lékových interakcí (byť reálný klinický význam těchto interakcí je sporný). Naopak u pacientů s tzv. „triple terapií“, tedy kombinací duální antiagregace a antikoagulace, je paušální medikace antiulcerózní léčby nezbytná.

Hypolipidemická léčba

U všech nemocných s AKS by měla být za hospitalizace časně nasazena léčba vysokou dávkou statinu. Včasně nasazení snižuje riziko dalších kardiovaskulárních příhod pravděpodobně i díky pleiotropním účinkům statinů, které zahrnují mimo jiné

protizánětlivé působení, redukcí oxidačního stresu a příznivé ovlivnění endoteliální dysfunkce. Podle klinických studií je nejlepší evidence pro atorvastatin v dávce 80 mg/den. Za stejně efektivní lze považovat také rosuvastatin v dávce 40 mg/den. Pro nasazení této intenzivní vysokodávkové terapie není rozhodující vstupní hodnota lipidů. Nižší dávky nebo jiný druh statinu volíme u pacientů se zvýšeným rizikem rozvoje nežádoucích účinků. Do rizikové skupiny patří pacienti se závažnější hepatální dysfunkcí (hodnoty jaterních testů nad trojnásobek normálních hodnot), pacienti užívající verapamil, imunosupresivní terapii (transplantovaní), makrolidová antibiotika, jiná hypolipemika (fibráty, niacin), pacienti s terminálním renálním selháním a zároveň polypragmazií, pacienti s nedostatečně substituovanou hypotyreózou, starší pacienti (nad 80 let, s přihlédnutím k biologickému věku) a pacienti, především ženy, drobnější postavy (hmotnost pod 60 kg). Je nutno samozřejmě respektovat případné intolerance statinů. Intenzivní statinová terapie je podle klinických studií srovnatelná s léčbou standardní ve výskytu závažných nežádoucích účinků – myalgie, myopatie, rhabdomyolýzy. U pacientů s vysokou dávkou statinu však může častěji dojít ke zvýšení hodnot transamináz.

Cílová hladina LDL-cholesterolu je pod 1,8 mmol/l, přibývá ale dostatek důkazů o tom, že pacienti profitují i z mnohem nižších hladin cholesterolu a tyto velmi nízké hladiny nejsou spojeny s výskytem komplikací. První kontrola lipidogramu a jaterních testů by měla být provedena za 4–6 týdnů od zahájení terapie statinem, terapie by měla být upravena podle aktuálních hodnot LDL-cholesterolu a případných nežádoucích účinků léčby. Pacienti užívající vysokou dávku statinu musí být rovněž poučeni, aby v případě výskytu nově vzniklých silnějších bolestí svalů ihned kontaktovali svého lékaře (4).

Část nemocných nedosáhne cílových hodnot lipidogramu ani přes vysokou či maximálně tolerovanou dávku statinu. U těchto pacientů bychom měli zvážit nasazení ezitimibu, který má při současném podání se statinem aditivní efekt a snižuje výskyt kardiovaskulárních komplikací, jak prokázala klinická studie IMPROVE-IT publikovaná v roce 2014 (5).

Novou slibnou lékovou skupinou v oblasti hypolipidemik jsou monoklonální protilátky proti PCSK9. Tyto látky se aplikují subkutánně, většinou v intervalu 2 až 4 týdnů a podle dostupných výsledků jsou spojeny s dramatickým snížením LDL-cholesterolu. První zástupce této skupiny, alirocumab, byl nedávno schválen k použití Evropskou lékovou agenturou.

Betablokátory

Betablokátory kompetitivně inhibují účinky cirkulujících katecholaminů a snižují spotřebu kyslíku myokardem díky snížení srdeční frekvence, krevního tlaku a kontrakility myokardu. Evidence pro příznivé účinky betablokátorů pocházejí především ze starších studií se STEMI před zahájením rutinního použití PCI. Zcela jednoznačně je léčba beta-blokátory indikována u pacientů se srdečním selháním nebo dysfunkcí levé komory srdeční, lze však předpokládat příznivý efekt i u ostatních skupin nemocných, samozřejmě při respektování kontraindikací nasazení betablokátorů (7).

ACE inhibitory / sartany / antagonisté aldosteronu

Podávání ACE inhibitorů by mělo být zváženo u všech pacientů bez kontraindikací, zejména u pacientů se srdečním selháním, systolickou dysfunkcí LK, diabetem nebo infarktem přední stěny. U pacientů bez systolické dysfunkce LK byl prokázán příznivý vliv pouze u perindoprilu a ramiprilu. U pacientů, u kterých nejsou ACE inhibitory tolerovány, jsou alternativou k jejich podání sartany. Současné podávání ACE inhibitorů a sartanů není v současné době doporučeno v žádné indikaci z důvodů rizika závažných nežádoucích účinků při současném podání obou lékových skupin.

Antagonisté aldosteronu, např. eplerenon, jsou indikováni u pacientů s ejekční frakcí $\leq 40\%$ a srdečním selháním nebo diabetem za předpokladu nepřítomnosti renálního selhání nebo hyperkalemie (8).

Závěr

Základní pilíře farmakoterapie po AKS tvoří duální antiagregační terapie, hypolipidemická léčba reprezentovaná vysokodávkovanými statiny, dále podávání betablokátorů a ACE inhibitorů. Správně nastavená farmakoterapie snižuje mortalitu pacientů a riziko dalších

ischemických příhod. Kromě farmakoterapie mají pro snížení kardiovaskulárního rizika pacientů po AKS rovněž neopomenutelný vliv režimová opatření – především zanechání kouření, pohybová aktivita (doporučeno je 5× týdně alespoň 30 min aerobní aktivity) a racionální stravování.

Literatura

1. Widimský P, Želízko M, Jáněský P, et al (on behalf of the CZECH investigators). The incidence, treatment strategies and outcomes of acute coronary syndromes in the „reperfusion network“ of different hospital types in the Czech republic: results of the Czech evaluation of acute coronary syndromes in hospitalized patients (CZECH) registry. *Int J Cardiol* 2007; 119: 212–219.
2. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–1057.
3. 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.
4. Piňha J, Štulc T, Janota T, Hricák V. Léčba statiny u pacientů s akutním koronárním syndromem. Společné stanovisko České společnosti pro aterosklerózu, Pracovní skupiny akutní kardiologie České kardiologické společnosti a Pracovní skupiny akutní kardiologie Slovenské kardiologické společnosti. *Interv Akut Kardiol* 2012; 11(2): 89–90.
5. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al (2015) Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 372: 2387–2397.
6. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2999–3054.
7. Ošťádal P. Komplexní péče o pacienta po infarktu myokardu. In: Táborský M, et al. *Novinky v kardiologii* 2015. Mladá fronta Praha 2015: 92–99.
8. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33(20): 2569–2619; doi: 10.1093/eurheartj/ehs215. Epub 2012 Aug 24.

Článek přijat redakcí: 24. 8. 2015

Článek přijat k publikaci: 4. 11. 2015

MUDr. Jan Preček

I. interní klinika – kardiologická, FN LF UP v Olomouci
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: jan.precek@fnol.cz