

Máme rezervy v léčbě po infarktu myokardu?

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC¹, prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC²,

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC²

¹Interní kardiologická klinika FN Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

²Interní kardio-angiologická klinika, FN u sv. Anny a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Základem léčby akutního koronárního syndromu je dnes včasná reperfuze. Po úspěšné reperfuzi musí následovat režimová opatření doplněná 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 hypolipidemika. V českém registru po infarktu myokardu (FARIM) dostávalo ACE-inhibitory (ACE-i) nebo sartany (ARB) 90 % nemocných, betablokátory (BB) 86 % a statiny dokonce 92 % sledovaných. Nedostatečné bylo v některých případech dávkování, především statinů a ACE inhibitorů (sartanů), vysoké dávky mělo jen 25 % pacientů.

Klíčová slova: infarkt myokardu, farmakoterapie, dávka.

Do we have reserves in treatment after myocardial infarction?

Early reperfusion is the basic treatment of acute coronary syndrome. Regime recommendation and pharmacotherapy must follow in order to prevent remodeling of left ventricle, restenosis, rethrombosis and arrhythmias. Four basic drug groups are used: renin-angiotensin-aldosterone blockers, betablockers, antiaggregation and lipid lowering drugs. The use of these drugs in the Czech registry FARIM was: ACE-inhibitors (ACE-i) or sartans 90 % of patients, betablockers (BB) 86 % and statins 92 %. But the doses were frequently insufficient. High dose of ACE inhibitors (sartans) and statins received only 25 % of the patients.

Key words: myocardial infarction, pharmacotherapy, doses.

Základem léčby akutního koronárního syndromu je dnes včasná reperfuze (1). Česká republika díky síti 23 katetizačních center patří mezi země s vysokou dostupností reperfuze. Ročně je takto ošetřeno asi 11 000 nemocných 5 500 STEMI a 5 500 NSTEMI, celkem je v České republice provedeno asi 22 000 koronárních angioplastik ročně (2, 3). Po úspěšné reperfuzi 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 hypolipidemika.

V naší práci jsme se zaměřili na farmakoterapii a dosahování cílových hodnot krevního tla-

ku, 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 (4, 5).

Studie probíhala ve dvou fázích. V první fázi bylo v období 1. 9. – 31. 12. 2009 vyšetřeno 850 pacientů s anamnézou infarktu myokardu, kteří navštívili ambulance Interní kardiologické kliniky FN Brno. Ve druhé fázi 1. 12. 2009 – 31. 3. 2010 byla elektronickou formou získána data od 1 650 obdobných pacientů z celé České republiky z ambulantní kardiologických, interních a ambulantní praktických lékařů. Nejvíce zastoupení byli kardiologové – 61 %, v 19 % měli zastoupení praktičtí lékaři a 21 % byli internisté. 22,8 % nemocných mělo poslední infarkt v předchozích

12 měsících a naopak 14,1 % bylo od posledního infarktu více jak 10 let.

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 2 500 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 mmHg, bez významného rozdílu mezi pohlavími, na-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC, jspinar@fnbrno.cz

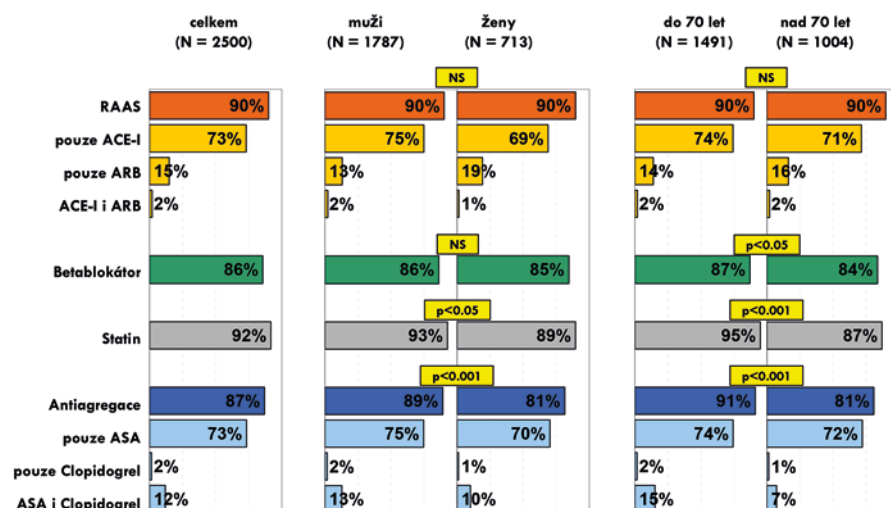
Interní kardiologická klinika, FN Brno-Bohunice, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Převzato z: Med. praxi 2017; 14(5): 224–229

Článek přijat redakcí: 22. 6. 2017

Článek přijat k publikaci: 26. 9. 2017

Obr. 1. Farmakoterapie ve studii FARIM



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 blokátory RAAS je podávána 90 % pacientů (zcela shodně mužům i ženám, mladším i starším), přitom ve 2 % jde o ACE-I i ARB, v 73 % pouze o ACE-I a v 15 % o ARB. Průměrná dávka ramiprilu byla 5,2 mg, perindoprilu 5,6 mg a tran-dolaprilu 2,5 mg. U ARB převažoval losartan s průměrnou dávkou 61,2 mg, následovaný tel-misartanem (89,5 mg) a valsartanem (113,3 mg).

Ve studii FARIM kardiologové indikovali BB v 90 % případů, rezervy jsou ale v doporučených dávkách: například vysokou dávkou bisoprololu doporučují kardiologové v 7 %, zatímco praktičtí lékaři ve 23 %, což bylo překvapující. Bude to asi tím, že ke specialistům se dostávají převážně komplikovanější případy, kde panují obavy z nežádoucích účinků a limitace pro vyšší dávky BB. Tepovou frekvenci $< 70/\text{min}$. mělo 58 % sledovaných po IM, střední dávku BB celých 44 % nemocných se srdeční frekvencí (SF) $> 70/\text{min}$, nízkou dokonce 21 %(!). Je zde tedy patrná rezerva pro navýšení dávky. BB bychom měli po IM podávat kvůli vy-

sokému výskytu srdečního selhání, kvůli riziku arytmií a zvýšené tepové frekvenci.

Statiny ve studii FARIM dostávalo 92 % pacientů, mírně častěji muži ($p < 0,05$) a výrazně častěji mladší ($p < 0,001$). Nejčastějším přípravkem byl atorvastatin s průměrnou dávkou 24,2 mg, simvastatin 25,8 mg a fluvastatin 75,9 mg. Vysokou dávku statinu ve studii FARIM mělo asi 25 % nemocných, 60 % mělo střední dávku a 15 % nízkou.

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

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 overeno klinickými studiemi.

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 (6, 7). 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 (8, 9).

Od 90. let jsme svědky tzv. kardiovaskulární revoluce. Naděje na dožití se u mužů i žen významně prodloužila. Přesto od 50 let věku umírá většina české populace na KV onemocnění. Výskyt cévních příhod se přesunul do vyšších věkových skupin. Zdá se, že věříme antihypertenzivům: ČR je ve spotřebě antihypertenziv na obyvatele na třetím místě v Evropě (10). Může to být dáno ale i vysokou prevalencí hypertenze v naší zemi. Horší je to se spotřebou hypolipidemik, která svědčí o naší nedůvěře ve statiny. Ideální není situace z hlediska kouření (i když je znám výrazný pokles KV rizika po zanechání kouření) a spotřeby zeleniny, ve které patří ČR mezi země s nejnižší konzumací.

Jedním z velkých problémů je adherence nemocného k léčbě, někdy též nazývaná compliance. Studie světové zdravotnické organizace (WHO) odhaduje, že pouze 50 % nemocných s chronickým onemocněním dodržuje doporučení k léčbě a tato adherence ještě klesá s počtem přibývajících tablet, kdy při užívání jedné tablety se blíží 80%, při užívání dvou 60% a při nutnosti užívat 3 tbl je menší jak 50% (11). Adherence je vždy vyšší v klinických studiích než v reálném životě, ale studie Bandoliera udává, že adherence k léčbě statiny byla na začátku studie 97%, po šesti měsících ale již jen 50%. Jedním z řešení ke zvýšení adherence jsou tablety s více účinnými látkami, tak aby nemocný místo dvou či tří tablet užíval jen jednu, ale přitom počet účinných látek byl zachován.

Studie INTERHEART ukázala, že hypertenze a dyslipidemie patří u mužů i u žen mezi nejsilnější rizikové KV faktory (12). Již dlouho je známo, že při kombinaci jednotlivých rizikových faktorů se KV riziko nesčítá, ale násobí (13). V terapii hypertenze se často uplatňují kombinace léků. Bylo zjištěno, že kombinace 2 antihypertenziv je při snižování TK 5x účinnější než zdvojnásobení dávky 1 léku (14).

Doporučované cílové hodnoty některých parametrů ukazuje tabulka 1 (4, 15, 16).

Mezi základní postupy léčby po infarktu myokardu patří:

- Reperfuze
- Zábava remodelace
- Zábava restenózy
- Zábava retrombózy

Tab. 1. Doporučené cílové parametry nemocných po infarktu myokardu

Parametr	Cílová hodnota	Poznámka
TKs	< 140 mmHg	Při TKd < 70 mmHg můžeme tolerovat 140–159 mmHg. U nemocných nad 80 let můžeme tolerovat 140–159 mmHg.
TKd	< 90 mmHg	Nemá klesnout pod 70 mmHg.
TF	50–70/min	Platí pro sinusový rytmus, optimální tepová frekvence u fibrilace síní není udána.
LDL cholesterol	< 1,8 mmol/l nebo snížení o 50 %	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	

Mezi základní léky po infarktu myokardu patří:

- Blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron – inhibitory konvertujícího enzymu (ACE-I) a/nebo blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II (ARB)
- Betablokátory
- Hypolipidemika – především statiny
- Antiagregace

Blokátory renin-angiotenzinového systému – ACE inhibitory a All antagonisté

Pokud pacient s akutním infarktem myokardu nemá kontraindikace podávání ACE-I (sartanů) (hypotenze, šokový stav, hemodynamická nestabilita, známá přecitlivělost na ACE-I atd.) je podání ACE-I (sartanů) bezpečné již od prvního dne a klinický efekt je nejvýraznější právě v prvních dnech po infarktu myokardu (17). Klinický efekt je několikanásobně větší u nemocných s nízkou ejekční frakcí a/nebo klinickými známkami srdečního selhání. Mírné snížení úmrtnosti (na hranici statistické významnosti) však bylo pozorováno u všech nemocných po infarktu myokardu bez ohledu na systolickou funkci levé komory či manifestní známky srdečního selhávání. Dlouhodobě budeme v léčbě pokračovat u všech nemocných, kteří nemají kontraindikace a léčbu tolerují.

Efekt ACE-I je pravděpodobně skupinový a částečně rozdílné výsledky provedených studií nebyly způsobeny výběrem preparátu, ale výběrem nemocných. Léčbu po akutním infarktu myokardu zahajujeme malou dávkou 2,0 mg (2,5 mg) perindoprilu, 2,5 mg ramiprilu, 0,5 mg trandolaprilu, 2,5 mg lisinoprilu (enalapril a captopril se dnes v ČR užívá minimálně), kterou postupně titrujeme do dávek pacientem nejlépe tolerovaných.

Rozsáhlý program s telmisartanem srovnal telmisartan s ramipilem (ONTARGET) a s placebem u nemocných netolerujících ACE inhibitory (TRANSCEND) (18, 19). Ve studii ONTARGET byla mortalita 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.

Zajímavou práci publikoval v roce 2013 Savarese a spolupracovníci, kdy udělali metaanalýzu velkých klinických randomizovaných studií, do které zavzali 108 212 nemocných po infarktu myokardu, kteří užívali ACE inhibitory nebo sartany (20). Do metaanalýzy byly zavzány např. studie RENAAL, IDNT, SCOPE, PROFESS, TRANSCEND a další. Metaanalýza prokázala, že obě lékové skupiny snižovaly kombinovaný endpoint mortalita, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda. ACE-I navíc snížily i jednotlivé cíle jako celková mortalita, nový diabetes mellitus či nové srdeční selhání, což All antagonisté statisticky významně nesnižily.

Betablokátory

Je známo, že zvýšená aktivita sympatického nervového systému (SNS) hraje klíčovou roli v patofyziologii kardiiovaskulárních (KV) onemocnění. Základní klinickou metodou hodnocení dysfunkce SNS je klidové vyšetření krevního tlaku a SF. Vyšší klidová SF je spojena s KV rizikem, u hypertenze je dlouhodobým nepříznivým ukazatelem, a u obezity a srdečního selhání je indikátorem zvýšené aktivity SNS. Řada velkých

klinických studií zaznamenala úspěch v situacích, kdy se podařilo redukovat SF. Je zřejmé, že blokátory beta1-receptorů mají ochranný vliv na srdce v celém KV kontinuu. Beta1-blokáda je tedy velmi vítána u hypertenze, centrální obezity, metabolického syndromu, inzulinové rezistence či diabetu (21, 22).

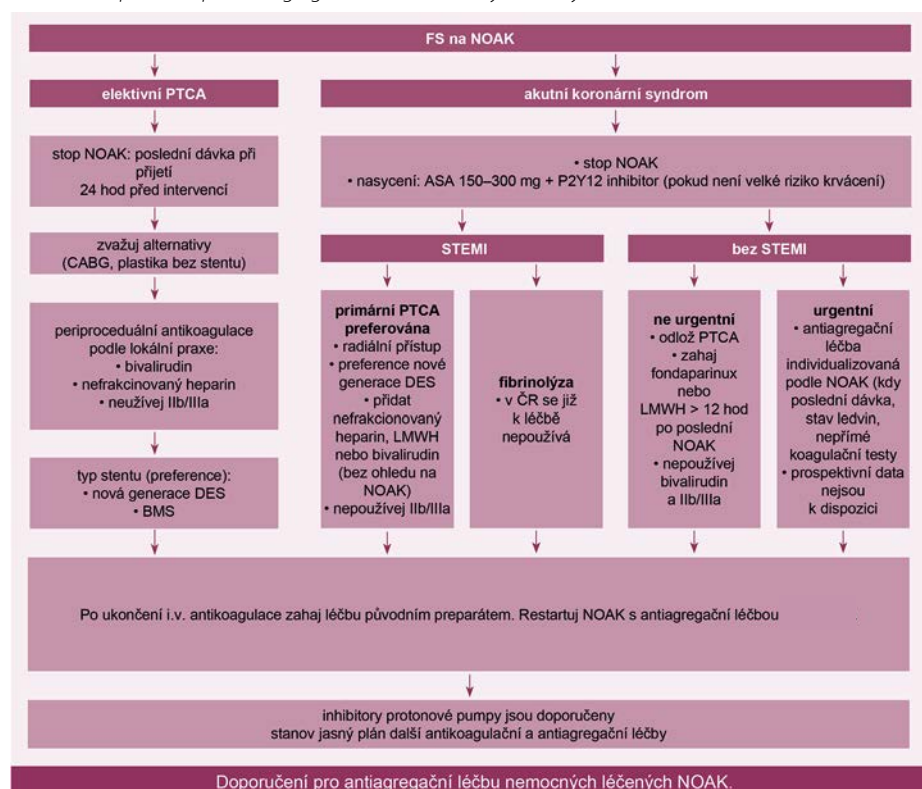
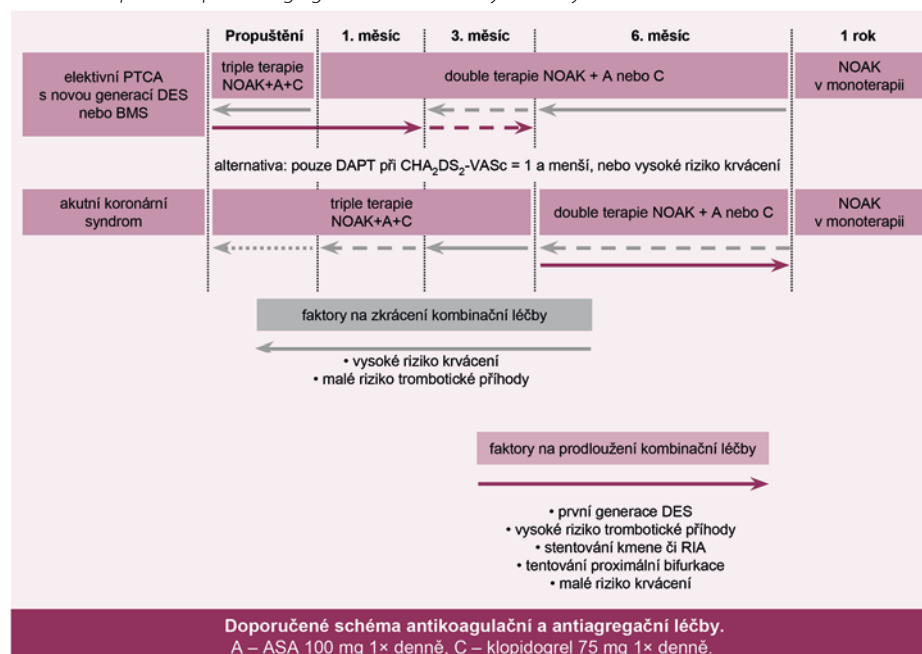
Antiagregancia/antikoagulancia

Základem je kyselina acetylsalicylová (ASA) 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, případně další antiagregancia jako ticlopidin (23, 24). Samostatná doporučení jsou pro nemocné indikované k antikoagulační léčbě (25).

Kyselina acetylsalicylová snižuje riziko reinfarktu nebo úmrtí až o 25 %, podáváme ji trvale. Clopidogrel v dávce 75 mg/den přidaného k ASA nebo samotně při alergii na ASA je indikován po dobu jednoho roku u pacientů se STEMI bez ohledu na to, zda podstoupili nebo nepodstoupili reperfuční léčbu. V dnešní době přicházejí modernější přípravky prasugrel, ticagrelol, které vykázaly vyšší antiagregační účinnost a jsou stále předmětem klinického výzkumu.

Antikoagulační léčba warfarinem či přímými antikoagulancii (NOAK) je indikována u nemocných s aneuryzmatem levé komory a nástěnnými tromby, s tromboembolickou nemocí, s fibrilací síní, chlopenními protézami. U nemocných, kteří mají implantovaný stent je doporučována dávka ASA maximálně 70–100 mg, podávání clopidogrelu pouze po dobu jednoho měsíce po implantaci stentu a cílový INR 2,0–2,5. U přímých antikoagulancií se doporučuje redukce dávky, např. rivaroxaban 15 mg. Kombinace warfarinu či NOAK s ASA a clopidogrelem je spojena se zvýšeným rizikem krvácení. Podávání takové kombinace by mělo být na co možná nejkratší dobu (např. jeden měsíc po implantaci nepotahovaného stentu). U rizikových pacientů s možným vznikem krvácení lze indikovat pouze clopidogrel a warfarin (bez současného podávání ASA) (26, 27). Schéma antiagregační léčby po akutním koronárním syndromu ukazují obrázky 2 a 3.

Studie PLATO a PEGASUS-TIMI 54 testovaly ticagrelor – inhibitor receptoru P2Y₁₂. Ve studii PLATO má prokázaný účinek na snížení výskytu ischemických příhod jeden rok po akutním infarktu myokardu (28). Jeho účinek v delším časovém období zkoumala studie PEGASUS-TIMI 54.

Obr. 2. Doporučení pro antiagregační léčbu nemocných léčených NOAK – akutní fáze**Obr. 3.** Doporučení pro antiagregační léčbu nemocných léčených NOAK – dlouhodobá léčba

Zařazeno bylo 21 162 nemocných s anamnézou infarktu myokardu 1–3 roky před randomizací, jež byla provedena v poměru 1:1:1 na ticagrelor 90 mg 2× denně, 60 mg 2× denně a placebo (29). Všichni nemocní museli být léčeni malou dávkou kyseliny acetylsalicylové. Primárním sledovaným ukazatelem byl výskyt kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody. Primárním sledovaným ukazatelem bezpečnosti byl výskyt krvácení.

Obě dávky ticagreloru signifikantně snížily výskyt primárního sledovaného ukazatele za 3 roky v porovnání s placebem: 7,85 % ticagrelor 90 mg 2× denně, 7,77 % ticagrelor 60 mg 2× denně a 9,04 % placebo. Výskyt závažného krvácení TIMI byl vyšší při léčbě ticagrelorem (2,60 % pro 90 mg 2× denně, 2,30 % pro 60 mg 2× denně a 1,06 % pro placebo, $p < 0,001$ pro obě dávky). Smrtelné nebo intrakraniální krvácení se objevilo v 0,63 %, 0,71 % a 0,60 % (NS).

Studie ATLAS TIMI 51 zkoumala malou dávku rivaroxabanu u pacientů s akutním koronárním syndromem přidanou ke standardní antiagregační léčbě. Do studie ATLAS bylo zařazeno 15 526 nemocných s akutním koronárním syndromem, kteří dostávali 2,5 nebo 5,0 mg rivaroxabanu dvakrát denně proti placebo průměrně 13 měsíců (3). Rivaroxaban signifikantně snížil primární cíl ve srovnání s placebem – 8,9 % versus 10,7 % ($p = 0,008$), se signifikantním zlepšením pro obě dávky – 2,5 mg ($p = 0,02$), 5 mg ($p = 0,03$) což celkově znamená snížení o 16 %. Podávání 2,5 mg rivaroxabanu 2× denně snížilo výskyt úmrtí z kardiovaskulárních příčin ($p = 0,002$) i počet úmrtí celkově ($p = 0,002$).

Další studie s novými antiagregačními, ale i antikoagulačními látkami v indikaci po infarktu myokardu či koronární angioplastice probíhají a pravděpodobně se dočkáme ještě zajímavých výsledků a přepisování Guidelines. Výsledky některých z nich (jako GEMINI, COMPASS, PIONEER) již byly prezentovány.

Hypolipidemika

Ovlivnění kardiovaskulárního rizika současným podáváním více než jednoho hypolipidemika není (ve srovnání s postupy v léčbě arteriální hypertenze či diabetu) tak často využíváno. Základem hypolipidemické léčby je prakticky vždy statin. K němuž může být v případě potřeby dalšího snížení LDL-cholesterolu přidán do kombinace ezetimib. U smíšené dyslipidemie, zejména u pacientů s metabolickým syndromem a/nebo diabetes mellitus 2. typu, lze ke statinu přidat fenofibrát, případně farmakologické dávky omega-3 mastných kyselin. V léčbě dyslipidemie se již prakticky neužívají pryskyřice – sekvestranty žlučových kyselin (nejsou v ČR dostupné) ani niacin (byl stažen z trhu na základě výsledku posledního klinického hodnocení). Naproti tomu velmi slibné jsou výsledky probíhajících studií s látkami inhibujícími bílkovinu PCSK9, z nichž některé jsou již schváleny ke klinickému použití. Jejich místo bude především v kombinačních farmakologických režimech se statiny. Troj- a více kombinace hypolipidemik sice nemají oporu v datech z klinických studií, ale je možné je v individuálních případech použít.

Základní dávka statinů snižuje LDL-cholesterol o 27–45 % (v závislosti na použitém statinu), její zdvojnásobení dále snižuje LDL-cholesterol vždy o dalších asi 7 %. Statiny

Tab. 2. Výsledky studie FOURIER

Cíl	Evolocumab (N = 13,784)	Placebo (N = 13,780)	HR (95 % CI)
	3-yr Kaplan-Meier rate		
KV úmrtí, IM, CMP, NAP nebo revaskularizace	12,6	14,6	0,85 (0,79–0,92)
KV úmrtí, IM, CMP	7,9	9,9	0,80 (0,73–0,88)
Kardiovaskulární úmrtí	2,5	2,4	1,05 (0,88–1,25)
IM	4,4	6,3	0,73 (0,65–0,82)
CMP	2,2	2,6	0,79 (0,66–0,95)
Hospitalizace pro NAP	2,2	2,3	0,99 (0,82–1,18)
Koronární revaskularizace	7,0	9,2	0,78 (0,71–0,86)
Urgentní	3,7	5,4	0,73 (0,64–0,83)
Elektivní	3,9	4,6	0,83 (0,73–0,95)
Úmrtí z jakékoliv příčiny	4,8	4,3	1,04 (0,91–1,19)

také mírně snižují triglyceridy a mírně zvyšují HDL-cholesterol v závislosti na dávce a na druhu statinu. Statiny mají pravděpodobně i další nelipidové (pleiotropní) účinky, např. útlum zá-
nětlivého procesu v cévní stěně, snížení rizika trombogeneze a úprava dysfunkce cévního endotelu. Rozhodující pro stabilizaci aterosklerotického plátu je ale jejich základní účinek, tedy snížení LDL-cholesterolu v krvi. Je prokázáno a doporučeno podávat vysoké dávky statinu (atorvastatin 40–80 mg, rosuvastatin 20–40 mg), a to již od prvního dne vzniku akutního koronárního syndromu s postupným dosažením hodnoty celkového cholesterolu pod 4,0 mmol/l a LDL pod 1,8 mmol/l.

Ezetimib selektivně inhibuje v enterocytech intestinální absorpci cholesterolu (i fytosterolů) inhibicí specifického přenašeče Niemann-Pick C1-Like 1, který je odpovědný za intestinální absorpci cholesterolu a fytosterolů. V monoterapii má ezetimib na snížení LDL-cholesterolu menší účinek než statiny, jeho základní (a jediná používaná) dávka 10 mg/den snižuje hladinu LDL-cholesterolu asi o 17 %. Pokud však pacient dostává současně statiny, nedochází k reaktivnímu navýšení syntézy cholesterolu v hepatocytech a aditivní pokles LDL-cholesterolu po podání ezetimibu je asi 25 %. Ezetimib je proto ideální lék do kombinace se statiny. Studie IMPROVE-IT prokázala, že přidání ezetimibu k simvastatinu

u pacientů s akutním koronárním syndromem dále snižuje nejen LDL-cholesterol, ale i počet kardiovaskulárních příhod. Z léčby profitovali nejvíce pacienti s diabetes mellitus (30).

Inhibitory PCSK9 jsou nové léky ze skupiny tzv. „biologické terapie“, které jsou již ve III. fázi klinických studií a které jsou velmi perspektivními hypolipidemiky (31). Ve studii FOURIER snižovaly výskyt infarktů myokardu i cévních mozkových příhod a pokles cholesterolu byl téměř 60% (tab. 2). Bohužel tyto preparáty (např. evolocumab, alirocumab) nemají v České republice dosud úhradu a rezervy tedy nemají lékaři, ale pojišťovny.

Závěr

Farmakoterapie po infarktu myokardu v České republice je velmi dobrá, rezervy ale stále máme. 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 2 % užívá lék pouze z 1 skupiny (nejčastěji AA). Jen asi 25 % nemocných dostávalo doporučenou – vysokou dávku statinu či blokátoru RAAS.

Práce byla podpořena projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno)

LITERATURA

- Valgimigli M, Gagnor A, Calabro' P, et al. MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomized multicentre trial. *Lancet* 2015; 385: 2465–2476.
- Nussbaumerova B, Rosolova H, Mayer O jr., et al. Residual cardiovascular risk in patients with stable coronary heart disease over the last 16 years (Czech part of the EUROASPIRE I–IV surveys). *Cor et Vasa*. 2014; 56: e98–e104.
- Špinar J. Rivaroxaban u pacientů s akutním koronárním syndromem – studie ATLAS ACS 2-TIMI 51. *Remedia* 2012; 22(2): 154–158.
- Špinar J, Vítovec J. Je farmakoterapie po infarktu dostatečná? *Interní medicína pro praxi* 2009; 11(2): 84–86.
- Vítovec J, Špinar J. Farmakoterapie po infarktu myokardu. *Cor et Vasa* 2009; 51(2): 90–91.
- McManus DD, Gore J, Yarzebski J, et al. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011; 124: 40–47.
- Šimon J, et al. Epidemiologie a prevence ischemické choroby srdeční. 1. vyd. Praha, Grada Publishing 2001: 264 s.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 267–315.
- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 130: 2354–2394.
- European Cardiovascular Disease Statistics 2017. Dostupné z: <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.htm>
- World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva 2003.
- Anand SS, Islam S, Rosengren A, et al. INTERHEART Investigators. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J*. 2008; 29(7): 932–940.
- Filipovský J, Widimský J jr., Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Lék* 2012; 58(10): 785–802.
- Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: metaanalysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009; 122(3): 290–300.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2013; 31: 1281–1357.
- Špinarová L, Špinar J, Vítovec J. Farmakoterapie po srdečním infarktu. *Vnitřní lékařství* 2011; 57(11): 966–970.
- Vítovec J, Špinarová L, Špinar J. Péče o pacienta po infarktu myokardu. *Medicína pro praxi* 2011; 12(6): 89–91.
- ONTARGET study investigators: Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–1559.

- 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.
- Savarese G, Costanzo P, Cleland JGF, et al. A Meta-Analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *JACC* 2013.
- Vítovec J, Špinar J. Bradykardizující léky v terapii pacientů po infarktu myokardu. *Cor et Vasa* 2009; 51(2): 97–102.
- Vítovec J, Špinarová L, Špinar J. Sekundární prevence po infarktu myokardu – režimové a farmakologické postupy. *Interní medicína pro praxi* 2011; 5: 202–204.
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014; 371: 2155–2166.
- Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, et al. Longterm dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2015; [2015-08-31]. Dostupné z: [doi:10.1093/eurheartj/ehv443](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv443).
- Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European heart rhythm Association Practical Guidelines on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* ehv 058 2016.
- Staněk V. Léčba srdečního infarktu. *Cor Vasa* 2002; 44: 207–208.

27. Špaček R, Widimský P. Infarkt myokardu. Galén 2003: 231 s.
28. Valentin L, Becker R, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndroms. NEJM 2009; 361(12): 1045–1057.
29. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med 2015; 372: 1791–1800.
30. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015; 372(25): 2387–2397.
31. Soška V, Vrablík M, Bláha V, et al. PCSK9 inhibitory: nové možnosti v léčbě hypercholesterolemie. U koho budou indikovány? Vnitr Lek 2016; 62(4): 329–333.
32. Špinar J, Vítovec J. Inhibitory ACE nebo sartany v léčbě pacientů po infarktu myokardu? Cor et Vasa 2009; 51(2): 103–111.
33. Špinar J, Sepši M, Ludka O. Registr Brno – Farmakoterapie po infarktu myokardu. Cor et Vasa 2009; 51(2): 128–130.
34. Špinar J, Vítovec J, Špinarová L, v zastoupení řešitelů studie FARIM. FARIM – Farmakoterapie po Infarktu Myokardu. Vnitřní Lékařství 2011; 57(9):778–785.
35. Špinar J, Vítovec J, a kol. Ischemická choroba srdeční. Grada Publ. 2003: 364 s.