

# Sekundární prevence po akutním koronárním syndrómu

Ján Murín<sup>1</sup>, Jozef Bulas<sup>1</sup>, Ľudovít Gašpar<sup>1,4</sup>, Alexander Klabník<sup>2</sup>, Martin Wawruch<sup>3</sup>

<sup>1</sup>I. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Slovenská republika

<sup>2</sup>Kardiologická ambulancia, Oravská poliklinika, Námestovo, Slovenská republika

<sup>3</sup>Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK Bratislava, Slovenská republika

<sup>4</sup>Inštitút fyzioterapie, balneológie a liečebnej rehabilitácie Piešťany, Univerzita sv. Cyrila a Metoda v Trnave

Pacienti po prekonaní akútneho koronárneho syndrómu majú veľmi vysoké riziko recidívy podobných príhod. Po stabilizácii stavu akútneho ochorenia a prepustení pacienta domov je dôležité aplikovať chorému edukáciu o ochorení a ako recidívu predchádzať úpravou diéty a životného štýlu aj liečbou prítomných kardiovaskulárnych rizikových faktorov/ochorení, t.j. hypertenzie, dyslipidémie, diabetu event. stabilizáciou iných kardiovaskulárnych ochorení. Do liečby patrí antiagregačná liečba (často duálna, ak po perkutánnej koronárnej intervencii sa použil aj koronárny stent), liečba blokátormi RAAS, betablokátormi a statínmi (silnými ako atorvastatin a rosuvastatin v najvyššej tolerovanej dávke). Avšak objavujú sa i ďalšie rizikové faktory, kde osobitne patrí aj vaskulárna inflamácia. Stáva sa už ďalším rizikovým faktorom, sú už aj prvé úspešné klinické štúdie ako inflamáciu blokať a tomuto novému faktoru venujeme tiež pozornosť. Dobrou sekundárnou kardiovaskulárnou prevenciou vieme ohromne zlepšiť prognózu postihnutých.

**Kľúčové slová:** akútny koronárny syndróm, kardiovaskulárne rizikové faktory, sekundárna kardiovaskulárna prevencia, vaskulárna inflamácia.

## Secondary prevention after acute coronary syndrome

Patients suffering acute coronary syndrome have a very high risk for a repeated syndrome. After stabilization of acute coronary syndrome and discharge of a patient it is important to educate the patient how to prevent it in the future (dietary and life style changes), but treatment of all cardiovascular risk factors/diseases, as hypertension, dyslipidemia, diabetes but stabilization of all cardiovascular diseases is also important. Important is also antithrombotic treatment (mostly double antiplatelet treatment when percutaneous coronary intervention was used with a coronary stents), RAAS blockers, betablockers and statins (strong as atorvastatin and rosuvastatin in the highest possible dose). There are also new risk factors, and vascular inflammation belongs here. We have nowadays also some successful clinical studies how to block inflammation and how to use this treatment. A good secondary cardiovascular prevention is able to improve enormously prognosis of these patients

**Key words:** acute coronary syndrome, cardiovascular risk factors, secondary cardiovascular prevention, vascular inflammation.

## Úvod

Pacienti, ktorí prekonajú epizódu akútneho koronárneho syndrómu (AKS), majú vždy vysoké riziko pre recidívu ischemických kardiovaskulárnych (KV) príhod, a každá takáto príhoda máva obvykle vysoký potenciál byť príhodou fatálnou (1–7). Zvýšená predispozícia k aterotrombotickým príhodám zvykne perzistovať mnoho rokov (možno i natrvalo) (8–11),

a poukazuje to na skutočnosť, že patologický biologický KV stav spomínaných rekurentných príhod sa podstatne odlišuje od stabilnej formy ischemickej choroby srdca (IChS), kde pacienti neprekonali v minulosti ischemickú koronárnu príhodu. A to je súčasne i dôvodom pre spustenie dlhodobej sekundárnej medikamentózne prevencie pacientom po prekonaní AKS, keďže tvoria veľmi rizikovú skupinu chorých i po AKS príhode.

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Ján Murín, CSc., jan.murin@gmail.com

I. interná klinika LF UK a UN, Nemocnica Staré Mesto, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovenská republika

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(4): 236–241

Článek přijat redakcí: 6. 8. 2019

Článek přijat k publikaci: 26. 9. 2019

Boli očakávania, že zlepšíme prognózu pacientov s ICHS využitím revaskularizačnej liečby (perkutánu koronárnou intervenciou – PKI) vo všetkých miestach koronárných stenóz, ale zatiaľ sa to významnejšie nepotvrdilo v porovnaní s medikamentóznou liečbou, ale s výnimkou ošetrovania „upchatej“ koronárnej artérie“ pri AKS (12–17). Istý progres v intrakoronárnom zobrazovaní ukázal veľmi zložitý obraz patofyziológie vzniku AKS – a viedol k odchodu od konceptu „vulnerabilného plaku“ ku konceptu „vulnerabilného pacienta“, kde nestačí vykonať len revaskularizáciu „koronárných lézií s významnou obštrukciou prietoku“ (18, 19). A to tiež zdôrazňuje význam optimálnej medikamentózne liečby, včítane kontroly rizikových faktorov, po prekonaní AKS. Aj isté klinické štúdie potvrdili benefit medikamentózne liečby u týchto chorých (20–22). Existujú pre to „Odporúčania“, žiada sa však, aby sme ich intenzívnejšie realizovali – tzv. liečbou na cieľové hodnoty krvného tlaku, LDL-cholesterolu, glykémie a pod., ale aby sme v praxi súčasne riešili i novšie „rizikové faktory“, napr. „zvýšený vaskulárny zápal“ proti-zápalovou liečbou (23–28).

Ako predchádzať rekurencii ischemických príhod po prekonaní AKS

Hlavným prístupom optimálnej medikamentózne liečby k redukcii rekurencie ischemických príhod po AKS je jednak liečba antiagreganciami či antitrombotikami, ale tiež hypolipidemická liečba – nakoľko pri vzniku AKS hrá úlohu disrupcia dozretého aterosklerotického plaku (preplneného lipidmi) a následne aktivácia trombocytov – až so vznikom koronárneho trombu. Úlohu tu hrá i „vaskulárny zápal“ a i jeho potlačenie je dôležité pri zlepšení prognózy týchto chorých.

Nevenujeme sa tu ostatnej liečbe v rámci sekundárnej KV prevencii po AKS, t.j. diéte, redukcii váhy, odstráneniu fajčenia či farmakologickej intervencii procesu remodelácie (ACE inhibítorom či sartanom, betablokátorom alebo antagonistom mineralokortikoidných receptorov) – nakoľko tieto prístupy už dávno preukázali v klinických štúdiách ako aj v klinickej praxi KV benefit, ako je to zhrnuté v Európskych a Amerických guidelineoch (29–34).

## Čo je známe o aterotrombotickom reziduálnom riziku po prekonaní AKS

### Patofyziológia

**Patofyziológia vzniku AKS v dnešnej dobe je známa a jej priebeh býva nasledovný:**

- nastane ruptúra aterosklerotického plaku s tenkou „čiapkou“, oddeľujúcou vnútro plaku od kontaktu s krvou,
- vo vnútri plaku sa nachádza veľké „lipidické jadro“, charakteristické pre „vulnerabilný plak“,
- pri ruptúre „čiapky“ nastane expozícia protrombotického materiálu plaku ku krvi, a preto okamžite vznikne aktivácia trombocytov so vznikom trombocytárneho trombu, ale s pokračujúcim vývojom plnohodnotného trombu s obturáciou koronárnej perfúzie v danom mieste (35).

Isté (nové) zobrazovacie postupy (intravaskulárna ultrazvuková „histologizácia plaku“, infračervená spektroskopcia, optická koherenčná tomografia) preukázali nové údaje o „vulnerabilnom

plaku“ – prítomnosť subklinických ruptúr plakov býva u veľkého spektra pacientov s ICHS (a vo veľkom rozsahu: 4–79 %) (19) a asi 75 % vulnerabilných plakov vývíja v priebehu asi 12 mesiacov charakteristiky stability plakov (sú tu teda cykly s ruptúrou plakov a cykly hojenia plakov) (36). Mnohé fibrotické plaky, ktoré významne zužujú koronárny lumen tepny, vykazujú aj morfológické prejavy o predošliých ruptúrach a hojeniach (37–39). Mnohé ruptúry plakov nevytvárajú trvalý a/alebo okluzívny trombus, a teda sa vlastne ani nemanifestujú klinicky. Disrupcia (ruptúra) plakov môže teda nastať jednak u „stabilných“ foriem ICHS, ale aj u „AKS“. Tzv. „stabilné“ plakové lézie, ktoré obmedzujú koronárny prietok, pravdepodobne pochádzajú z proliferácie hladkosvalových arteriálnych buniek a z produkcie extracelulárnej matrix (a „dráždičmi“ predošliých činností býva predošlá subklinická ruptúra plaku s trombózou). Trombín a produkty trombocytov, uvoľnené lokálne v mieste ruptúry plaku (platelet derived growth factor – PDGF a transforming growth factor  $\beta$  – TGF $\beta$ ), vedia aktivovať „hojenie plaku“ (t.j. depozíciu kolagénu, zhrubnutie čiapky plaku), aby odolával ďalšej ruptúre. Len v prípade AKS je tomu inak – disrupcia plaku prekročí prah klinickej manifestácie, nakoľko tvorba trombu a jeho dlhšia časová prítomnosť dovoľuje vývoj/trvanie distálnej myokardiálnej ischémie – zdá sa však, že týchto prípadov AKS s koronárnou ischémiou je menej ako tých prípadov „stabilných plakových lézií“ (40).

Teda ruptúra samotného plaku nestačí vždy vytvoriť okluzívny koronárny trombus. Lokálny protrombotický stav v oblasti plaku a nepriaznivá rovnováha protrombotických a fibrinolytických vlastností (okolitej krvi a tiež trombocytárna hyperreaktivita určujú osud rupturovaného plaku z pohľadu okluzívneho koronárneho trombu a preto klinického stavu AKS (1, 8, 19, 44). Tieto dôležité (a novo objavené) skutočnosti vysvetľujú, že invazívny liečebný prístup (s výnimkou PKI v primárnej koronárnej obštrukčnej oblasti u STEMI) nemôže s istotou zabezpečiť chorému trvalý benefit a opäť pripomínajú dôležitosť farmakologickej liečby, ktorá protipôsobí chorobným činiteľom podporujúcim vývoj koronárnej trombózy, v zlepšení prognózy pacientov s ICHS.

### Riziko vzniku akútneho infarktu po prekonaní epizódy AKS

Riziko vzniku akútneho infarktu po prekonaní epizódy AKS býva najvyššie v 1. mesiaci po AKS a ostáva vysokým v prvom roku po AKS, v úrovni asi 5–7 % (10, 41, 42). Osoby, ktoré nemajú po AKS v priebehu nasledovného roku ischemickú koronárnu príhodu, patria do podskupiny pacientov, ktorých označujeme termínom „post-AKS stabilná forma ICHS“. Ale KV riziko týchto pacientov je trvale vyššie než je tomu u pacientov s ICHS, ktorí v minulosti neprekonali epizódu AKS (1, 3, 43–45).

Pomerne veľa informácií máme o krátkodobej i strednodobej prognóze pacientov s AKS, ale nevieme toho veľa o pacientoch s „post-AKS stabilnou formou ICHS“. Tri registre, informujúce o reálnom stave chorých s „post-AKS stabilnou formou ICHS“, sú zo Švédska (76 687 pacientov), z Kanady (6 749 pacientov) a z USA (13 492 pacientov). Preukázali ročný výskyt KV príhod (úmrtie, reinfarkt myokardu, cievnna mozgová príhoda) v úrovni 6,7 % (švédsky register), 6,7 % (kanadský register) a 4,4 % (americký register) a takto tomu bolo potom i v ďalších rokoch (10, 46, 47). Aj 2 nedávne klinické štúdie ponúkli údaje o podskupine

pacientov s „post-AKS stabilnou formou ICHS“ a v placebovom ramene liečby bol výskyt veľkých KV príhod 4,1 % a 3,0 % (2, 27). Takže skutočne pacienti v podskupine „post-AKS stabilná forma ICHS“ majú trvale vyššie riziko rekurentných aterotrombotických príhod včítane mortality, oproti pacientom so stabilnou ICHS bez prekonaného AKS. Lepšie dodržiavanie princípov liečby podľa guidelineov je dôležité, ale klinické (práve spomínané) štúdie preukazujú, že časť pacientov (i pri vynikajúcej guidelineovej liečbe) je stále vo zvýšenom KV riziku (2, 27).

## Ako by sme dnes mali uvažovať o pacientovi so zvýšeným reziduálnym KV rizikom s „post AKS stabilnou formou ICHS“

### Intenzívnejšia liečba

#### Vyžaduje intenzívnejšiu liečbu známych rizikových faktorov a redukcii ich pôsobenia:

- Sem patrí duálna antiagregačná liečba (dual anti-platelet therapy – DAPT). Prvotne sa podávala pacientom k redukcii rizika trombózy v stente po PKI (perkutánnej koronárnej intervencii) (48, 49). V PLATO (the study of PLAtelet inhibition and patient Outcomes) štúdiu (multicentrická, dvojito-slepá, randomizovaná, 18 624 pacientov s AKS) porovnávali po ošetrovaní chorých PKI dlhodobú (1 rok) liečbu tikagrelorom (2x 90 mg/denne) s liečbou klopido-grelom (75 mg denne) a preukázali významnú redukcii výskytu „KV mortality, infarktu myokardu a cievnych mozgových príhod“ liečbou tikagrelorom (9,8 % pacientov vs 11,7 % pri liečbe klopido-grelom s RR 0,84,  $p < 0,0001$ ) bez významnejšieho vzostupu veľkých krvácaných príhod (49a). I ďalšie podobné štúdie sa fokusovali na ochranu stentovej trombózy, ale podhodnocovali benefit tejto (DAPT) liečby v redukcii reinfarktov u vysoko rizikových post-AKS pacientov. Tu rekurencia infarktov môže byť z iných vulnerabilných plakov ako bol plak riešený PKI, a isté dáta tu hovoria až o 50–80% výskyte týchto infarktov z iných plakov, než tých čo boli riešené pomocou PKI prvotne (2, 3, 44, 50). Pacienti po AKS, ktorí sú len medikamentózne liečení a užívajú DAPT až 12 mesiacov, mávajú redukcii výskytu veľkých KV príhod (41, 51, 52), podobne ako „post-AKS pacienti so stabilnou formou ICHS“ s dlhodobou DAPT liečbou (2, 27, 53, 54). Štúdia PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction 54) u post-AKS pacientov so stabilnou formou ICHS preukázala, že liečba tikagrelorom + aspirínom viedla k 16% redukcii vo výskyte veľkých KV príhod (27) a podobný výsledok mala i metaanalýza 6 štúdií s dlhodobou DAPT liečbou u podobných pacientov (oproti liečbe len monoterapiou pomocou aspirínu) (54). Táto DAPT liečba mala aj vyšší výskyt väčších krvácaní, nie však fatálnych a je preto vhodné rizikových pacientov pre krvácanie z tejto liečby vylúčiť. Benefit tejto liečby však prevyšuje riziko krvácania. Veľmi užitočným sa tu javí rizikové stratifikačné skóre odhadujúce „čistý benefit“ výskytu ischémie

myokardu a zvýšeného krvácania pri dlhodobej liečbe DAPT u pacientov s AKS – pochádza z klinickej štúdie PRECISE-DAPT (Predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation platelet therapy) (55). Dnes sa zdá, že istí pacienti by mali značne profitovať z dlhodobej DAPT liečby a sú to pacienti s vysokou aterotrombotickou záťažou: chorí s periférnym arteriálnym ochorením, chorí s cerebrovaskulárnym ochorením a chorí s difúznou koronárnou chorobou srdca, a tiež chorí s polyvaskulárnym arteriálnym ochorením; i pri výbere chorých k liečbe treba však zohľadniť ich riziko pre zvýšené krvácanie (podľa štúdie PRECISE-DAPT by skóre malo byť  $< 25$  a chorí by nemali mať v nedávnej minulosti krvácané príhody) (55).

- Pokusy s hodnotením trombocytných funkcií, včítane genetického testovania. Isté štúdie sa venovali „funkčnému testovaniu trombocytov“ (platelet function testing – PFT) a podľa výsledku použili antiagregačnú liečbu „na mieru chorého“. Zistili, že vysoká a nízka trombocytná reaktivita (pri liečbe P2Y inhibítorom trombocytov) predikuje výskyt ischemických KV príhod ale aj príhod krvácaných (56, 57). Ale v klinických štúdiách sa tento „funkčný“ strategický prístup neukázal (zatiaľ?) ako úspešný (31, 34, 58–61) u chorých s AKS, ale ani u chorých so stabilnou formou ICHS. Nedávna štúdia CREATIVE (Clopidogrel Response Evaluation and Anti-platelet Intervention in High Thrombotic Risk PCI Patients) sa v tomto smere síce ukázala pozitívnu (ale bolo tu len 1 centrum, išlo o východo-Aziátov, testoval sa tu klopido-grel + aspirín vs klopido-grel + cilostazol), a to v prospech druhej kombinácie DAPT (62). Použitie novej generácie P2Y12 inhibítorov (prasugrel, tikagrelor) však minimalizuje v praxi hodnotenie variability efektu klopido-grelu. Aj genetická variácia ovplyvňuje odpoveď na antiagregáciu, hlavne na klopido-grel (zdá sa však, že zmeny genotypu zodpovedajú len za 6–12 % variability efektu antiagregačného) (63, 64), a aj v tomto prípade sa nepreukázalo, že genetické vyšetrenie tu pomáha.
- Antikoagulačná liečba. Inhibícia koagulačných faktorov popri antiagregačnej liečbe u chorých pre AKS, by mohla zlepšiť KV prognózu týchto chorých. Ale benefit bol veľmi často prevážený značným vzostupom veľkých krvácaných príhod, včítane intrakraniálnych (65). Preto donedávna tento liečebný prístup (warfarín) nebol využívaný. Situácia sa zmenila príchodom nových orálnych antikoagulancií, tzv. DOACs (direct oral anti-coagulants). V štúdiu ATLAS ACS2-TIMI 51 (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction 51) preukázala liečba rivaroxabanom (2,5 mg 2x denne) v nízkej dávke v porovnaní s liečbou placebom až 16% redukcii vo výskyte veľkých KV príhod (pričom 93 % pacientov užívalo aj DAPT; pacienti boli pri randomizácii po nedávno prekonanom AKS a sledovanie chorých trvalo 13 mesiacov), avšak v tomto rivaroxabanovom ramene liečby bol aj nárast výskytu veľkých krvácaní (včítane intrakraniálneho) (66). Iný výsledok však preukázala štúdia APPRAISE-2 (the Apixaban for PREvention of Acute ISchemic Events 2, dvojito-slepá, placebom kontrolovaná a randomizovaná), porovnávajúca liečbu apixabanom (2x 5 mg denne) s liečbou placebom pridanými k štandardnej antiagregačnej aj

ostatnej liečbe u pacientov s AKS a ďalšími  $\geq 2$  rizikovými faktormi pre výskyt ischemických príhod. Štúdiu predčasne ukončili pri randomizovaných 7 392 pacientoch, a to pre vzostup krvávacích príhod v ramene liečby apixabanom (1,3 % vs 0,5 % v placebovom ramene liečby), ale pri absencii redukcie výskytu ischemických KV príhod v ramene liečby apixabanom (7,5% výskyt KV mortality, infarkt myokardu a ischemických cievnych mozgových príhod vs. 7,9% výskyt spomenutých príhod v placebovom ramene liečby s RR 0,95 s  $p = 0,51$ ) – teda nepotvrdila výsledok štúdie ATLAS ACS2 TIMI 51 (66a). Dôležitou však bola štúdia COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) (45):

- u pacientov so stabilným KV ochorením kombinácia rivaroxabanu (2,5 mg 2x denne) + aspirín redukovala výskyt veľkých KV príhod o 24 % oproti ramenu liečby len aspirínom, pričom sledovanie súboru chorých bolo 23 mesiacov;
  - pri liečbe bol zvýšený výskyt veľkých krvácaní (nie však intrakraniálnych a fatálnych);
  - až 61,8 % chorých prekonalo infarkt myokardu a spomedzi týchto pacientov 95,5 % z nich sa vyskytovalo vo fáze „post-IM stabilnej ICHS“;
  - v podskupine chorých s prekonaným infarktom myokardu kombinácia rivaroxaban + aspirín redukovala výskyt veľkých KV príhod o 26 % a hodnota 22% redukcie KV príhod bola po zohľadnení aj zvýšeného výskytu krvácania (t.j. tzv. netto benefit tejto kombináčnej liečby). Neprekvapilo by, keby sa tieto výsledky uplatnili aj v klinickej praxi a aj vstupom do ďalších guidelineov. Na to si však treba ešte chvíľu počkať.
- Hypolipidemická liečba. V roku 2005 bola publikovaná metaanalýza 14 klinických štúdií, ktoré porovnali liečbu statínmi vs liečbu placebovou (vstupne 90 056 pacientov, medián hladiny sérového LDL-cholesterolu 3,8–4,95 mmol/l) a preukázali, že redukcia výskytu KV príhod koreluje tesne s absolútnou redukciovou sérovej koncentrácie LDL-cholesterolu a nezávisle od vstupnej hodnoty LDL-cholesterolu (67). Viaceré štúdie tiež preukázali bezpečnosť liečby, hlavne z hľadiska svalových prejavov (68, 69). Ale v dennej klinickej praxi viacerí pacienti (7–30 %) kvôli muskuloskeletálnym ťažkostiam prerušujú túto liečbu. Alternatívy voči statínom už dnes máme:
- Ezetimib (inhibitor cholesterolovej absorpcie v čreve) bol testovaný v klinickej štúdii IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) (24), kde porovnali liečbu ezetimibom + statínom vs liečbu len statínom u 18 144 pacientov s AKS (vstupný medián sérového LDL-cholesterolu bol 2,43 mmol/l) a kombináčná liečba redukovala výskyt veľkých KV príhod o 6,4 % (významne), pričom liečba bola bezpečná. Výskyt reinfarktů poklesol významne o 13 % a cievnych príhod o 21 %. Na základe tejto štúdie je treba pridať liečbu ezetimibom k liečbe statínovej vtedy, keď pri maximálnej statínovej liečbe pacient utrpí KV príhodu, keď pri statínovej liečbe nie je dobrá tolerancia lieku a keď sa pri statínovej (znášanej dávke) liečbe nedosiahne cieľová úroveň LDL-cholesterolu v sére (dnes je to 1,8 mmol/l). Štúdia IMPROVE-IT demonštrovala prvýkrát prídavný klinický benefit pridania non-statínovej liečby (ezetimib) k bazálnej statínovej liečbe. V štúdiu

bolo 18 144 pacientov s AKS (71 % to boli NSTEMI-AKS) a pridanie ezetimibu významne redukovalo riziko výskytu „KV mortality – výskytu veľkých KV príhod – cievnej mozgovej príhody“ o 6,4 % (relatívnych) a o 2 % absolútne, pričom trvanie štúdie bolo 7 rokov.

- PCSK9 inhibítory sú dnes významnou alternatívou voči statínom ale testované boli v liečbe spolu so statínmi. V oblasti AKS bola nedávno publikovaná štúdia ODYSSEY OUTCOME (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab), ktorá tiež potvrdila benefit v redukcii veľkých KV príhod alirokumabom u chorých po AKS (26). Štúdia ODYSSEY OUTCOMES zahrnuje 18 924 pacientov s AKS a v období 1 mesiac až 1 rok po AKS boli pacienti (na štandardnej liečbe AKS) randomizovaní k liečbe alirokumabom (PCSK9 inhibítor) vs k liečbe placebo, pričom všetci zaradení mali výbornú statínovú liečbu (40–80 mg atorvastatínu ev. 20–40 mg rosuvastatínu). Medián liečby a sledovania pacientov činil 2,8 rokov, 35 % zaradených boli prípady STEMI, 48 % prípady NSTEMI a 16,6 % pacientov s nestabilnou angínou pectoris. Revaskularizáciu podstúpilo 72 % pacientov. Medián vstupnej sérovej hladiny LDL-cholesterolu (LDL-Ch) bol 2,24 mmol/l. Alirokumab redukoval za 4 roky liečby LDL-Ch hladinu z priemernej úrovne 2,62 na úroveň 1,37 mmol/l (o 54,7 %). Alirokumab redukoval výskyt primárneho end-pointu (doba do úmrtia, výskyt nefatálneho infarktu či cievnej mozgovej príhody, hospitalizácia pre nestabilnú angínu pectoris) o 15 % (RR 0,85, štatisticky významne, a aj jednotlivé komponenty primárneho end-pointu boli redukované). Benefit liečby alirokumabom bol najvyšší u podskupiny pacientov so vstupnou sérovou hladinou LDL-Ch > 2,6 mmol/l (najrizikovejšia podskupina) a tu bol benefit redukcie primárneho end-pointu o 24 % (významný). Liečba bola bezpečná. Táto liečba teda umožňuje liečbu na cieľ do nižšej úrovne sérového LDL-Ch (od hodnoty 1,8 mmol/l do oblasti hodnot 1,3–1,4 mmol/l). Aj štúdia FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk, randomizovaná, dvojito-slepá, placebo kontrolovaná štúdia, 27 564 pacientov s aterosklerotickým KV ochorením) potvrdila, že evolokumab redukoval výskyt „KV mortality, infarktu myokardu, cievnych mozgových príhod, hospitalizácií pre nestabilnú angínu pectoris či pre koronárnu revaskularizáciu“ (9,8 % vs 11,3 % v placebovom ramene liečby s RR 0,85,  $p < 0,001$ ) (26a) podobne ako predošlá štúdia. Nedávne „alternatívne“ liečebné prístupy sú už dnes aj z praktického hľadiska dôležité: dovoľujú redukovať sérové hladiny LDL-Ch ešte viac, a tým iste nastane ďalšia redukcia KV príhod u takto liečených a pôsobia iným mechanizmom ako statíny a tak sa pridávajú v hypolipidemickom efekte k efektu statínov.

### Vyžaduje i zohľadnenie nových liečebných prístupov, ktoré naznačil ďalší nedávny klinický výskum

Klinické štúdie preukázali, že aj biomarkery zápalu (CRP hlavne) vedú predikovať výskyt KV príhod po prekonanom AKS (71, 72). Ide tu hlavne o biomarker hsCRP a sila predpovedi KV rizika je podobná predpovednej



sile koncentrácie LDL-Ch v sére či výške systolického tlaku krvi (73, 74). Samotný CRP sa nezúčastňuje procesu aterotrombózy, je však markerom prítomnosti „vaskulárneho zápalového zataženia“ pacienta s dopadom na vznik vaskulárnych príhod. Môžeme „tento vaskulárny“ zápal liečbou ovplyvniť? Statíny redukujú nielen sérovú hladinu LDL-Ch, ale aj sérovú hladinu hsCRP (75). V štúdiách so statínmi mali najväčší klinický benefit tí pacienti, ktorí zaznamenali v priebehu liečby redukciiu hladiny sérového LDL-Ch i hsCRP pod hodnotou mediánu (LDL-Ch i hsCRP) v štúdiu, čím potvrdili, že i protizápalový vplyv statínov prispieva k redukcii KV príhod (76, 77). V štúdiu PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction) mali pacienti, ktorí pri liečbe statínmi dosahovali hodnotu CRP < 2 mg/l len 2,8% ročný výskyt reinfarktov či úmrtí oproti tým, kde CRP bolo > 2 mg/l a výskyt spomenutých príhod bol 3,9/rok (74). Zobrazovacie štúdie s intravaskulárnym ultrazvukom preukázali, že redukcii CRP statínov liečbou predikuje u pacienta regresiu plakov a ich neskoršiu stabilizáciu – a táto predikcia bola nezávislá od sérovej hladiny LDL-Ch (78, 79). Zatiaľ však Európske i Americké guideliney ešte neinkorporovali túto „protizápalovú liečbu“ do svojich publikácií.

Nemožno na tomto mieste nepripomenúť klinickú štúdiu CANTOS, nakoľko bola prvou klinickou štúdiou preukazujúcou dôkaz, že liečebná intervencia k potlačeniu vaskulárnej inflamácie (nezávisle od redukcii LDL-Ch v sére) má za následok klinický benefit – redukcii KV príhod (28). Inhibitor IL1 $\beta$  (kanakinumab) v dávke 150 mg každé 3 mesiace významne redukoval hladiny CRP (neovplyvnil hladiny LDL-Ch) a takto redukoval o 15 % (významne) výskyt veľkých KV príhod u chorých s preknaným akútnym infarktom myokardu a vstupnou sérovou hladinou CRP  $\geq$  2 mg/l. Podskupina pacientov, s poklesom CRP pod 2,0 mg/l po prvej dávke kanakinumabu dosiahla 25% redukciiu výskytu veľkých KV príhod a 31% redukciiu KV i celkovej mortality. Iste tu išlo o podskupinu chorých so zvýšeným reziduálnym zápalovým rizikom, ktorí odpovedali priaznivo na liečbu kanakinumabom (80). Pacientov s vysokým reziduálnym zápalovým rizikom nie je v klinickej praxi málo. V štúdiách PROVE-IT a IMPROVE-IT až 1/3 chorých so statínovou liečbou mala sérové hladiny hsCRP > 2 mg/l, čo dvojnásobne prevyšovalo počet chorých so sérovými hladinami LDL-Ch > 1,75 mmol/l (81). Aj u pacientov liečených PCSK9 inhibítormi predikuje sérová hladina hsCRP výskyt rekurentných KV príhod a aj tu asi 1/3 pacientov má zvýšenú zápalovú aktivitu hoci sérové hladiny LDL-Ch sú veľmi nízke (82, 83). Aj iné štúdie sa zameriavajú na protizápalovú liečbu u pacientov s preknaným AKS (kolchicínom: COLCOT, LoDoCo, CLEAR SYNERGY) (84–86). A metotrexát v štúdiu CIRT (the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial, randomizovaná, dvojito-slepá štúdia u 4 786 pacientov, dostávali 15–20 mg metotrexátu týždenne vs placebo, sledovali výskyt „nefatálneho infarktu a cievej mozgovej príhody, KV mortality a hospitalizácie pre nestabilnú anginu pectoris s potrebou urgentnej revaskularizácie, sledovanie chorých 2,3 rokov“) redukciiu KV príhod nepreukázali ale metotrexát neredukoval v sére sérové koncentrácie IL1 $\beta$ , IL6 a ani CRP (87, 87a). Teda pri očakávaní klinického benefitu antiinflamačnej liečby ide asi i o použitie správneho protizápalového lieku, ktorý inhibuje správnu prozápalovú aktivitu.

Nové antidiabetiká, t.j. GLP1 receptorové agonisty a SGLT2 inhibítory, sú dnes indikované u diabetikov s KV ochorením, akým

AKS nesporne je. U nás liečbu indikuje diabetológ. Liečbu SGLT2 inhibítormi preferujeme ak pacient trpí srdcovým zlyhávaním a ak sa zhoršujú renálne funkcie chorého. GLP1 receptorové agonisty majú mnohé aj pleiotrópne účinky, ochraňujú endotel a vaskulárne funkcie, redukujú hmotnosť, potláčajú chuť k jedlu, redukujú krvný tlak. Je v štúdiách dokladované, že sú KV protektívne (90).

### Vyžaduje i zlepšenie klinickej praxe a tu je významnou otázkou „čo je kľúčové“ pri definovaní reziduálneho (KV) rizika pacienta

Do tejto kategórie patria pacienti po AKS, ktorí postúpili revaskularizáciu (obvykle PKI) obturovaného miesta v koronárnej artérii a ktorí sú súčasne nastavení na liečbu sekundárnej (medikamentózne) prevencie podľa publikovaných guidelineov. A čo treba u týchto chorých kontrolovať?

- Implementáciu zmien životného štýlu a skvelú komplianciu s medikamentóznou guidelineovou liečbou. Švédsky register preukazuje, že výskyt hypolipidemickej liečby po AKS (v prvom roku u 78,2 % pacientov) klesá v 2 roku na 73 % a v prípade aspirínu je to 91,4 % (1. rok) a 82,4 % (v 2. roku) (10). EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) III a IV surveye preukázali, že fajčiari pri AKS ostávajú fajčiarmi i neskôr (17,2 % a 16,0 % neskôr) (88, 89).
- Klinici majú u pacientov po AKS liečiť „na cieľové hodnoty“ sérový LDL-Ch, tlak krvi, glykémiu a pod. Teda úprava klasických KV rizikových faktorov je obvykle kľúčová v reálnej praxi.
- Ak pacienti neznášajú pre nežiaduce účinky napr. antiagregačnú liečbu DAPT, tak môžu profitovať z agresívnejšej kombinovanej hypolipidemickej liečby – alebo u iných pacientov to môže byť naopak, t.j. majú nežiaduce účinky zo statínovej liečby a tak posilníme liečbu iného KV rizikového faktora.
- Je čas začať uvažovať aj o „protizápalovej liečbe“ u pacientov vo vysokom KV riziku, hlavne ak sú prekážky (napr. nežiaduce účinky) v liečbe sekundárnej KV prevencie po AKS.

### Záver

Napriek obrovskému úsiliu u chorých s AKS riešiť ich akútny stav (PKI, trombolýza) a napriek dobrej medikamentóznej liečbe v sekundárnej KV prevencii ostávajú mnohí títo chorí naďalej vo vysokom riziku recidívy KV príhod. Na tomto zvýšenom riziku sa podieľa kombinácia pôsobenia predispozičných rizikových faktorov s individuálnymi biologickými charakteristikami konkrétnych pacientov.

Prvým krokom je iste sekundárna preventívna liečba podľa guidelineov, zacielená u konkrétnej osoby na tie jej najdôležitejšie rizikové faktory – ale hlavne liečba na dosiahnutie „cieľa“, t.j. dosiahnuť čo možnú kontrolu všetkých rizikových faktorov. V oblasti sérových hladín LDL-Ch je vhodné, hlavne u veľmi rizikových osôb, ísť na čo najnižšie hladiny. Je však treba postupne uvažovať už aj o kontrole (liečbou) vaskulárnej inflamácie.

*Práca bola podporená grantom VEGA 1/0112/17  
a grantom VEGA1/0807/18.*

## LITERATÚRA

1. Fitzgerald DJ, Roy L, Catelia F, et al. Platelet activation in unstable coronary disease. *N Engl J Med* 1986; 315: 983–989.
2. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, et al. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2211–2221.
3. Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, et al. DAPT score utility for risk prediction in patients with or without previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2492–2502.
4. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133: e38–e48.
5. Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, et al. The incidence, predictors, and outcomes of early reinfarction after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1173–1177.
6. Hudson MP, Granger CB, Topol EJ, et al. Early reinfarction after fibrinolysis: experience from the global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator (alteplase) for occluded coronary arteries (GUSTO I) and global use of strategies to open occluded coronary arteries (GUSTO III) trials. *Circulation* 2001; 104: 1229–1235.
7. Kornowski R, Goldbourt U, Zion M, et al. for the SPRINT Study Group. Predictors and long-term prognostic significance of recurrent infarction in the year after a first myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 72: 883–888.
8. Trip MD, Cats VM, van Capelle FJL, et al. Platelet Hyperreactivity and Prognosis in Survivors of Myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 322: 1549–1554.
9. Fox KAA, Carruthers KF, Dunbar DR, et al. Underestimated and under-recognized: The late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J* 2010; 31: 2755–2764.
10. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: Nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* 2015; 36: 1136a–1170a.
11. Alnasser SMA, Huang W, Gore JM, et al. Late consequences of acute coronary syndromes: Global registry of acute coronary events (GRACE) follow-up. *Am J Med* 2015; 128: 766–775.
12. Elgendy IY, Mahmoud AN, Kumbhani DJ, et al. Complete or culprit-only revascularization for patients with multivessel coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: a pairwise and network meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol Intv* 2017; 10: 315–324.
13. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ et al. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2017; 376: 1234–1244.
14. Engström T, Kelbaek H, Helqvist S et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI 3-PRIMUM): an open-label randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2015; 386: 665–671.
15. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease. The CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 963–972.
16. Farooq V, Serruys PW, Bourantas CV, et al. Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. *Circulation* 2013; 128: 141–151.
17. Généreux P, Palmerini T, Caixeta A, et al. Quantification and impact of untreated coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: The residual SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) score. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2165–2174.
18. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies. Part II. *Circulation* 2003; 108: 1772–1778.
19. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The myth of the „vulnerable plaque”: transitioning from a focus on individual lesions to atherosclerotic disease burden for coronary artery disease risk assessment. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 846–855.
20. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P et al. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010; 121: 750–758.
21. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: Meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385: 1397–1405.
22. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
23. Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *Eur Heart J* 2016; 37: 1720–1722.
24. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397.
25. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–1722.
26. Murin J, Čaprdová M, Kasperová V. Čo priniesla klinická štúdia ODYSSEY OUTCOMES. *Cardiol Lett* 2018; 27: 62–67.
- 26a. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al (FOURIER). Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–1722.
27. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372: 1791–1800.
28. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1119–1131.
29. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016; 37: 267–315.
30. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2018; 39: 119–177.
31. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2018; 39: 213–254.
32. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.
33. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2889–2934.
34. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1082–1115.
35. Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: C13–C18.
36. Kubo T, Maehara A, Mintz GS, et al. The dynamic nature of coronary artery lesion morphology assessed by serial virtual histology intravascular ultrasound tissue characterization. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1590–1597.
37. Rioful G, Finet G, Ginon I, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002; 106: 804–808.
38. Mann J, Davies MJ. Mechanism of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart* 1999; 82: 265–268.
39. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001; 103: 934–940.
40. Ain DL, Jang IK. Natural history of coronary atherosclerosis. *Coron Artery Dis* 2015; 26: 463–465.
41. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
42. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411–2420.
43. Collet JP, Silvain J, Barthélémy O, et al. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARTIC-interruption): a randomised trial. *Lancet* 2014; 384: 1577–1585.
44. Lemesle G, Tricot O, Meurice T, et al. Incident myocardial infarction and very late stent thrombosis in outpatients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2149–2156.
45. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 6736: 1–14.
46. Tangri N, Ferguson TW, Whitlock RH, et al. Long term health outcomes in patients with a history of myocardial infarction: a population based cohort study. *PLoS One* 2017; 12: 1–11.
47. Kern DM, Mellström C, Hunt PR, et al. Long-term cardiovascular risk and costs for myocardial infarction survivors in a US commercially insured population. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 703–711.
48. Schömig A, Neumann F-J, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084–1089.
49. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665–1671.
- 49a. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. (PLATO study) Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–1057.
50. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 226–235.

Další literatura u autora  
a na [www.casopisvnitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz)