

# Můžeme snížit riziko rekurentního infarktu myokardu?

doc. MUDr. Petr Kala, Ph.D.

Interní kardiologická klinika FN Brno a LF MU Brno

Na kongresu dále zazněla přednáška věnovaná léčbě pacientů po akutním koronárním syndromu. Doc. Kala upozornil na velmi vysoké kardiovaskulární (KV) riziko těchto nemocných a potřebu komplexní péče se zapojením multidisciplinárního zdravotnického týmu. Připomněl potřebu úpravy životního stylu a rozebral farmakoterapii zahrnující antitrombotickou, hypolipidemickou a kardioprotektivní léčbu. Vyzdvihl také význam fixních kombinací, které zvyšují adherenci k léčbě těchto polymedikovaných pacientů.

## Snižování rizika u pacientů po akutním koronárním syndromu

Chronické koronární syndromy představují dynamický proces. Riziko akutního koronárního syndromu (AKS) nebo smrti se u těchto pacientů snižuje s optimální kontrolou rizikových faktorů, úpravou životního stylu, adekvátní léčbou v sekundární prevenci a odpovídající revaskularizací. Čím dříve jsou tyto postupy zahájeny, tím se riziko snižuje více.<sup>1</sup>

## Stanovení kardiovaskulárního rizika

Podle aktuálních tabulek KV rizika HeartScore spadá Česká republika mezi evropské země s vysokým rizikem.<sup>1</sup> Na základě věku, pohlaví, kouření, krevního tlaku a hladiny celkového cholesterolu klasifikuje tato tabulka osoby s nízkým (< 3 %), středním (3–4 %), vysokým (5–9 %) a velmi vysokým (≥ 10 %) rizikem úmrtí z KV příčin v následujících 10 letech. Vysoké KV riziko se kromě jedinců s vypočteným rizikem dle tabulek SCORE ≥ 10 % týká všech osob, které mají doložené aterosklerotické KV onemocnění (AKS, stabilní angina pectoris, koronární revaskularizace, cévní mozková příhoda (CMP), tranzitní ischemická ataka [TIA] nebo periferní ateroskleróza), nebo diabetes mellitus s poškozením cílových orgánů nebo s ≥ 3 významnými rizikovými faktory, nebo těžké chronické onemocnění ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo familiární hypercholesterolemii plus další významný rizikový faktor.<sup>1</sup>

Primárním cílem léčby pacientů s vysokým a velmi vysokým KV rizikem je snížení úmrtnosti, zajištění života s dobrou kvalitou, tj. s asymptomatickým nebo oligosymptomatickým průběhem a dobrou funkční kapacitou, a snížení rizika KV a dalších komplikací, jako je AKS, CMP/TIA, srdeční arytmie, srdeční selhání, a souvisejících hospitalizací. Potřebná je individuálně nastavená optimalizovaná primární nebo sekundární prevence.

## Úprava životního stylu

Úprava životního stylu u pacientů po AKS patří podle Evropské kardiologické společnosti (ESC) mezi doporučení třídy I. Třída IA zahrnuje kognitivní behaviorální terapii, multidisciplinární KV rehabilitaci a zapo-

jení multidisciplinárních zdravotnických týmů zahrnujících kardiologa, internistu, praktického lékaře, nelékařské zdravotní pracovníky, diabetologa, fyzioterapeuta, psychologa, farmaceuta aj. Mezi doporučení pro úpravu životního stylu třídy IB spadají pravidelné psychologické intervence a očkování proti chřipce.<sup>2</sup>

## Antitrombotická léčba

Významným aspektem prevence opakovaného infarktu myokardu (IM) je antitrombotická terapie. Její volba včetně přípravku, jeho dávkování a délky trvání terapie vychází z charakteristik pacienta, klinické manifestace KV onemocnění, přítomnosti průvodních chorob, současně užívané medikace a okolností provedené revaskularizace.<sup>2</sup> Vždy je nutné vyvážit riziko ischemie a riziko krvácení.

Algoritmus doporučené antitrombotické terapie po AKS zahrnuje duální protidestičkovou terapii. U pacientů s velmi vysokým rizikem krvácivých komplikací má být podávána co nejkratší dobu. Již po 1 měsíci lze u některých nemocných pokračovat v monoterapii, většinou clopidogrelem. U pacientů s nízkým rizikem krvácení, kteří tolerují duální protidestičkovou terapii po dobu 12 měsíců, je možné přehodnotit riziko a rozhodnout o pokračování léčby buď ve formě duální antitrombotické terapie kyselinou acetylsalicylovou (ASA) + rivaroxabanem (dle studie COMPASS), nebo duální protidestičkové léčby ASA + ticagrelor (dle studie PEGASUS-TIMI 54), případně kombinací ASA s prasugrelem či clopidogrelem.<sup>2</sup> Riziková kritéria pro prolongovanou léčbu druhým antitrombotickým lékem jsou dána přítomností komplexní ischemické choroby srdeční (ICHs) plus ≥ 1 z dalších kritérií, která zahrnují diabetes mellitus vyžadující medikaci, opakovaný IM v anamnéze, mnohočetné postižení koronárních tepen, postižení více arteriálních povodí, předčasnou (před 45. rokem věku) nebo rychle progredující (nová léze v průběhu 2 let) ICHs a chronické onemocnění ledvin s eGFR 15–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a také technické procedurální aspekty, jako je implantace ≥ 3 stentů, ošetření ≥ 3 lézí, délka stentu > 60 mm, komplexní revaskularizace v anamnéze či trombóza stentu u pacienta na protidestičkové léčbě v anamnéze.<sup>2</sup>

## Hypolipidemická léčba

Další významnou součástí dlouhodobé farmakologické léčby pacientů po AKS je hypolipidemická léčba. Každý takový pacient by měl užívat „agresivní“ statinovou terapii. Metaanalýza dat z 26 randomizovaných studií zahrnujících přes 170 000 účastníků ukázala významné snížení rizika příhod při intenzivním snížení hladiny LDL cholesterolu.<sup>3</sup> Se statinovou léčbou by měl být pacient po AKS propuštěn z nemocnice. Podle tolerance je v této léčbě třeba pokračovat i v ambulantní péči, a pokud není dosaženo cílových hodnot LDL cholesterolu (< 1,8 mmol/l), je doporučeno přidat ezetimib. Při podávání statinů je nutné věnovat pozornost lékovým interakcím, mezi které spadají antiinfekční léky (itakonazol, ketakonazol, posakonazol, erytromycin, klaritromycin, inhibitory HIV proteázy), blokátory kalciového kanálu (verapamil, diltiazem, amlodipin) a další léky jako cyklosporin, danazol, amiodaron, ranolazin, nefazodon, gemfibrozil a také grapefruitová šťáva.<sup>4</sup> Pokud ani kombinace statinu s ezetimibem nestačí k dosažení cílové hladiny LDL cholesterolu, nebo tato léčba není možná z důvodu kontraindikace nebo intolerance, máme v posledních letech k dispozici inhibitory PCSK9.

Alirocumab prokázal ve studii ODYSSEY OUTCOMES u pacientů po prodělaném AKS snížení rizika další KV příhody v porovnání s placebem. Jednalo se o pacienty s intenzivní statinovou léčbou.<sup>5</sup> Studie FOURIER prokázala, že přidání evolocumabu ke statinové léčbě významně snižuje výskyt KV příhod (IM, CMP, koronárních revaskularizací) u pacientů s chronickým KV onemocněním.<sup>6</sup> Autoři metaanalýzy studií s PCSK9 inhibitory v primární a sekundární prevenci KV příhod došli k závěru, že potřebujeme větší studie s delší dobou sledování pacientů léčených těmito monoklonálními protilátkami, protože zařazení pacientů převážně s vysokým KV rizikem do dosavadních studií omezuje využití výsledků pro primární prevenci.<sup>7</sup>

## Kardioprotektivní léčba

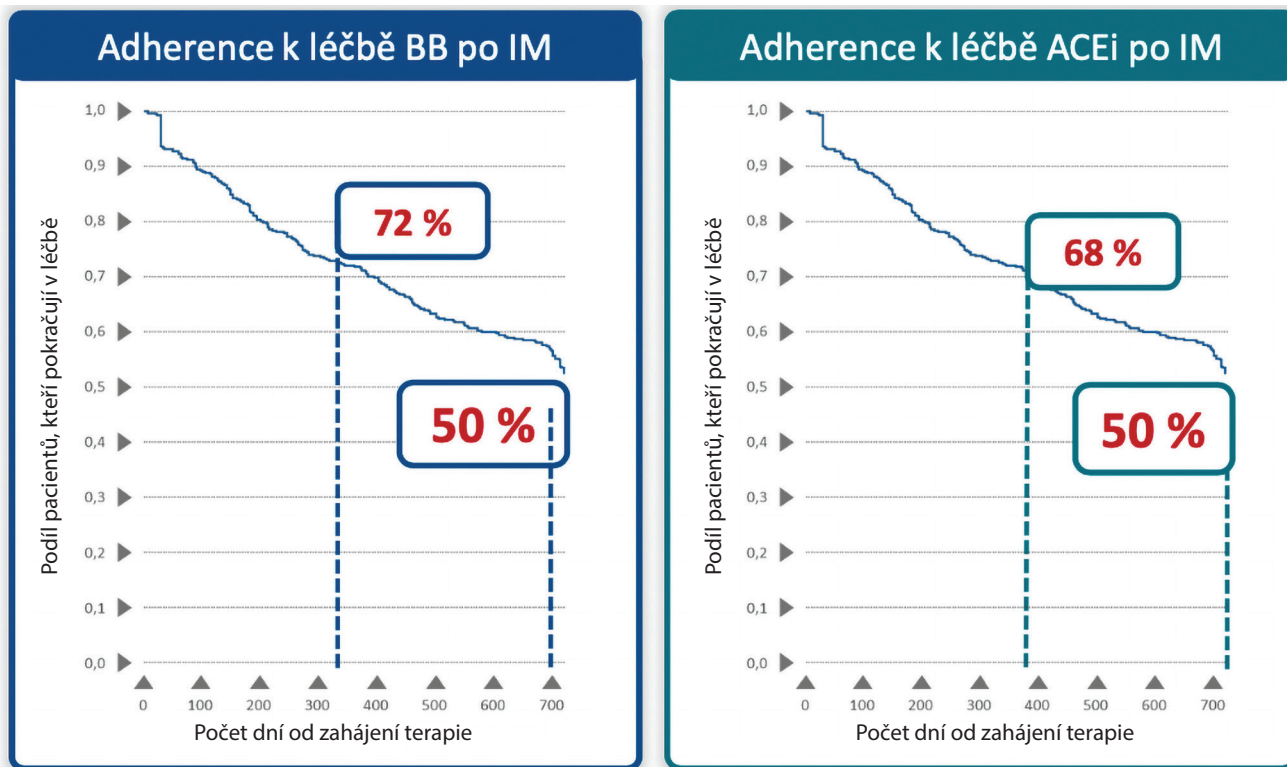
Příznivý efekt na různých etážích KV systému mají v léčbě pacientů po AKS ACE inhibitory a  $\beta$ -blokátory. Svým působením na sympatický nervový systém a systém renin-angiotenzin vedou tyto dvě skupiny léků nejen ke kontrole krevního tlaku, ale také ke kardioprotekci díky snížení srdeční zátěže a prevenci ischemie.<sup>8–11</sup> V aktuálních doporučeních ESC mají obě tyto třídy léčiv úroveň doporučení IA.<sup>2</sup>

Vyšší počet tablet, které má pacient užívat, snižuje ale adherenci k léčbě. Pacient při propuštění z nemocnice po AKS má předepsáno nejméně 5 léků. Kromě toho užívají pacienti většinou další léky z důvodu komorbidit. Asi 70 % pacientů s IM má hypertenzi, 30 % diabetes mellitus. Špatná adherence je prokazatelně spojena se zvýšeným KV rizikem.<sup>12</sup> Bylo zjištěno, že za 2 roky po propuštění z nemocnice pro IM užívá  $\beta$ -blokátory a ACEi pouze polovina pacientů (Obr. 1).<sup>13</sup> Podle dat ze švédského registru je nízká adherence k léčbě  $\beta$ -blokátory (< 80 % užití předepsané medicace) v průběhu 1 roku spojena s o 41 % vyšším rizikem vzniku srdečního selhání a hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí.<sup>14</sup> Tato korelace byla nejužší u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí.

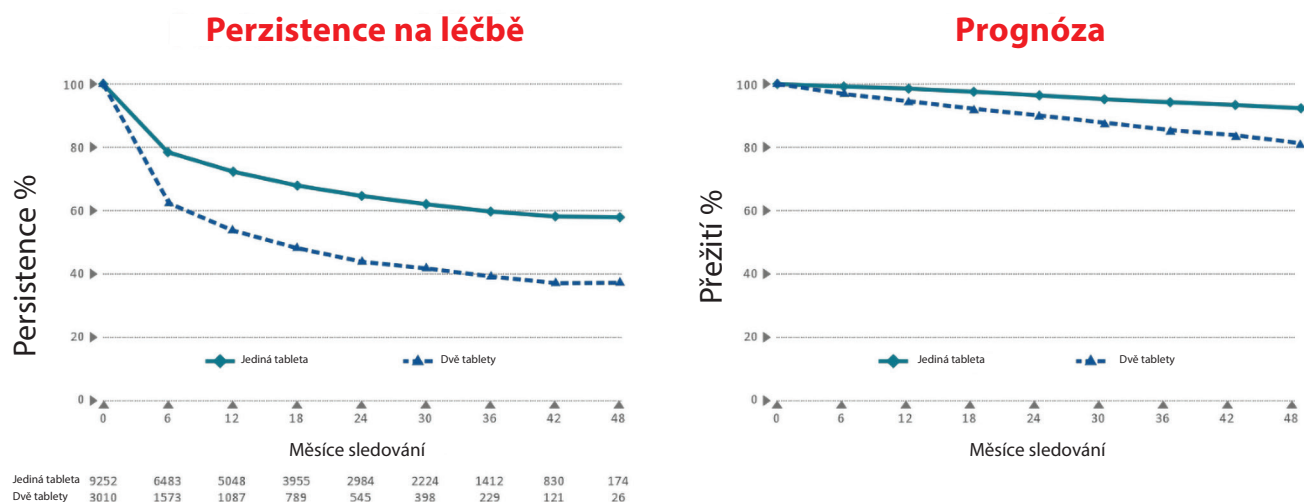
Částečné řešení tohoto problému nabízí využití fixních kombinací. V porovnání s volnou kombinací 2 léčiv prokázala fixní kombinace těchto přípravků v 1 tabletě významně lepší perzistenci a zlepšení prognózy pacientů o 54 % (Obr. 2).<sup>15</sup> Z nemocnice odchází pacient po AKS s volnou kombinací přípravků. Titrace jejich dávky a využití fixních kombinací je pak úkolem ambulantních lékařů v terénu. Fixních kombinací je k dispozici řada.

Ve studii zahrnující 13 873 pacientů se STEMI, kteří podstoupili úspěšnou revaskularizaci, bylo prokázáno, že celková mortalita, KV mortalita a počet revaskularizací je nižší při léčbě  $\beta$ -blokátorem + ACEi v porovnání s kombinací  $\beta$ -blokátor + AT1 blokátor (Obr. 3).<sup>16</sup> Sartany by proto měly být podávány až u pacientů, kteří netolerují nebo nemohou užívat ACEi.

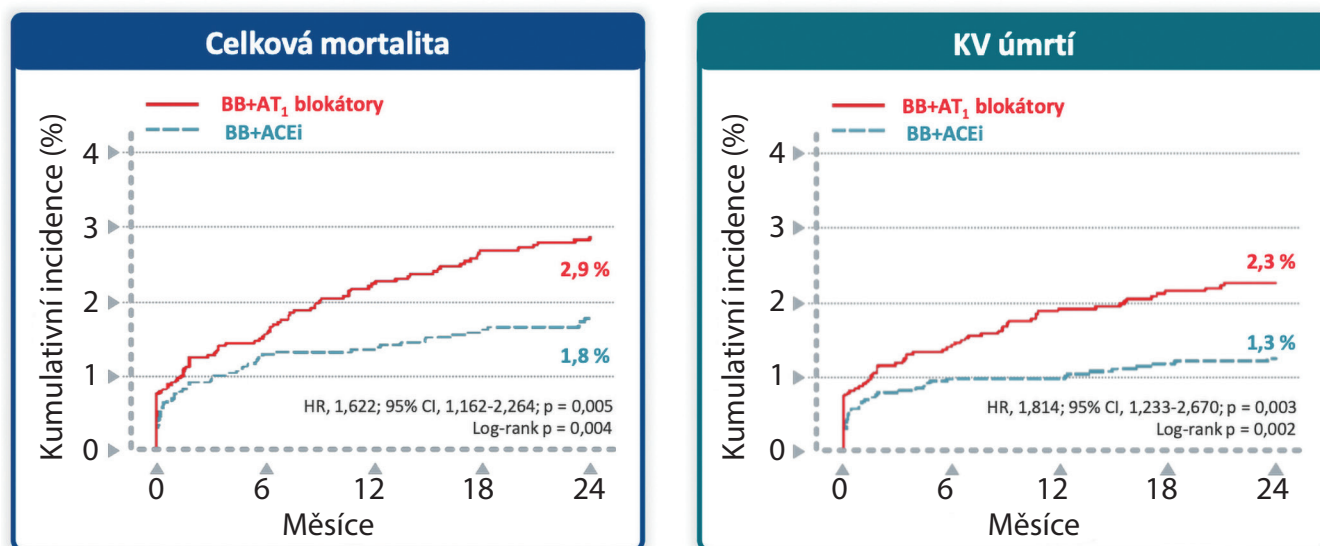
**Obr. 1.** Adherence k léčbě  $\beta$ -blokátorem a ACEi u pacientů v sekundární prevenci během 2 let po hospitalizaci pro akutní koronární syndrom<sup>13</sup>



**Obr. 2.** Porovnání perzistence na léčbě při podávání fixní a volné dvojkombinace léků<sup>15</sup>



**Obr. 3.** Celková a KV mortalita při léčbě pacientů po IM léčených  $\beta$ -blokátozem v kombinaci s ACEI nebo s AT1 blokátozem<sup>16</sup>



Z ACEI jsou ramipril a perindopril jediné účinné látky, které prokázaly snížení rizika infarktu myokardu v monoterapii. Relativní přínos perindoprilu byl přitom o 44 % vyšší než u ramiprilu.<sup>17,18</sup> Beta blokátory by měly být podávány u všech pacientů nejméně 1 rok a poté bychom měli uvažovat o pokračující dlouhodobější terapii včetně pacientů s normální funkcí levé komory.<sup>19</sup> Bisoprolol například prokázal významné snížení rizika náhlého úmrtí v porovnání s placebem, a to o 46 %.<sup>20</sup>

## Závěr

Riziko opakovaného infarktu myokardu lze významně snížit úpravou životního stylu, kombinovanou farmakoterapií zaměřenou na snížení rizik spojených s IM a aterosklerózou obecně, pečlivou kontrolou rizikových faktorů a využíváním fixních lékových kombinací, které výrazně zvyšují adherenci k léčbě.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

## LITERATURA

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020 Jan 14;41(3):407-477.
2. Collet JP, Thiele H, Barbato E et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021 Apr 7;42(14):1289-1367.
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010 Nov 13;376(9753):1670-1681.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):111-188.
5. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018 Nov 29;379(22):2097-2107.
6. Murphy SA, Pedersen TR, Gaciong ZA et al. Effect of the PCSK9 Inhibitor Evolocumab on Total Cardiovascular Events in Patients With Cardiovascular Disease: A Prespecified Analysis From the FOURIER Trial. JAMA Cardiol. 2019 Jul 1;4(7):613-619.

7. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 28; 4(4): CD011748.
8. Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW. The ESC textbook of CV medicine. 2nd edition. Oxford. Pages 395-396.
9. Reiter MJ. Cardiovascular drug class specificity: beta-blockers. *Prog Cardiovasc Dis*. 2004 Jul-Aug;47(1):11-33.
10. Taddei S. RAS inhibitors' dose-dependent efficacy: myth or reality? *Curr Med Res Opin*. 2015;31(7):1245-1256.
11. Ferrari R, Rosano GM. Not just numbers, but years of science: putting the ACE inhibitor-ARB meta-analyses into context. *Int J Cardiol*. 2013 Jun 20;166(2):286-288.
12. Williams B, Mancia G, Spiering W et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.
13. Akincigil A, Bowblis JR, Levin C et al. Long-term adherence to evidence based secondary prevention therapies after acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med*. 2008 Feb;23(2):115-121.
14. Desta L, Khedri M, Jernberg T et al. Adherence to beta-blockers and long-term risk of heart failure and mortality after a myocardial infarction. *ESC Heart Fail*. 2021 Feb;8(1):344-355.
15. Simons LA, Chung E, Ortiz M. Long-term persistence with single-pill, fixed-dose combination therapy versus two pills of amlodipine and perindopril for hypertension: Australian experience. *Curr Med Res Opin*. 2017 Oct;33(10):1783-1787.
16. Kim YH, Her AY, Jeong MH et al. Comparison Between Beta-Blockers with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Beta-Blockers with Angiotensin II Type I Receptor Blockers in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction After Successful Percutaneous Coronary Intervention with Drug-Eluting Stents. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019 Feb;33(1):55-67.
17. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 15;61(2):131-142.
18. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ et al. Perindopril and  $\beta$ -blocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable coronary artery disease patients: A European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) subanalysis. *Am Heart J*. 2015 Dec;170(6):1092-1098.
19. Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Redondo-Diéguez A et al. Prognostic Benefit of Beta-blockers After Acute Coronary Syndrome With Preserved Systolic Function. Still Relevant Today? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015 Jul;68(7):585-591.
20. Krum H, van Veldhuisen DJ, Funck-Brentano C et al. behalf of the CIBIS III Investigators. Effect on mode of death of heart failure treatment started with bisoprolol followed by Enalapril, compared to the opposite order: results of the randomized CIBIS III trial. *Cardiovasc Ther*. 2011 Apr;29(2):89-98.