



Specifické populace se STEMI a jejich léčba

Podle přednášek doc. MUDr. Josefa Štáska, Ph.D. (LF UK a FN Hradec Králové), MUDr. Petra Kaly, Ph.D., FESC (LF MU a FN Brno) a doc. MUDr. Zuzany Moťovské, Ph.D., FESC (3. LF UK a FN Královské Vinohrady) prezentovaných na sympoziu společnosti Eli Lilly, které proběhlo v rámci XXI. výročního sjezdu České kardiologické společnosti v Brně 6. května 2013, připravila MUDr. Zuzana Zafarová.

Podle údajů z národního registru se počet primárních PCI provedených za rok v období 2005–2010 nezměnil. Asi čtvrtina zákroků se provádí z důvodu STEMI, přičemž mortalita těchto pacientů je nejvyšší. Demografické charakteristiky, lokalizace infarktu ani celková doba ischemie se u pacientů se STEMI nezměnily. Mění se ale technika primární PCI, narůstá podíl radiálního přístupu, použití potahovaných stentů, blokátorů destičkových receptorů a tromboaspirace. Nemocniční, resp. 30denní, resp. roční mortalita činí 3–4 %, resp. 5–7 %, resp. 9–12 %. Snížit ji může preselektce pacientů pro radiální přístup, který je nejpřírodnější při nízkém riziku (Killip I).

Více než jednu čtvrtinu pacientů se STEMI tvoří ženy. Představují specifickou populaci charakterizovanou vyšším věkem, větším počtem průvodních chorob a atypickými příznaky i příčinami STEMI. Více než polovina žen s bolestmi na hrudi nemá nález na angiogramu. Přetrvávající bolest na hrudi je ovšem i při neobstrukční ICHS u žen prediktorem kardiovaskulárních příhod. Zjištěna byla větší časová prodleva mezi vznikem příznaků a poskytnutím léčby STEMI u žen v porovnání s muži. Léčba STEMI je ale u žen minimálně stejně účinná jako u mužů a je ji třeba poskytovat včas.

Odpovědi na některé nevyřešené otázky protideštičkové léčby u STEMI: 1) Má clopidogrel ještě místo v léčbě STEMI? Clopidogrel je lékem volby u nemocných se současnou indikací k trvalé antikoagulační léčbě. 2) Podávat prasugrel u pacientů předléčených clopidogrelem? Ano, výsledky studií nepotvrdily vyšší riziko krvácení u pacientů s předchozí léčbou clopidogrelem. 3) Je ticagrelor optimálním lékem pro všechny pacienty se STEMI? Přínos ticagreloru v porovnání s clopidogrelem je nejistý. 4) Kdy zahájit duální protideštičkovou léčbu u STEMI? Blokátory receptoru ADP je třeba podat bezprostředně po stanovení diagnózy STEMI.

STEMI pacient v České republice

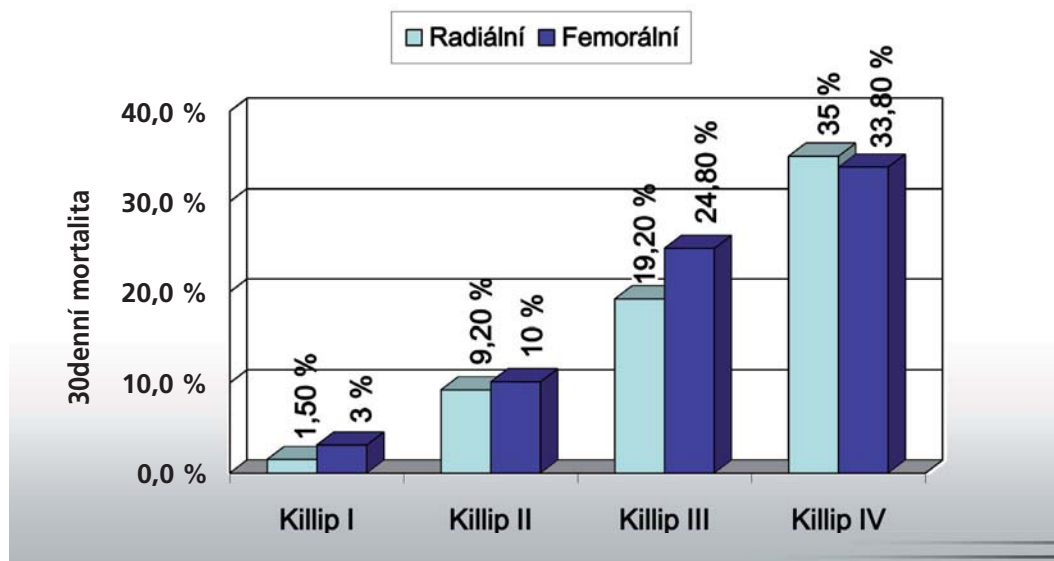
Podle údajů *Národního registru kardiovaskulárních intervencí (NRKI)* bylo v roce 2011 provedeno v České republice 21 180 perkutánních koronárních intervencí (PCI). Ve 25 % šlo o pacienty s infarktem myokardu s elevací úseku ST (STEMI), ve 27 % o pacienty s IM bez elevace úseku ST (non-STEMI) a ve 31,5 % případů byl zákrok proveden z důvodu stabilní ischemické choroby srdeční (ICHS). Nemocniční, 30denní i roční mortalita po PCI byla nejvyšší u pacientů se STEMI. Zatímco u PCI indi-

kované z důvodu stabilní ICHS nebo non-STEMI činila 30denní mortalita 0,4 %, resp. 2,2 %, u STEMI to bylo již 6,3 %, přičemž výrazně vyšší byla u pacientů starších 75 let (15,1 %).

Při **porovnání primárních PCI (p-PCI) v období 2005–2011** se demografická skladba pacientů se STEMI a lokalizace infarktu nezměnila. Průměrný věk pacientů je stále 63–64 let, 56 % pacientů je mezi 50. a 70. rokem života, téměř tři čtvrtiny pacientů tvoří muži. V roce 2011 podobně jako v předchozích letech šlo ve 44 % o IM přední stěny a ve 46 % o IM spodní stěny, přičemž IM boční stěny je stále špatně diagnostikován, uveden byl pouze v 7 % případů. Rovněž rozložení pacientů do tříd srdečního selhání Killip se téměř nezměnilo, asi 6,5 % nemocných se dostalo do nemocnice v kardiogenním šoku. Celková doba ischemie byla průměrně 3,5 hodiny a od roku 2005 se zkrátila jen minimálně. V porovnání s rokem 2005 jsou ovšem pozorovány změny techniky PCI, výrazně se zvýšil počet intervencí s radiálním přístupem, s tromboaspirací, podáváním inhibitorů destičkového receptoru pro ADP (adenosindifosfát) a s použitím potahovaných stentů (DES), ovšem tyto změny neměly vliv na podíl pacientů s výsledným průtokem TIMI 3.

Nemocniční **mortalita pacientů se STEMI**, kteří podstoupí v ČR PCI, se od roku 2005 pohybuje mezi 3 a 4 %, 30denní mortalita mezi 5 a 7 % a během prvního roku po zákroku zemře 9–12 % pacientů, poté každý rok asi 3 %. Mortalita je ovlivněna několika faktory. Tricetidenní i roční mortalita je vyšší u osob po předchozím IM, u diabetiků, pacientů se srdečním selháním a renální insuficiencí. Vyšší mortalita je zjišťována u žen než u mužů, dále stoupá s přibývajícím věkem, s třídou srdečního selhání Killip a s rozsahem koronárního postižení. Mortalita stoupá s prodlužující se dobou ischemie myokardu a je nejnížší při dosažení průtoku TIMI 3.

Trendy **mění se techniky p-PCI** v posledních letech můžou ovlivnit mortalitu pacientů se STEMI. Nejnížší mortality je dosahováno při **použití DES**, a to v porovnání s kovovými stenty i se zákroky bez implantace stentu. Použití **tromboaspirace** ovšem mortalitu neovlivnilo. Rozdíl ve 30denní i roční mortalitě byl zjištěn při porovnání radiálního a femorálního přístupu. Při použití **radiálního přístupu** byla 30denní mortalita 3,4 % a roční 7,2 % v porovnání se 7,0 %, resp. 11,6 % u femorálního přístupu. Analýza podle závažnosti srdečního selhání Killip ovšem ukázala, že tento rozdíl je výrazný zejména u třídy I, zatímco u třídy IV přínos radiálního přístupu nebyl zjištěn (obr. 1). U nemocných s vyšším rizikem je potenciální přínos překryt ostatními rizikovými faktory.



Obr. 1 – Třicetidenní mortalita pacientů se STEMI podle třídy Killip při PCI s radiálním a femorálním přístupem

STEMI u žen

Více než čtvrtinu pacientů se STEMI tvoří ženy. Pacientky se STEMI jsou v porovnání s muži obvykle vyššího věku (průměr 69,7 vs. 59,3 roku), mají více průvodních chorob (diabetes mellitus v 19,0 % vs. 15,6 %), atypické příznaky, delší prodlevu do poskytnutí léčby, častěji kardiogenní šok (v 6,7 % vs. 4,0 %) a častěji je u nich zjištěna netypická příčina STEMI. Ženské pohlaví je nezávislým prediktorem nemocniční mortality po STEMI, která dosahuje u žen 9,8 % v porovnání se 4,3 % u mužů.

Podle výsledků studií nemá 57 % žen s bolestmi na hrudi nebo podezřením na IM angiograficky významné postižení koronárních tepen (< 50% průsvit). Analýza 673 pacientů ze studie WISE ukázala, že 46 % žen s **neobstrukční ICHS** mělo bolesti na hrudi přetrvávající déle než jeden rok. Neobstrukční ICHS přitom nelze považovat za benigní. Symptomatické ženy s neobstrukční ICHS mají vysoký roční výskyt kardiovaskulárních (KV) příhod, který stoupá s rostoucím počtem rizikových faktorů. Neopomenutelným faktem také je významně **delší doba do obnovení perfuze u žen s IM**. Zatímco u mužů činí průměrná doba od vzniku bolesti na hrudi do přijetí na jednotku neodkladné péče 2,6 hodiny, u žen jsou to 3,0 hodiny, a navíc doba mezi přijetím a PCI je 1,9 hodiny u mužů, ale 2,1 hodiny u žen. Důvodem může být atypický charakter příznaků u žen, ale i fakt, že IM je považován za typické onemocnění mužů, a proto mu není u žen věnována taková pozornost. Nelze ovšem zapomínat, že KV úmrtnost žen převyší ve věku kolem 85 let KV mortalitu mužů.

Ženy tvoří 22–28 % populace v randomizovaných studiích věnovaných IM (PLATO, TRITON, ATLAS, ISAR, HORIZON). Prokázaná účinnost léčby STEMI je tedy stejně validní u ženského i mužského pohlaví. Např. ve studii ATLAS TIMI 51 byla prokázaná primární účinnost rivaroxabanu v porovnání s placebem výraznější u žen než u mužů. **Léčba STEMI je tedy minimálně stejně účinná u žen jako u mužů** a ženy s touto diagnózou je třeba léčit stejně včas jako muže.

Protidestičková léčba u pacientů se STEMI

Standards Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2012 doporučují především při STEMI protidestičkovou léčbu, která zahrnuje kyselinu acetylsalicylovou (ASA) a blokátoru receptoru pro ADP. Na základě jednoznačných dat ze dvou velkých studií (PLATO a TRITON) je doporučen prasugrel a ticagrelor, clopidogrel pouze tam, kde jsou předchozí dva léky kontraindikovány. Dosud ale zůstávají některé otázky strategie protidestičkové léčby po STEMI nevyřešeny:

1) Má clopidogrel ještě místo v léčbě STEMI?

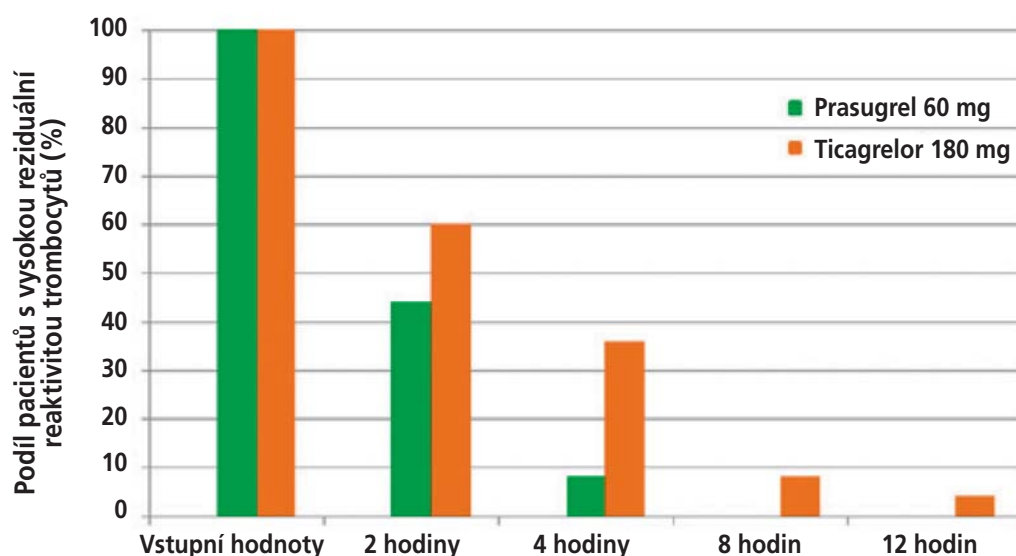
(výsledky hlasování: v 79 % ano)

Clopidogrel je kromě případů, kdy je kontraindikován prasugrel a ticagrelor, **lékem volby u nemocných se současnou indikací k trvalé antikoagulační léčbě**. Studie WOEST hodnotila optimální protidestičkovou léčbu u pacientů po PCI, kteří užívají perorální antikoagulanty. Výsledky potvrdily, že perorální antikoagulační léčba v kombinaci s clopidogrelem 75 mg vede v průběhu jednoho roku k významně nižšímu počtu krvácení než trojkombinace s ASA 80 mg. Navíc bylo prokázáno, že při dvojkombinaci není zvýšený výskyt cévních mozkových příhod (CMP), trombózy stentu, revascularizace cílové cévy ani IM a celková mortalita je nižší.

2) Podávat prasugrel u pacientů předléčených clopidogrelem?

(výsledky hlasování: v 50 % ano)

Ano, vyřazovací kritéria ve studii TRITON, která porovnávala prasugrel s clopidogrelem v léčbě pacientů po STEMI, zahrnují užívání blokátorů receptoru pro ADP před PCI. Studie PLATO, která porovnávala ticagrelor s clopidogrelem, taková vyřazovací kritéria neobsahovala. Inhibice reaktivity trombocytů po podání zaváděcí dávky prasugrelu (60 mg) je téměř shodná jako při podání 180 mg ticagreloru. Další studie ukázala, že předchozí léčba clopidogrelem u pacientů se STEMI neovlivňuje vliv prasugrelu (60 mg) na reaktivitu trombocytů. Studie, která hodnotila bez-



Obr. 2 – Pacienti se STEMI s vysokou reziduální reaktivitou trombocytů v průběhu času po podání zaváděcí dávky prasugrelu a ticagreloru

pečnost podání zaváděcí dávky prasugrelu po zaváděcí dávce clopidogrelu u pacientů s ACS po PCI, neukázala žádné zvýšení výskytu krvácivých komplikací během hospitalizace v porovnání s podáním samotného prasugrelu.

3) Je ticagrelor optimálním lékem pro všechny pacienty se STEMI? (výsledky hlasování: většina lékařů se řídí dostupností léků)

Studie TRITON ukázala významně nižší výskyt složeného primárního sledovaného parametru (úmrtí z KV příčin, nefatální IM a nefatální CMP), nižší KV mortalitu, výskyt IM i trombózy stentu u pacientů s prasugrelem v porovnání s clopidogrelem, a to bez zvýšení rizika krvácení nespojitelného s CABG. Výsledky studie PLATO ukázaly trend KV přínosu ticagreloru oproti clopidogrelu, avšak u primárního sledovaného parametru ani u většiny jednotlivých sekundárních parametrů nebyl tento přínos statisticky významný. **Přínos ticagreloru v porovnání s clopidogrelem byl navíc nulový u podskupiny pacientů s nejvyšším trombotickým rizikem.**

4) Kdy zahájit duální protidestičkovou léčbu u STEMI?

Pacienti podstupující primární PCI by měli dostat co nejdříve před angiografií duální protidestičkovou léčbu (ASA + blokátor receptoru pro ADP) a parenterální antikoagulans. Běžnou praxí je podávání duální protidestičkové léčby ještě před přijetím do nemocnice. To odpovídá farmakokinetickým údajům, které naznačují, že pro rychlé dosažení účinnosti blokátorů receptoru pro ADP je důležité co nejčasnější podání. Prasugrel i ticagrelor zajistí dostatečnou inhibici trombocytů po dvou hodinách pouze u poloviny pacientů a pro dosažení účinné inhibice u většiny pacientů je třeba nejméně čtyř hodin (obr. 2). **Blokátory receptoru ADP je tedy třeba podat bezprostředně po stanovení diagnózy STEMI.**

5) Změna protidestičkových přípravků?

Při přechodu terapie prasugrelem nebo ticagrelorem na clopidogrel dochází k významnému nárůstu aktivity

trombocytů. **Tento postup se tedy důrazně nedoporučuje zejména u pacientů s nejvyšším rizikem trombotických příhod, jako jsou pacienti po STEMI.**

Závěr

- V posledních letech se mění technika PCI při STEMI – narůstá podíl radiálního přístupu, použití potahovaných stentů, blokátorů destičkových receptorů a tromboaspirace.
- Mortalitu po STEMI může snížit preselekce pacientů pro radiální přístup, který je nejprínosnější při nízkém riziku (Killip I).
- Ženy představují specifickou populaci pacientů se STEMI charakterizovanou vyšším věkem, větším počtem průvodních chorob a atypickými příznaky i příčinami.
- Léčba STEMI je u žen minimálně stejně účinná jako u mužů a je ji třeba poskytovat včas.
- Studie TRITON ukázala významné snížení výskytu kardiovaskulárních příhod u pacientů se STEMI léčených prasugrelem v porovnání s clopidogrelem, a to bez zvýšení rizika krvácení. Na rozdíl od ticagreloru (studie PLATO) byl tento přínos jednoznačný i u pacientů s nejvyšším trombotickým rizikem. Výsledky studií navíc nepotvrdily vyšší riziko krvácení při podávání prasugrelu u pacientů s předchozí léčbou clopidogrelem.
- Duální protidestičkovou léčbu je třeba zahájit co nejdříve po stanovení diagnózy STEMI.
- Clopidogrel má své místo pouze v případě kontraindikace prasugrelu a ticagreloru nebo u pacientů s indikací dlouhodobé antikoagulační léčby.