

Jakie leki powinni rutynowo otrzymywać pacjenci po zawale mięśnia sercowego?

Victor Lin, MD¹

John R. Holman MD, MPH²

Barbara Jamieson, MLS³

¹ Camp Lejeune, Karolina Północna, USA

² Dewert Branch Clinic, Bridgeport, Kalifornia, USA

³ Medical College of Wisconsin, Milwaukee, USA

Which drugs should post-MI patients routinely receive?

The Journal of Family Practice 2010;59(9):527-529

Tłum. lek. Małgorzata T. Załoga

Zebrane dowody

Na podstawie systematycznego przeglądu dziewięciu kontrolowanych badań z randomizacją wykazano, że kwas acetylosalicylowy w dawce 75-325 mg/24 h podawany wkrótce po rozpoznaniu ostrego zawału mięśnia sercowego znacząco zmniejsza umieralność, ryzyko powtórnego zawału i udaru mózgu w ciągu miesiąca w porównaniu z placebo (zmniejszenie ryzyka bezwzględnego [ARR – absolute risk reduction] = 3,8%; liczba chorych, których należy poddać leczeniu, aby uniknąć jednego niekorzystnego zdarzenia spośród wymienionych powyżej [NNT – number needed to treat] = 26; 95% CI, 23-30).¹

W dużym kontrolowanym badaniu z randomizacją obejmującym 17 187 pacjentów z podejrzeniem ostrego zawału mięśnia sercowego wykazano, że podanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 162 mg w dniu zawału zmniejsza o 2,6% bezwzględne ryzyko nagłych zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 35 dni w porównaniu z placebo (NNT = 38; 95% CI, 29-63).² Redukcja ryzyka utrzymywała się nawet przez 10 lat. W badaniu tym nie wykazano znaczących różnic między kwasem acetylosalicylowym a placebo w zakresie wpływu na częstość występowania krwawień wewnętrznych czy krwotoków wymagających przetoczenia krwi.

Osoby, u których stwierdzono zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST, powinny przez 12 miesięcy przyjmować kłopidogrel (75 mg/24 h) w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (81 mg/24 h). Taka terapia w porównaniu ze stosowaniem samego kwasu acetylosalicylowego zmniejsza o 2,1% bezwzględne ryzyko (NNT=48) zgonu, powtórnego zawału i udaru mózgu.³ Osoby, u których doszło do zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, powinny przyjmować kłopidogrel w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym przez co najmniej 2 tygodnie.⁴

Intensywne leczenie atorwastatyną zmniejsza ryzyko zgonu

W badaniu PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-TIMI 22) wykazano korzy-

Odpowiedź oparta na faktach Pacjenci powinni otrzymywać następujące leki (tabela):

- leki antyagregacyjne (siła zalecenia: A – metaanaliza dla kwasu acetylosalicylowego oraz liczne badania z randomizacją i kontrolą dla leczenia skojarzonego kwasem acetylosalicylowym i kłopidogrelem)
- statynę; najwięcej dowodów skuteczności w badaniach klinicznych zebrano dla atorwastatyny (siła zalecenia: B – pojedyncze badanie z randomizacją i kontrolą)
- β-adrenolityk (siła zalecenia: A – metaanaliza)
- inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron, niezależnie od tego, czy po zawale mięśnia sercowego frakcja wyrzutowa jest obniżona, czy też nie (siła zalecenia: A, metaanaliza dla inhibitorów ACE; B – pojedyncze badania z randomizacją i kontrolą dla leczenia skojarzonego inhibitorem ACE i antagonistą aldosteronu).

ści z zastosowania po zawale wczesnego intensywnego leczenia inhibitorem reduktazy hydroksymetyloglutarylo-CoA (statyną) – atorwastatyną – w celu obniżenia stężenia cholesterolu LDL do <70 mg/dl.⁵ Po 30 dniach od ostrego zespołu wieńcowego atorwastatyna w dawce 80 mg/24 h zmniejszyła bezwzględne ryzyko zgonu i powtórnego epizodu ostrego zespołu wieńcowego o 1,2% (NNT=83; współczynnik ryzyka [HR – hazard ratio]=0,72; 95% CI, 0,52-0,99). W okresie od 6 do 24 miesięcy od zdarzenia ARR wyniosło 2,6% (NNT=38; HR=0,82; 95% CI, 0,69-0,99).

β-adrenolityki znacząco zmniejszają późną umieralność

W systematycznym przeglądzie 63 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją zaobserwowano, że w badaniach długookresowych zastosowanie β-adrenolityku znacząco zmniejszało późną umieralność (NNT=48; iloraz szans [OR]=0,77; 95% CI, 0,70-0,85).⁶ W innym przeglądzie – 82 badań z randomizacją i kontrolą – wskaźnik umieralności w okresie od 6 miesięcy

Tabela. Leki zalecane pacjentom po zawale mięśnia sercowego

Rodzaj leku	Przykłady	Środki ostrożności	Przeciwwskazania
Leki antyagregacyjne	Kwas acetylosalicylowy 81 mg/24 h klopidogrel 75 mg/24 h	Ryzyko krwawień, ostrożnie u chorych przyjmujących warfarynę	Aktywne krwawienie, nadwrażliwość
Inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron	Lizynopryl 20 mg/24 h lozartan 50 mg/24 h eplerenon 50 mg/24 h	Hipotonia, hiperkalemia, niewydolność nerek; eplerenon stosować tylko przy zmniejszeniu frakcji wyrzutowej	Nadwrażliwość, skurczowe ciśnienie tętnicze <90 mmHg
β -adrenolityki	Metoprolol 2 \times 100 mg/24 h	Hipotonia, bradykardia, nadreaktywność oskrzeli	Skurczowe ciśnienie tętnicze <90 mmHg, tętno <50/min
Statyny	Atorwastatyna 80 mg/24 h	Zwiększona aktywność AspAT/AlAT, zapalenie mięśni	Aktywna choroba wątroby, ciąża/karmienie piersią

AlAT (alanine aminotransferase) – aminotransferaza alaninowa; AspAT (aspartate aminotransferase) – aminotransferaza asparaginianowa

do 4 lat po zawale znacząco zmalał w grupie pacjentów otrzymujących lek z tej grupy (OR=0,77; 95% CI, 0,69-0,85).⁷

Inhibitory ACE zmniejszają umieralność ogólną i liczbę nagłych zgonów sercowych

Leczenie inhibitorem ACE należy zastosować niezależnie od wartości frakcji wyrzutowej i obecności dysfunkcji skurczowej lewej komory. W systematycznym przeglądzie, w którym porównywano wskaźniki umieralności długookresowej u pacjentów rozpoczynających terapię tymi lekami w ciągu 14 dni od rozpoznania ostrego zawału mięśnia sercowego z grupą otrzymujących placebo, zaobserwowano, że inhibitory ACE znacząco zmniejszały umieralność ogólną i liczbę nagłych zgonów sercowych w okresie od 2 do 42 miesięcy po zawale (NNT=42; OR=0,83; 95% CI, 0,71-0,97).⁸

Leczenie skojarzone eplerenonem i inhibitorem ACE przynosi korzyści pacjentom z pozawałową niewydolnością serca

Wydaje się, że wybiórczy antagonistę aldosteronu, eplerenon, działa korzystnie u osób ze zmniejszoną po zawale frakcją wyrzutową lewej komory. W badaniu EPHEBUS u pacjentów z upośledzoną czynnością skurczową lewej komory dodanie eplerenonu do inhibitora ACE zmniejszało umieralność ogólną (ARR=1,4%; NNT=71; 95% CI, 47-200; RR=0,69; 95% CI, 0,54-0,89) i liczbę nagłych zgonów sercowych (ARR=0,5%; NNT=200; 95% CI, 125-∞; RR=0,63; 95% CI, 0,40-1,00) w okresie do 30 dni po zawale. Korzyści obserwowano również po 16 miesiącach leczenia.⁹

Zalecenia

American College of Cardiology (ACC) i American Heart Association (AHA) we wspólnych wytycznych dotyczących profilak-

tyki wtórnej u pacjentów z chorobą wieńcową lub jej ekwiwalentami (innymi schorzeniami na podłożu miażdżycy) – Guidelines for Secondary Prevention for Patients with Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease¹⁰ – ogłoszonych w 2006 r. zalecają następujące działania, jeśli nie ma przeciwwskazań:

- po zawale mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST należy stosować kwas acetylosalicylowy w niewielkich dawkach (kardiologicznych) w połączeniu z klopidogrelem do 12 miesięcy
- u wszystkich chorych należy rozważyć włączenie inhibitorów ACE lub antagonistów receptorów AT1 dla angiotensyny II (sartanów), zaś u tych, u których po zawale doszło do obniżenia frakcji wyrzutowej – także antagonistów aldosteronu
- β -adrenolityki powinny być stosowane u wszystkich pacjentów po zawale mięśnia sercowego, o ile nie ma przeciwwskazań.

W opracowanych w 2007 r. wytycznych ACC/AHA dotyczących postępowania u chorych z niestabilną dusznicą bolesną lub zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) zalecane są te same skojarzenia leków,¹¹ podobnie jak w uaktualnionych w tym samym roku wytycznych ACC/AHA z 2004 r. dotyczących postępowania u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction) z zastrzeżeniem, że w tej ostatniej grupie stosowanie leczenia skojarzonego klopidogrelem i kwasem acetylosalicylowym zaleca się przez co najmniej 14 dni.¹²

Również British National Institute for Clinical Excellence w swoich rekomendacjach klinicznych (Clinical Guideline 48) zaleca, żeby u wszystkich chorych po zawale mięśnia sercowego stosować leczenie skojarzone kwasem acetylosalicylowym, klopidogrelem, β -adrenolitykiem, inhibitorem ACE i statyną.¹³

Oświadczenie

Opinie i twierdzenia zawarte w artykule są prywatnymi poglądami autorów i nie należy ich odbierać jako oficjalnego stanowiska ani odzwierciedlenia poglądów US Department of the Navy ani Department of Defence.

Piśmiennictwo:

1. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of people. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;308:81-106.
2. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2:349-360.
3. 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.
4. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-1621.
5. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1405-1410.
6. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:335-371.

ciąg dalszy na str. 60



Komentarz:

dr hab. med.
Mieczysław Pasowicz
Kierownik Ośrodka
Diagnostyki, Prewencji
i Telemedycyny
z Pododdziałem Szybkiej
Diagnostyki, Szpital
im. Jana Pawła II, Kraków

Optymalna farmakoterapia u pacjentów po zawale mięśnia sercowego wymaga przewlekłego stosowania kilku grup leków w celu poprawy jakości życia oraz zmniejszenia ryzyka ponownego zawału mięśnia sercowego i zgonu. Pacjenci po zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI – *ST segment elevation myocardial infarction*) obarczeni są bowiem wysokim ryzykiem ponownego zawału i przedwczesnej śmierci. Od 8 do 10% osób doznaje ponownego zawału mięśnia sercowego w ciągu roku od wypisania ze szpitala, a umieralność w tej grupie jest nadal znacznie większa niż w populacji ogólnej.¹ Długoterminowe leczenie powinno być prowadzone przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, ale interwencje prewencyjne będą miały większą szansę powodzenia, jeśli wdroży się je już podczas pobytu w szpitalu.

Szczególnie ważne jest optymalne leczenie współistniejącej niewydolności serca, cukrzycy i nadciśnienia tętniczego oraz przewlekłej niewydolności nerek. Niezwykle istotna w tej grupie chorych jest rehabilitacja kardiologiczna, nadal niewłaściwie finansowana i niedoceniana w naszym kraju, oraz aktywna modyfikacja czynników ryzyka, wymagająca od chorego wysiłku fizycznego, stosowania się do zaleceń dietetycznych oraz wykonywania badań kontrolnych.

Wiedza pacjentów na temat objawów zawału mięśnia sercowego i sposobu postępowania jest niewystarczająca i konieczne jest prowadzenie działań edukacyjnych w tym zakresie.²

Mimo wysiłków lekarzy, którzy zgodnie z zaleceniami powinni odpowiednio motywować pacjentów po zawale mięśnia sercowego, wielu chorych nie stosuje się do zaleceń dotyczących farmakoterapii. Poza tym często obserwuje się odstępstwa od zaleceń dotyczących przepisywania i dawkowania leków, mimo że kardiologowie i lekarze rodzinni są stale edukowani odnośnie zmian w wytycznych towarzystw kardiologicznych i nowych schematów leczenia o udowodnionej lepszej skuteczności klinicznej.³

W 2010 r. opublikowano wytyczne European Society of Cardiology oraz European Association for Cardiothoracic Surgeons, które po raz pierwszy wprowadziły pojęcie „zespołu sercowego” – interdyscyplinarnej grupy złożonej z kardiologa zachowawczego, kardiologa interwencyjnego i kardiochirurga (specjalności dotychczas raczej konkurujących ze sobą), odpowiedzialnego za właściwą kwalifikację pacjentów do leczenia rewaskularyzacyjnego.¹ Działania tych zespołów już budzą emocje, zwłaszcza w ośrodkach funkcjonujących poza klinikami kardiologicznymi, ale jednocześnie przyczyniają się do unifikacji leczenia poszpitalnego.

Pojawiają się także postulaty, aby doprecyzować zalecenia w zakresie prewencji, tak aby poprzez większe zaangażowanie pacjentów jako aktywnych uczestników procesu decyzyjnego oraz lekarzy prowadzących prewencję wtórną uzyskać większe korzyści z ponoszonych niemałych nakładów finansowych na zabiegi rewaskularyzacyjne, które powinny przekładać się w większym stopniu na wyniki odległe.⁴

Nadal konieczne są zmiany w zakresie przedszpitalnego leczenia zawału mięśnia sercowego w celu jego optymalizacji i skrócenia czasu transportu do ośrodków specjalistycznych z pominięciem oddziałów ratunkowych.⁵ W wielu krajach opublikowano w ostatnim czasie wyniki obserwacji prowadzonej na podstawie rejestrów, które pokazują, jak praktyka kliniczna odbiega od wytycznych.⁶ Badania, m.in. CARESS-in-AMI (Combined Abciximab Reteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction),⁷ doprowadziły do ustalenia zalecenia, aby w przypadku chorych trafiających do szpitala znajdującego się w dużej odległości od ośrodków posiadających pracownię hemodynamiki i otrzymujących leczenie fibrynolityczne rozwa-

żyć niezwłoczne przewiezienie pacjenta od ośrodka kardiologii interwencyjnej.

Istnieją dobrze udokumentowane wskazania do kontynuacji i stosowania leków antyagregacyjnych, przeciwzakrzepowych, β -adrenolityków, inhibitorów ACE i sartanów oraz statyn u osób po przebytych zawałach mięśnia sercowego. W leczeniu zarówno STEMI, jak i NSTEMI do dotychczas zalecanych leków antyagregacyjnych, kwasu acetylosalicylowego, kłopidogrelu i inhibitorów IIb/IIIa dołączyły w ostatnim roku nowe, takie jak prazugrel i tykagrelor, nadal rzadko stosowane w naszym kraju. U większości pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego, z wyjątkiem osób z większym ryzykiem krwawienia, prazugrel ma przewagę nad kłopidogrelem.^{5,8} Także u pacjentów z cukrzycą lek ten jest skuteczniejszy. Porównywano również tykagrelor z kłopidogrelem i wykazano przewagę tego pierwszego w zmniejszaniu częstości występowania złożonego punktu końcowego, w tym zgonu, u osób z zawałem mięśnia sercowego.^{9,10}

Dobry doraźny efekt interwencyjnego leczenia zawału mięśnia sercowego powoduje, że duży odsetek pacjentów po wykonanym zabiegu i ustąpieniu dolegliwości zapomina o konieczności leczenia, co może pogorszyć odległe wyniki. Należy uświadamiać to pacjentom. Lekarz przed wypisem ze szpitala powinien również objaśnić pacjentowi, jak ważna jest zmiana stylu życia. Nie jest to łatwe zadanie, tym bardziej że są to działania długoterminowe. Dlatego niezwykle ważna jest bliska współpraca kardiologa i lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Interwencje terapeutyczne muszą iść w parze z działaniem prewencyjnym.¹¹

Po skutecznym leczeniu zawału niepowikłanego z implantacją stentu podstawowe znaczenie ma kontynuacja podwójnego leczenia antyagregacyjnego.¹ U każdego chorego, niezależnie od rodzaju stentu, należy stosować podwójną terapię antyagregacyjną z użyciem kwasu acetylosalicylowego (w dawce 75-100 mg/24 h) i kłopidogrelu (w dawce 75 mg /24 h) przez co najmniej 12 miesięcy (przy oporności na kłopidogrel należy zalecać stosowanie tykagrelolu), a później kontynuację leczenia samym kwasem acetylosalicylowym dożywotnio. W przypadku stentów uwalnających lek (DES – *drug eluting stent*) istnieją badania sugerujące korzyści z przedłużenia podwójnej terapii antyagregacyjnej w dłuższym czasie.

U pacjentów ze skrzepliną w lewej komorze, migotaniem przedsionków oraz wszczepioną sztuczną zastawką należy stosować doustny lek przeciwzakrzepowy z grupy antagonistów witaminy K pod kontrolą INR w zakresie 2-3. Każdy pacjent bez przeciwwskazań, niezależnie od wysokości ciśnienia tętniczego, wymaga stosowania β -adrenolityku. Leczenie inhibitorem ACE należy kontynuować u każdego pacjenta z niewydolnością serca (LVEF <40%), niekiedy

(pamiętając o korzyściach ze stosowania antagonistów aldosteronu), w połączeniu z antagonistą aldosteronu oraz u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą oraz przewlekłą chorobą nerek, niezależnie od wartości ciśnienia tętniczego, a w przypadku nietolerancji inhibitorów ACE – sartanem.

Jak udowodniono, u każdego chorego powinny być stosowane statyny, niezależnie od stężenia cholesterolu całkowitego, jako uzupełnienie optymalnej terapii dla uzyskania stężenia cholesterolu LDL <100 mg/dl oraz <70 mg/dl u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. U osób nietolerujących statyn należy stosować fibraty i kwasy omega 3. U chorych po zawałach mięśnia sercowego należy zalecać szczepienia przeciw grypie. U pacjentów z niewydolnością serca należy pamiętać o kontrolach masy ciała przy każdej wizycie. Chorzy z cukrzycą oraz niewydolnością nerek są szczególnie narażeni na progresję zmian miażdżycowych, stąd też należy stosować w tej grupie chorych agresywną terapię hipolipemizującą, dążąc do osiągnięcia stężenia cholesterolu LDL <70 mg/dl, pamiętając jednocześnie o kontroli poziomu HbA_{1c} oraz koordynacji opieki specjalistycznej z diabetologiem.¹

Piśmiennictwo

1. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2010;31:2501-2555.
2. Kopec G., Sobien B, Podolec M, et al. Knowledge of a patient-dependant phase of acute myocardial infarction in Polish adults: the role of physician's advice. Eur J Public Health 2010. Aug 23. [Epub ahead of print]
3. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Pajak A, et al. Secondary prevention of coronary artery disease in hospital practice over the decade 1996-2006. Results of the Cracovian Program for Secondary Prevention of Ischaemic Heart Disease and Polish parts of the EUROASPIRE II and EUROASPIRE III surveys. Kardiol Pol 2009;67:970-977.
4. Muniz J, Gomez-Doblas JJ, Santiago-Perez MI, et al. The effect of post-discharge educational intervention on patients in achieving objectives in modifiable risk factors six months after discharge following an episode of acute coronary syndrome, (CAM-2 Project): a randomized controlled trial. Health Qual.Life Outcomes. 2010;8:137.
5. Silber S. Evidence-based management of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). Latest guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) 2010. Herz 2010;35:558-564.
6. Pajak A, Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, et al. Changes in secondary prevention of coronary artery disease in the post-discharge period over the decade 1997-2007. Results of the Cracovian Program for Secondary Prevention of Ischaemic Heart Disease and Polish parts of the EUROASPIRE II and III surveys. Kardiol Pol 2009;67:1353-1359.
7. Horowitz J, Remme WJ, Torp-Pedersen C. Clinical trials update from the European Society of Cardiology congress in Munich, 2008: TIME-CHF, CARESS-in-AMI, TRITON-TIMI 38, EUROPA, AF-CHF, and ADVANCE. Cardiovasc Drugs Ther 2009;23:25-29.
8. Montalescot G., Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2009;73:723-731.
9. Serebruany VL. The TRITON versus PLATO trials: differences beyond platelet inhibition. Thromb Haemost 2010;103:259-261.
10. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361:1045-1057.
11. Banasiak W, Wilkins A, Pociupany R, et al. Pharmacotherapy in patients with stable coronary artery disease treated on an outpatient basis in Poland. Results of the multicentre RECENT study. Kardiol Pol 2008;66:642-649.