

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD
Vedoucí katedry: PharmDr. Petr Jílek, CSc.

**Závažná krvácení do zažívacího traktu ve vztahu k léčbě
srdečního infarktu**

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Lenka Fukanová

HRADEC KRÁLOVÉ 2010

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem vypracovala samostatně diplomovou práci na téma **Závažná krvácení do zažívacího traktu ve vztahu k léčbě srdečního infarktu**. Veškerou použitou literaturu jsem uvedla v seznamu literatury.

V Hradci Králové dne 10.4.2010

Lenka Fukanová

PODĚKOVÁNÍ

Mé poděkování patří zejména mému školiteli MUDr. Janu Galuszkovi, Ph.D. za umožnění přístupu do kartotéky na I. Interní klinice ve Fakultní nemocnici v Olomouci, za odborné vedení a cenné rady, které mi poskytl během zpracování celé diplomové práce. Další díky patří MUDr. Daně Galuszkové, Ph.D., MBA. za poskytnutí informací z Transfuzního oddělení Fakultní nemocnice Olomouc.

Děkuji vedoucí diplomové práce PhDr. Zdeňce Kudláčkové, Ph.D. za odborné vedení během práce.

Děkuji rodičům za podporu, kterou mi poskytli během celého studia.

OSNOVA

1	Úvod	9
2	Cíl práce.....	10
3	Teoretická část práce	11
3.1	Úvodní historické poznámky	11
3.2	Definice infarktu myokardu	11
3.2.1	Rozdělení infarktu myokardu	12
3.3	Epidemiologie a prognóza infarktu myokardu.....	13
3.4	Patofyziologie a klinické konsekvence	14
3.4.1	Patologie infarktu.....	14
3.4.2	Patofyziologie koronární obstrukce	16
3.4.3	Omráčený, hibernovaný a předtrénovaný myokard.....	16
3.5	Etiologie infarktu myokardu	17
3.5.1	Ateroskleróza	17
3.5.1.1	Patogeneze aterosklerózy	18
3.5.1.2	Histologie aterosklerózy	19
3.5.1.3	Rizikové faktory aterosklerózy.....	20
3.5.2	Nestabilní plát	20
3.5.3	Trombóza	21
3.5.4	Nekróza	23
3.6	Klinický obraz infarktu myokardu	24
3.7	Komplikace infarktu myokardu	25
3.7.1	Časné komplikace	25
3.7.2	Pozdní komplikace.....	29
3.8	Diagnostika infarktu myokardu.....	31
3.8.1	Biomarkery průkazu nekrózy srdečního svalu.....	31
3.8.2	Vyšetřovací metody	35
3.8.2.1	Elektrokardiografie.....	35
3.8.2.2	Echokardiografie	37
3.8.2.3	Koronarografie	38
3.8.2.4	Další metody.....	40
3.9	Terapie infarktu myokardu.....	40
3.9.1	Cíle a strategie léčby akutního infarktu myokardu.....	40
3.9.2	Revaskularizační léčba infarktu myokardu.....	45
3.9.3	Farmakoterapie infarktu myokardu	48
3.9.3.1	Farmakoterapie zaměřená na obnovení průtoku.....	48

3.9.3.2	Ostatní farmakoterapie	59
3.9.4	Komplikace léčby srdečního infarktu	62
3.10	Krvácení do zažívacího traktu	63
3.10.1	Žaludeční a dvanáctníkový vřed	63
3.10.2	Etiologie a patogeneze	65
3.10.3	Komplikace žaludečního a dvanáctníkového vředu	67
4	Experimentální část práce	69
4.1	Metody	69
4.1.1	Použitý materiál	69
4.1.2	Pracovní postup	69
4.1.3	Vyjádření výsledků	70
4.1.4	Statistické vyjádření dat	70
4.2	Soubor pacientů	72
4.2.1	Situace na I. interní klinice Fakultní nemocnice Olomouc	72
4.2.2	Obecné údaje o zkoumané skupině – charakteristiky souboru	76
4.2.3	Konkrétní údaje o zkoumané skupině	83
5	Diskuze	94
5.1	Údaje z České republiky	94
5.2	Ostatní údaje	95
6	Závěr	99
7	Literatura	101
8	Přílohy	107

Seznam použitých zkratek

ADP	adenosindifosfát
AIM	akutní infarkt myokardu
AKS	akutní koronární syndrom
ASA	kyselina acetylsalicylová
A-V	atrio-ventrikulární
CK	kreatinkináza
ČR	Česká republika
EKG	elektrokardiogram
GIT	gastrointestinální trakt
HDL	cholesterol s vysokou denzitou
HEP	heparin
ICHS	ischemická choroba srdeční
IM	infarkt myokardu
Inhibitory ACE	inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin
LD	laktátdehydrogenáza
LDL	cholesterol s nízkou denzitou
MODS	multiorgánová dysfunkce
PAD	perorální antidiabetika
PCI	perkutánní koronární intervence
PTCA	perkutánní transluminální koronární angioplastika
rPA	retepláza
SK	streptokináza
TNK-tPA	tenektepláza
tPA	tkáňový aktivátor plazminogenu
TxA ₂	tromboxan A ₂
ULMWH	Ultra Low Molecular Weight Heparin
β-blokátory	beta-blokátory

ABSTRAKT

Úvod: Jednou z možných komplikací léčby srdečního infarktu může být krvácení do zažívacího traktu. **Cíl práce:** Studium výskytu krvácení do zažívacího traktu při reperfúzní léčbě srdečního infarktu na I. Interní klinice Fakultní nemocnice Olomouc. **Metody:** Retrospektivní vyhledání pacientů, kteří při léčbě srdečního infarktu, začali krváčet do zažívacího traktu a musela jim být podána transfuze. Informace byly získávány z kartotéky I. Interní kliniky a informačního systému transfuzního oddělení. Do studie bylo finálně zahrnuto celkem 28 pacientů. Z toho bylo 13 žen (46,3 %) a 15 mužů (53,57 %). Průměrný věk skupiny byl 75,93 let. **Výsledky:** Od roku 1998 do roku 2009 bylo na I. Interní klinice ošetřeno 8911 infarktů myokardu. Z tohoto počtu bylo 4799 pacientů léčeno konzervativně. Z tohoto počtu pacientů 11 zakrvácelo do zažívacího traktu a musela jim být podána krevní transfuze (0,2252 %). Čtyři z těchto pacientů hospitalizaci nepřežili (úmrtnost 36,36 %). Zbylá část pacientů byla léčena primární perkutánní intervencí. Z tohoto počtu 17 pacientů zakrvácelo (0,4134 %) a z nich jeden umřel (úmrtnost 5,88 %). Přeživší pacienti užívali častěji hypolipidemika v průběhu hospitalizace, než zemřelí pacienti. Statistická významnost hypolipidemik měla hodnotu $p\text{-value} = 0,026$. Další statisticky významným faktorem byla nejnižší hladina trombocytů v průběhu hospitalizace ($p\text{-value} = 0,049$). U skupiny zemřelých byla hladina trombocytů významně nižší než ve skupině přeživších. **Závěry:** Se zavedením PCI se zvýšil výskyt krvácivých komplikací během léčby srdečního infarktu v porovnání s konzervativní léčbou. Tato skutečnost však neměla dopad na časnou mortalitu těchto nemocných. Naopak mortalita na tyto komplikace byla výrazně vyšší u konzervativního postupu než u invazivní léčby.

ABSTRACT

Objective: One of severe complications during the treatment of myocardial infarction can be haemorrhage into the digestive system. **Aim of the study:** Evaluation of gastrointestinal hemorrhage in association with different therapeutic strategies of myocardial infarction in the First Department of Internal Medicine Olomouc University Hospital. **Methods:** Retrospective analysis of patients suffering from myocardial infarction who started to bleed into gastrointestinal tract during the course of myocardial infarction. Administration of blood transfusion was criterion of significant hemorrhage. Data for processing were obtained from archives of the First Department of Internal Medicine as well as from Olomouc University Hospital information system and the Department of Blood Transfusion information system. The research was finally targeting 28 patients. Thirteen women (46.3 %) and fifteen men (53.57 %). The average age was 75.93. **Results:** There were 8911 patients with acute myocardial infarction in the First Department of Internal Medicine Olomouc University Hospital from 1998 to 2009. From this amount there were 4799 patients treated conservatively. From this subgroup 11 patients bled into digestive system and blood transfusion administration was necessary (0.2252 %). Four of these patients died during the hospitalization (mortality 36.36 %). Remaining patients were treated with primary percutaneous intervention (PCI). Gastrointestinal bleeding occurred in 17 cases from the all PCI group (0.4134 %) and one patient died (mortality 5.88 %). Survived patients more often used hypolipidemic therapy during hospitalization than patients who died. Statistical significance of hypolipidemic medicaments had p-value =0.026. Another statistical significance was the lowest level of thrombocyte during the hospitalization (p-value= 0.049). There was notably lower platelets level in the group of patients who died in comparison with the group of survived patients. **Conclusion:** The severe gastrointestinal bleeding risk in patients suffering from acute myocardial infarction increased with PCI introduction in the therapy in comparison with conservative strategy of the treatment. However the early mortality in the patients with gastrointestinal bleeding associated with myocardial infarction was higher in association with conservative treatment strategy than with PCI.

1 Úvod

Léčba infarktu myokardu a péče o pacienty s akutním koronárním syndromem se v posledních dvou desetiletích v naší zemi dostala na špičku mezinárodní úrovně a významně přispěla k prodloužení průměrné délky života našeho obyvatelstva. V současné době se rutinně provádí hybridní způsoby léčby kombinující intervenční a farmakologické postupy. Léčebná strategie vychází z medicíny založené na důkazech (Evidence Based Medicine - EBM) a je formulována v doporučených postupech léčby. Moderní léčebné postupy nejenom příznivě ovlivnily prognózu nemocných se srdečním infarktem, ale přitom významně zkrátily dobu hospitalizace. Zatímco v sedmdesátých letech minulého století pobyt v nemocnici u nekomplikovaného infarktu vyžadoval 3 až 4 týdny⁽¹⁸⁾, v současné době pacient s nekomplikovaným průběhem nemoci odchází domů koncem prvního týdne^(12,13)

2 Cíl práce

Zhodnocení změny terapeutického přístupu k léčbě infarktu myokardu na specializovaném pracovišti v průběhu dvanácti let. Základní otázkou je, zda radikálnější způsob léčby ovlivnil výskyt krvácení do zažívacího traktu a osud nemocných v průběhu hospitalizace.

Hypotéza č. 1: Zavedení „agresivnějších“ - intervenčních metod do léčby srdečního infarktu přineslo častější výskyt krvácení nemocných do zažívacího traktu v průběhu hospitalizace pro infarkt myokardu.

Hypotéza č. 2: Zavedení intervenčních metod léčby infarktu myokardu ovlivnilo nemocniční mortalitu nemocných s krvácením do zažívacího traktu v průběhu srdečního infarktu.

3 Teoretická část práce

3.1 Úvodní historické poznámky

Srdeční infarkt se řadí mezi hlavní příčiny kardiovaskulární morbidity a mortality v průmyslově rozvinutých zemích. Přes zjevnou spojitost se socioekonomickým rozvojem společnosti se nepochybně nejedná o onemocnění nové. Situace, kdy náhlá bolest na hrudi je spojena s vysokým rizikem úmrtí pacienta, zachycuje již egyptský papyrus 2 600 let před naším letopočtem.⁽¹⁹⁾ S prvním popisem ucpání věnčité tepny s následným rozvojem infarktu se však v písemnictví setkáváme až od Hammera z roku 1878. Diagnostiku srdečního infarktu za života nemocného popsali v roce 1910 Obrazcov a Stražesko v Kijevě. Následně Herrick upozornil, krom diagnózy a přesného klinického popisu, i na elektrokardiografické (EKG) změny v roce 1919. Běžné rozpoznávání srdečního infarktu na základě klinického obrazu a EKG lze vysledovat asi od roku 1930.⁽²⁰⁾ Závažnosti problematiky kardiovaskulárních nemocí věnuje Světová zdravotnická organizace nepřetržitou pozornost již od druhé poloviny dvacátého století. Boj proti infarktu myokardu na národní úrovni je v našich podmínkách organizován Českou kardiologickou společností.

3.2 Definice infarktu myokardu

Jako infarkt myokardu označujeme ischemickou nekrózu části myokardu, která vznikla na podkladě poruchy koronárního prokrvení. Jedná se o náhlý uzávěr či progresivní extrémní zúžení věnčité tepny zásobující příslušnou oblast.^(1,2,3)

Termín „infarkt myokardu“ by měl být nově používán společně s doplňujícími údaji, které upřesňují jeho velikost. Jako **mikroskopický IM** se označuje fokální nekróza srdečního svalu. **Malý IM** zasahuje méně než 10 % svaloviny levé komory srdeční. **Středně velký IM** zasahuje 10-30 % a **velký IM** více než 30 % svaloviny levé komory. Podle okolností vedoucích k jeho vzniku se IM označuje jako **spontánní**, nebo jako následek diagnostického nebo terapeutického výkonu na věnčité tepně. Podle časových souvislostí se IM označuje jako **akutní** (6 hodin až 7 dnů), **hojící se** (7 až 28 dnů) nebo **zhojený** (29 dnů a více).⁽¹⁾

3.2.1 Rozdělení infarktu myokardu

Současná terminologie infarktu myokardu je založena na popisu průvodních změn EKG křivky, což má praktický dopad v diagnostickém a léčebném managementu nemocných s infarktem myokardu.

1) Akutní infarkt myokardu s elevacemi úseku ST (transmurální ischemie STEIM): klinický obraz IM v prvních hodinách od jeho začátku provázený elevacemi úseku ST na elektrokardiogramu (EKG).

Elevace úseku ST odrážejí obvykle akutní úplný trombotický uzávěr věnčité tepny. Infarkt myokardu s elevacemi úseku ST se bez léčby obvykle vyvine do Q-IM (výjimka: spontánní reperfúze). Při velmi včasné úspěšné reperfúzi (tj. do 2-4 hodin od začátku příznaků) se může postup nekrózy zastavit na pouhém non-Q-IM.

2) Akutní infarkt myokardu s depresemi úseku ST (subendokardiální ischemie, NSTEMI): klinický obraz stejný jako u předchozího typu, na EKG nejsou elevace, nýbrž deprese úseku ST. Hluboké deprese odrážejí obvykle kritickou nestabilní stenózu věnčité tepny. Proto znamenají stejné ohrožení pacienta, jako IM s elevacemi úseku ST. Infarkt myokardu s depresemi úseku ST se obvykle vyvine v non-Q-IM, bez revaskularizace je však vždy vysoké riziko recidivy.

3) Transmurální infarkt (klinicky většinou odpovídá tzv. **Q-infarktu**) bývá způsoben úplnou a více než 4 hodiny přetrvávající trombózou koronární tepny. Nekróza postihuje povodí příslušné věnčité tepny a celou tloušťku myokardu **levé komory** (od endokardu k epikardu). Infarkt pravé komory se vyskytuje při spodním infarktu levé komory. Patology jsou popisovány i infarkty síní (častěji pravé), ovšem jejich klinický průkaz není možný. Diagnózu Q-IM je obvykle možné stanovit až po uplynutí 24 hodin od začátku příznaků.

4) Netransmurální (subendokardiální, intramurální, non-Q) infarkt je způsoben neúplným či jen krátce trvajícím úplným uzávěrem věnčité tepny (např. při časně provedené reperfuzi) a nekróza postihuje převážně oblasti subendokardiální. Základní podmínkou pro stanovení této diagnózy je současné zvýšení aktivity MB frakce kreatinkinázy (CK-MB) i troponinu I nebo T. ^(1,5,6)

3.3 Epidemiologie a prognóza infarktu myokardu

Skutečný přirozený průběh a prognózu akutního infarktu myokardu je obtížné přesně definovat z mnoha důvodů: na prvním místě mezi nimi je svízelnost vědecké analýzy nemocných zemřelých v prehospitální fázi, u nichž často důkazy o tom, že šlo skutečně o akutní infarkt (a nikoli například o náhlou smrt u chronické ischemické choroby srdeční), nelze obvykle získat. V USA se odhaduje v současné době **celková mortalita infarktu v prvním měsíci** na cca 27%, přičemž přibližně polovina z těchto úmrtí vzniká v první hodině od začátku příznaků. **Prehospitální mortalita** se v průběhu posledních 30 let snížila jen mírně. Naproti tomu díky léčebným pokrokům dramaticky klesla **nemocniční mortalita** infarktu myokardu. Před érou koronárních jednotek činila cca 30%, na začátku 80. let (před rozšířením trombolytické léčby) kolem 20%, v éře trombolytické léčby se pohybovala celková nemocniční mortalita všech infarktů kolem 15% (mezi nemocnými, kterým byla trombolytická léčba podána je to kolem 10%). Současná éra rozmachu primární perkutánní koronární intervence (PCI, starším termínem PTCA - perkutánní transluminální koronární angioplastika) snižuje mortalitu takto ošetřených nemocných na 3-5% (vliv na celkovou nemocniční mortalitu je stejně jako u trombolýzy méně výrazný a je úměrný tomu, jaké procento infarktů v dané nemocnici je ošetřeno primární PCI). Při posuzování nemocniční mortality je klíčový podíl nemocných v kardiogenním šoku. Z nich totiž umírá kolem 50%, zatímco nemocniční mortalita infarktu bez kardiogenního šoku je pod 5%. Kardiogenní šok se vyskytuje u 6-8% nemocných s akutním infarktem myokardu. ⁽¹⁾

Údaje z české republiky

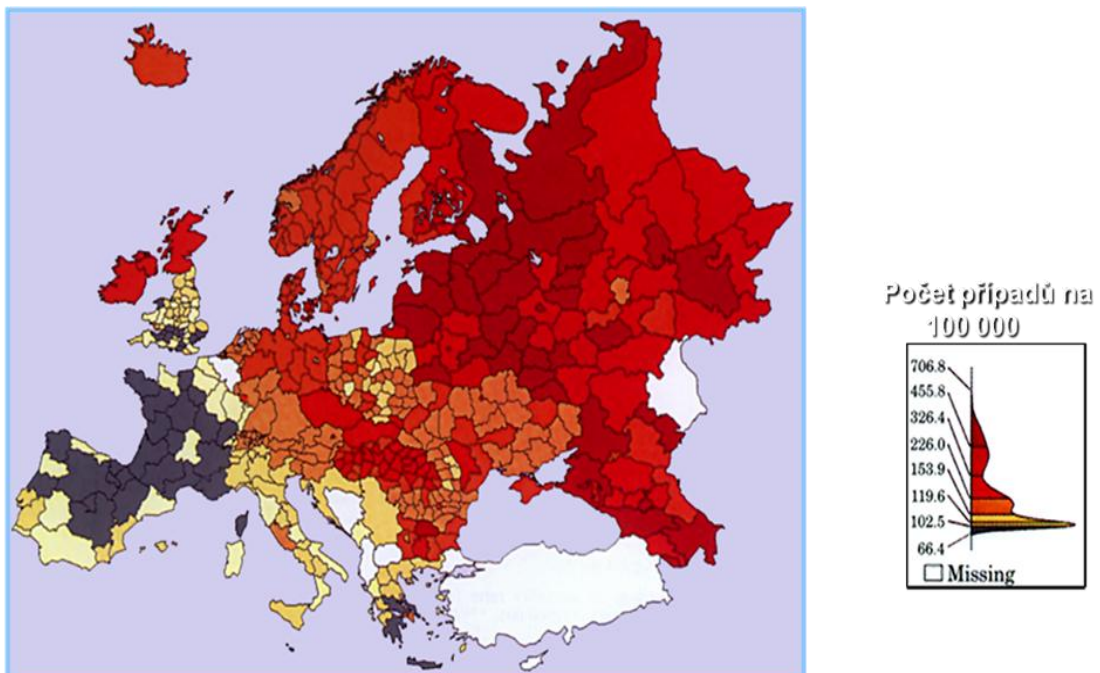
Nejnovější epidemiologická data o akutním koronárním syndromu (AKS) pro Českou republiku jsou uvedena v registru CZECH. V tomto registru je hodnocena efektivita národní sítě PCI a srovnání PCI center s menšími nemocnicemi. Data se sbírala po dobu jednoho měsíce. Z jednoho milionu obyvatel za rok se AKS vyskytuje ve 3248 případech. Z toho STEMI tvoří 24 %, NSTEMI 45 % a u ostatních nemocných se jednalo o jinou vstupní diagnózu. Nemocniční mortalita nemocných s AKS z tohoto registru byla 5,1 %. U nemocných se STEMI léčených časnou koronární intervencí (PCI) byla 5,5 %. U pacientů léčených bez PCI byla tato mortalita výrazně vyšší (25,5 %). Velmi nízká byla u nemocných s nestabilní anginou pectoris (0,9 %). I když v tomto registru trvalo sledování velmi krátkou dobu a proběhla značná selekce pacientů

v PCI centrech, jsou přesto tyto informace velmi zajímavé a ukazují aktuální stav léčby nemocných s AKS v České republice.

Údaje ze zahraničí

Podobná data máme i ze zahraničí. Roční incidence přijetí nemocných s NSTEMI AKS je 3 na 1000 obyvatel, což je srovnatelné s výsledky z CZECH registru. Podobná je také mortalita nemocných s AKS. U nemocných se STEMI to je 7 % a NSTEMI 5 %. Po šesti měsících je mortalita 12 % u STEMI a 13 % NSTEMI AKS. Dlouhodobá data ukazují, že po 4 letech je u nemocných s NSTEMI až 2krát vyšší mortalita oproti pacientům se STEMI. Je to vysvětleno především tím, že nemocní s NSTEMI jsou v průměru starší, jsou polymorbidní, mají častěji diabetes mellitus a renální selhání. ⁽¹²⁾

Obr. č. 1: Mortalita na ischemickou chorobu srdeční u mužů ve věku 0-64 let ⁽⁴⁷⁾



3.4 Patofyziologie a klinické konsekvence

3.4.1 Patologie infarktu

Příčinou infarktu myokardu je nejčastěji **uzávěr koronární tepny**. Angiografické studie provedené v prvních hodinách po vzniku IM prokazují ve více než 90% částečné

nebo úplné trombotické uzávěry infarktové tepny, nasedající zpravidla na nestabilní aterosklerotický plát. Vzácně je příčinou koronárního uzávěru krvácení do plátu nebo embolie do koronární tepny.

Klinicky prokazatelný infarkt vzniká vždy uzávěrem některé z hlavních **epikardiálních věnčitých tepen**: nejčastěji ramus interventricularis anterior (RIA), ramus circumflexus (RC), nebo pravé koronární tepny (ACD).

Vývoj patologických změn v čase. Po uzávěru věnčité tepny přežívají buňky myokardu přibližně 20 minut se schopností úplné reparace při obnovení dodávky kyslíku. Po 20 minutách začínají první buňky podléhat nekróze. Obvykle nekróza postupuje od endokardu k epikardu a od centra do periferie ischemické oblasti.

Postup nekrózy od endokardu k epikardu a od centra povodí příslušné věnčité tepny k periférii tohoto povodí trvá 4-12 hodin (obvykle kolem 6 hodin, výjimečně až 24 hodin). Rychlost postupu nekrózy je ovlivněna následujícími faktory: úplnost přerušení koronárního průtoku, přítomnost vedlejšího větvení, spotřeba kyslíku v myokardu (tj. výše systolického tlaku a srdeční frekvence), předtrénování myokardu na ischemii. Makroskopicky patrné patologicko-anatomické změny vznikají až po 6 hodinách trvání ischemie. Pokud nemocný umírá dříve, je průkaz infarktu pro patologa obtížnější (nutno použít speciálních histologických metod).⁽¹⁾

Obr. č. 2: Metabolické změny navozené ischemií⁽⁴⁷⁾



3.4.2 Patofyziologie koronární obstrukce

Obvyklý postup dějů při vzniku uzávěru koronární tepny je následující: ruptura, exulcerace či mikroskopická fisura aterosklerotického plátu – agregace destiček – neúplně uzavřený destičkový trombus – úplně uzavřený trombus. Různou měrou se na uzávěru podílí též doprovodný spasmus koronární tepny. Důležitá je zejména aktivace destiček (zvýšená agregace, zvýšená vazba fibrinu na glykoproteinový receptor GP IIb/IIIa na povrchu destiček, zvýšená produkce tromboxanu) a lokální dysfunkce endotelu (snížení tvorby prostacyklinu a relaxačního faktoru tvořeného endotelem, endothelium-derived relaxing factor – EDRF).⁽¹⁾

3.4.3 Omráčený, hibernovaný a předtrénovaný myokard

Omráčený myokard (tzv. "stunned myocardium") je akutní postischemický reverzibilní výpad funkce myokardu. Vzniká po protrahované atace ischemie, která ještě nevedla k nekróze. Návrat funkce trvá mnoho hodin, výjimečně několik dnů. Lze

jej pozorovat u nestabilní anginy pectoris, netransmurálního infarktu a v periinfarktové zóně i u transmurálního infarktu myokardu.

Hibernovaný myokard je chronické snížení či vymizení funkce myokardu způsobené dlouhodobým kritickým snížením (nikoli však vymizením) koronárního průtoku. Vyskytuje se někdy u chronických kritických zúžení věnčitých tepen. Po revaskularizaci (PTCA, bypass) se funkce postupně obnoví.

Ischemicky předtrénovaný myokard. Tzv. "ischemic preconditioning" je termín vyjadřující určitou míru adaptace buněk myokardu na opakované ataky ischemie. Myokard opakovaně krátkodobě ischemizovaný (např. při záchvatech anginy pectoris) propadá při akutním koronárním uzávěru o něco později nekróze nežli myokard, u něhož je akutní koronární uzávěr první ischemickou příhodou.⁽⁶⁾

3.5 Etiologie infarktu myokardu

3.5.1 Ateroskleróza

V současné době je 99 % akutních infarktů myokardu způsobených aterosklerózou.⁽²⁷⁾ Ateroskleróza je charakterizována jako primární zánětlivý proces, který je odpovědí na poškození intimy. Základem onemocnění je dysfunkce endotelu, která vzniká pod vlivem rizikových faktorů, působením nadměrného oxidačního stresu. K manifestaci aterosklerózy vede interakce genetických faktorů a vlivů zevního prostředí. Zatímco genetické vlivy určují hranice, ve kterých k rozvoji aterosklerózy dochází, činitele zevního prostředí ovlivňují konkrétní riziko každého jedince.

CEVNÍ STĚNA A FUNKCE ENDOTELU:

Cévní stěna se skládá ze tří vrstev: intimy, medie a adventicie. Vnitřní vrstva je pokryta endotelem. V medii se nacházejí elastická a kolagenní vlákna a gelovitá hmota glykoproteinového charakteru, umožňující tok elektrolytů a drobných molekul z krve do tkání. Vnější vrstva (adventicie) má úlohu ochrannou a zajišťuje výživu tepny.

Endotel je jednovrstevná výstelka krevních cév i mnoha tělních dutin. Jeho strategické rozmístění mezi tkáněmi a krví umožňuje zaznamenávat jakékoliv změny hemodynamických a humorálních parametrů a odpovídajícím způsobem na ně reagovat.

K základním funkcím cévního endotelu patří:

- Regulace cévního tonu
- Vliv na strukturu cévní stěny
- Regulace hemostázy
- Interakce s buňkami v krevním oběhu
- Regulace permeability ⁽⁵⁾

3.5.1.1 Patogeneze aterosklerózy

Patogeneze aterosklerotického procesu je multifaktoriální. Jednu z hlavních úloh v ní hrají poruchy lipidového metabolismu. Z dalších faktorů se uplatňují endoteliální dysfunkce, zánětlivé a imunologické procesy, kouření a ruptura nestabilního plátu. Experimenty na zvířecích modelech i epidemiologické studie v lidské populaci zaznamenaly stoupající incidenci aterosklerózy při zvyšování plazmatické koncentrace cholesterolu nad 3,9 mmol/l. Se zvýšeným rizikem koronární aterosklerózy je spojováno především zvýšené koncentrace oxidovaných částic cholesterolu s nízkou denzitou (LDL) a snížení koncentrace částic cholesterolu s vysokou denzitou (HDL).

Iniciálním krokem v procesu aterosklerózy je endoteliální dysfunkce, indukovaná dyslipidemií a potencovaná kuřáckým návykem. Znamená poškození endotelem zprostředkovaná vazodilatace, sníženou tvorbu oxidu dusnatého s menší inhibicí agregace destiček. Hypercholestrerolémie stimuluje endoteliální produkci volných kyslíkových radikálů, které se vážou na oxid dusný a inaktivují jej. Snížení vazodilatačních schopností může přímo podporovat vznik koronární ischemie. Dochází k abnormální koronární vazokonstrikční reakci jako odpovědí na chladové nebo psychické stresové podněty či na acetylcholin.

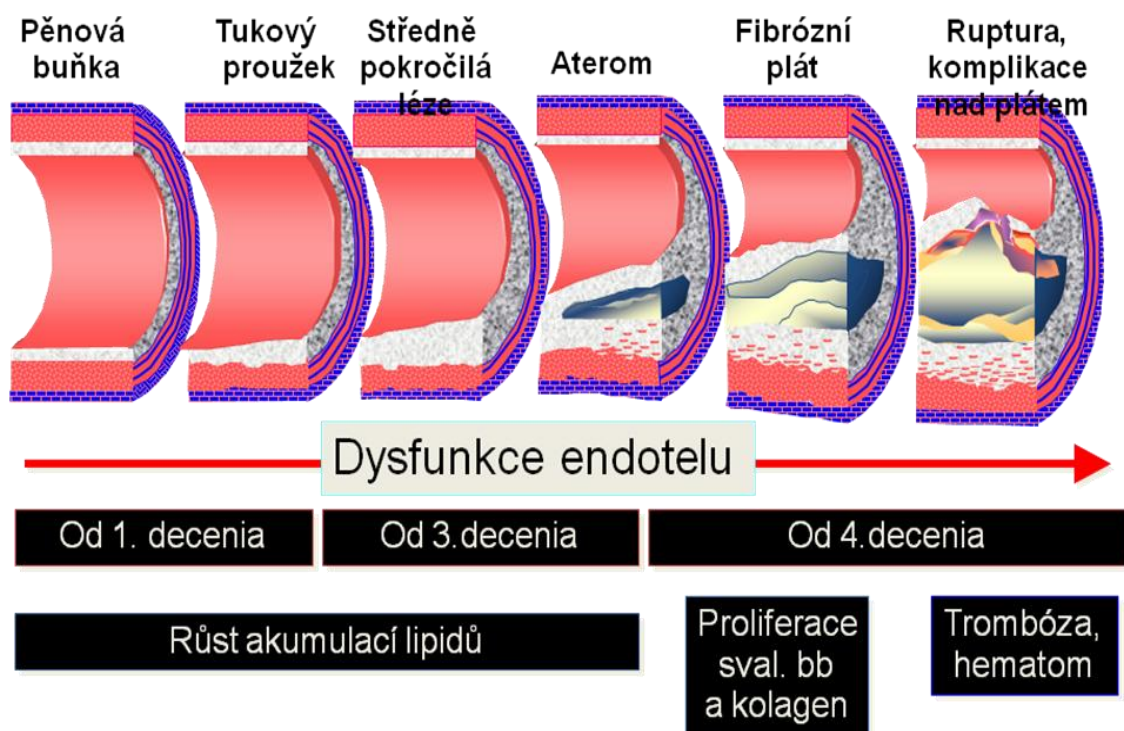
Součástí rozvoje aterosklerotického procesu je stabilně aktivace buněčných i humorálních složek zánětu. Makrofágy, modifikované oxidovanými částicemi LDL, uvolňují celou řadu zánětlivých substancí, cytosinů a růstových faktorů.

Nejčastěji bývají postižena místa s velkými mechanickými nároky, především ta, kde dochází k větvení. ⁽⁸⁾

3.5.1.2 Histologie aterosklerózy

Iniciální aterosklerotická léze se může vyvíjet již v dětství jako **tukové proužky**, které jsou lokalizované v intimně arterií. Studie prokazují jejich přítomnost v aortě ve 100 % u mužů i žen ve věku 15-34 let. Jde o ztluštění intimy se zmnožením buněk hladkého svalstva a extracelulární matrix. Tyto změny jsou doprovázeny nakupením velkých buněk obsahujících tuk – tzv. **pěnových buněk**. V intimně koronárních arteriích je detekován proteoglykan dermatansulfát, který má schopnost vychytávat a vázat apolipoprotein E a VLDL-, LDL- a HDL-lipoproteiny. V tukových proužcích jsou dále přítomny makrofágy a T-lymfocyty. Makrofágy obsahují značná množství angiotenzinu II., který podporuje proliferaci hladkých svalových buněk a produkci extracelulární matrix. Stále větší migrací hladkých svalových buněk do intimy, s jejich následnou proliferací a akumulací tuku i pojivové tkáně, dochází k expanzi tukových proužků a vznikají **fibrózní pláty**. Buňky hladkého svalstva ve spodních vrstvách plátu podléhají apoptóze, která vede k další atrakci makrofágů. Makrofágy likvidují buněčné zbytky, které mohou následně kalcifikovat. Posledním stadiem aterosklerotického procesu je vznik pokročilé léze, stenózující lumen cévy. **Léze** obsahuje nekrotické jádro bohaté na lipidy, které často kalcifikuje a je kryto různě silnou fibrózní vrstvou.^(1,8)

Obr. č. 3: Postupný vývoj aterosklerózy⁽⁴⁸⁾



3.5.1.3 Rizikové faktory aterosklerózy

Neovlivitelnými rizikovými faktory aterosklerózy jsou věk, mužské pohlaví a genetická zátěž, projevující se časným výskytem aterosklerotických komplikací v přímém příbuzenstvu. Je prokázáno, že koncentrace celkového cholesterolu vyšší než 5,0 mmol/l, resp. LDL-cholesterolu vyšší než 3,0 mmol/l, jsou spojeny se zvýšením kardiovaskulárního rizika. Údaje z Framinghamské studie ukazují, že riziko srdečního infarktu stoupá o 25% při každém snížení HDL-cholesterolu o 0,13 mmol/l pod střední průměrné hodnoty pro muže a ženy.⁽¹⁾

Mezi **ovlivnitelné** rizikové faktory patří arteriální hypertenze, obezita (hlavně centrální typ obezity), plazmatické koncentrace homocysteinu, inzulinová rezistence, hyperinzulinémie, porušená glukózová intolerance nebo diabetes mellitus. Důležitým ovlivnitelným rizikovým faktorem koronární aterosklerózy je kouření cigaret.⁽¹⁾ Podle observačních údajů bylo zjištěno, že kuřáci mají dvakrát vyšší riziko koronární příhody. Pacienti, kteří po prodělaném infarktu přestanou kouřit, mají oproti těm, kteří kouří dál, riziko vzniku reinfarktu a smrti o 50 % nižší.⁽³²⁾ Jako další faktor můžeme uvést metabolický syndrom. Mezi rizikové faktory metabolického syndromu patří: zvýšení krevního tlaku nad 130/85 mmHg, typická dyslipidémie (zvýšení triglyceridů nad 1,7 mmol/l) a snížení HDL-cholesterolu (u mužů pod 1 mmol/l a u žen pod 1,3 mmol/l), abdominální typ obezity, kdy je objem pasu u mužů větší jak 102 cm a u žen nad 88 cm a zvýšení glykémie nad 5,6 mmol/l. Pokud se u nemocného vyskytují 3 a více z těchto znaků, můžeme ho diagnostikovat, že má metabolický syndrom. Průměrný výskyt metabolického syndromu v Evropě je přibližně 25 %. S přibývajícím věkem a hmotností se tato hodnota zvyšuje.⁽¹³⁾

3.5.2 Nestabilní plát

Společným ukazatelem akutních koronárních syndromů, včetně IM, je trombóza nasedající na rupturu aterosklerotického plátu. Klinické studie prokazují, že často jde o rupturu plátů, které zužují koronární cévy o méně než 50%.

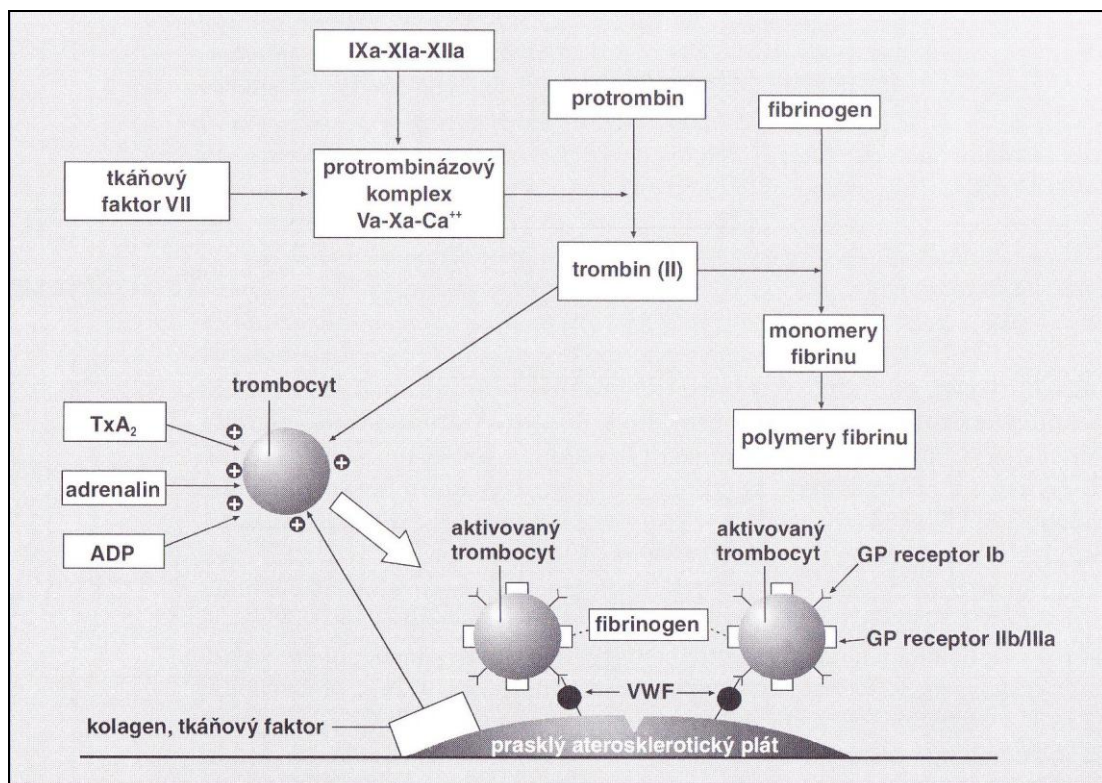
Bezprostřední příčina ruptury nestabilního plátu není dosud zcela objasněna. Jedním z faktorů přispívajících ke ztenčování fibrózního krytu plátu je působení metaloproteináz. Ty jsou uvolňovány z makrofágů a degradují kolagen a další části

matrix. Syntézu aktivních metaloproteináz stimuluje řada cytokinů a oxidované částice LDL-cholesterolu. Úlohu metaloproteináz v destabilizaci aterosklerotických plátů podporují nálezy jejich 2-3krát vyšší aktivity u nemocných přijatých s diagnózou akutního koronárního syndromu, která se vrací k normě po 7 dnech hospitalizace a medikamentózní léčby.

V destabilizaci plátu se uplatňuje výrazně i probíhající zánětlivá reakce. Matrix je infiltrována monoklonální populací aktivovaných T-lymfocytů, které produkují interferon γ , poškozující syntézu kolagenu. V plazmě jedinců s nestabilními pláty jsou dále zvýšeny proteiny akutní fáze a C-reaktivní protein. Destabilizaci plátu napomáhá také oxidativní stres, zvláště peroxidace lipoproteinů s nízkou denzitou.⁽¹⁾

3.5.3 Trombóza

Obr. č. 4: Srážecí kaskáda (VWF – von Willbrandův faktor, TxA_2 – tromboxan A_2 , ADP – adenosindifosfát)⁽¹⁾



Trombózu můžeme charakterizovat jako intravitální srážení krve uvnitř cévního systému a srdečních dutin. Může být lokalizovaná jak v tepenném či žilní části cévního řečiště, tak v srdečních dutinách.⁽²⁶⁾

Vrstva endotelových buněk zabraňuje přilnutí krevních destiček produkcí oxidu dusného a prostacyklinu. Rupturou vulnerabilního plátu ve věnčité tepně se spustí hemokoagulační kaskáda. Poté dojde k náhlému zmenšení průsvitu a průtoku, což vede ke klinické manifestaci akutního koronárního syndromu. Adheze destiček je zprostředkována vazbou jejich glykoproteinových receptorů GP Ia/IIa, Ib/IX, a IIb/IIIa na receptory cévní stěny. Jde o subendoteliální kolagen, P-selektin, von Willebrandův faktor a fibrinogen. Současně s vazbou na tyto proteiny aktivuje destičky také řada podnětů. Jedná se především o trombin, adenosindifosfát (ADP), tromboxan A₂ (TxA₂) a cirkulující katecholaminy. Během procesu aktivace se v destičkách mobilizují intracelulární zásoby kalcia a zvyšuje se aktivita kináz. Dochází k uvolňování kyseliny arachidonové z membránových fosfolipidů a její následné přeměně na tromboxan A₂. Následuje exprese glykoproteinového receptoru IIb/IIIa, jeho vazba na adhezivní proteiny a agregace destiček. Během agregace produkují destičky ADP, serotonin, destičkový růstový faktor, fibroblastový růstový faktor, destičkový faktor 4 a β-tromboglobulin. Díky těmto působkům dochází k akumulaci destiček, jejich aktivaci, vazokonstrikci, mitogenezi a vzniku trombu. Na povrchu destiček jsou koagulační faktory V a XIII.

Důležitou roli v procesu formování trombu hraje tkáňový tromboplastin (tissue faktor). Jde o transmembránový glykoprotein, který je na povrchu cirkulujících monocytů, makrofágů, endotelových buněk a buněk hladkého svalu. Významným zdrojem tkáňového tromboplastinu jsou mikročástice z monocytů a lymfocytů, které vznikají jejich apoptózou uvnitř aterosklerotického plátu. U nemocných s IM je aktivita tkáňového tromboplastinu výrazně vyšší než u nemocných se stabilní anginou pectoris. Hlavním stimulem vzniku trombinu a následně fibrinu jsou aktivované a agregující destičky spolu s tkáňovým tromboplastinem. Destičky vytvářejí jádro rostoucí trombotické masy. Vzniku trombózy také napomáhá vazospasmus, který je podporován serotoninem a histaminem. Tyto působky jsou produkovány aktivovanými destičkami, leukocyty a žírnými buňkami přítomnými v místě ruptury plátu. Přetrvávající trombotický uzávěr koronární cévy vede následně ke vzniku infarktu myokardu.

Epizody ruptury plátu a následně trombózy nemusí vždy vyústit v klinickou manifestaci akutního koronárního syndromu. Procesy hojení, které navazují na rupturu,

vedou k proliferaci hladkých svalových buněk a syntéze kolagenu, které upravují celistvost cévní intimy. Dochází k reendotelizaci a částečné rekanalizaci. Konečným výsledkem tohoto procesu může být proto také „pouze“ nárůst plátu a progresse stenózy bez klinických známek nestability.

V celém procesu vzniku koronární trombózy hraje důležitou roli průtok. Při jakémkoliv zpomalení průtoku krve věnčitou tepnou se riziko vzniku trombózy prudce zvyšuje, a naopak normalizace průtoku snižuje riziko trombózy na minimum. Riziko koronární trombózy se tedy zvyšuje u následujících stavů:

- přítomnost kritické stenózy (zpomalený průtok za stenózou),
- koronární spasmus (zpomalený průtok za místem spasmu),
- těžší hypotenze (pomalý průtok celým koronárním řečištěm s rizikem vzniku trombózy v „locus minoris resistentiae“).

Naopak riziko vzniku trombózy po úspěšné PCI, která normalizovala průtok, je velmi malé a je dáno téměř výhradně přítomností stentu. Proto řada kardiologů razí pravidlo: „dobrý průtok je nejlepším antitrombotikem“.^(1,5)

3.5.4 Nekróza

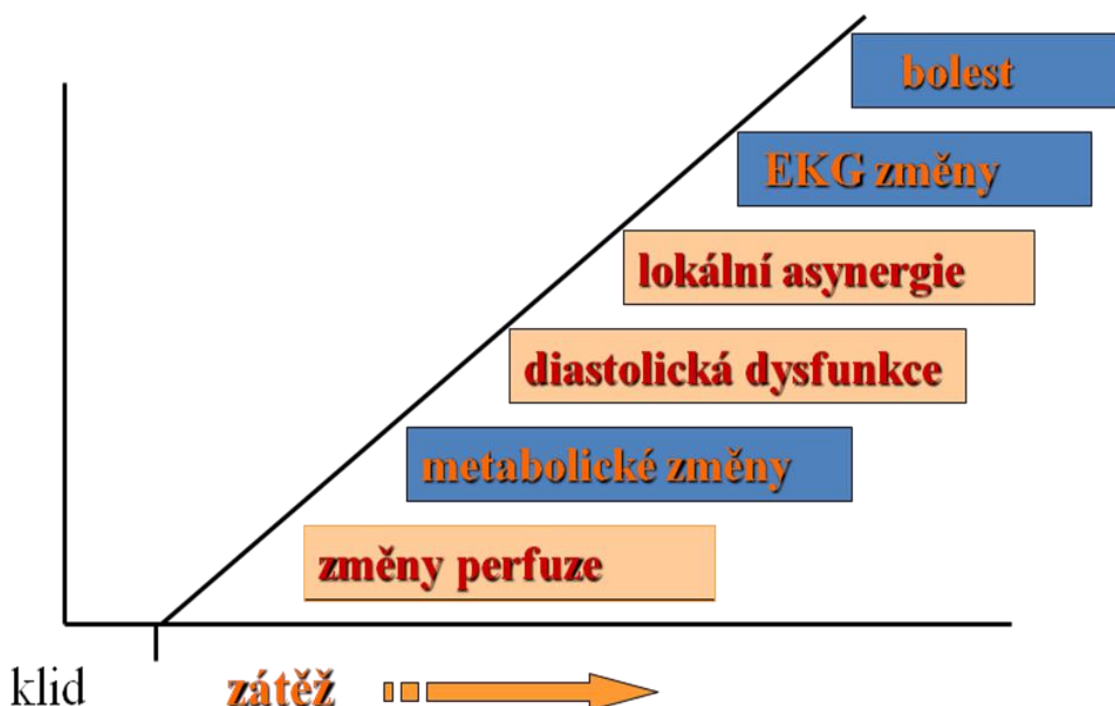
Uzávěr koronární tepny trvající méně než 20 minut obvykle nevede k žádným histologickým změnám vláken srdečního svalu, k uvolnění biochemických markerů nekrózy ani perzistujícím ischemickým změnám na EKG křivce. Po 20 minutách dochází k úbytku zásobního glykogenu a později k edému svalových buněk, porušení sarkoplazmatického retikula a mitochondrií. Tyto časné změny jsou ještě reverzibilní. Po 60 minutách okluze dochází k otoku a disrupci mitochondrií.

Myofilamenta se ztenčují a rozpadávají. Je patrný otok buněčné membrány, ve které se objevují defekty. Za 24 hodin podléhají malé cévy nekróze. Celá oblast nekrózy je infiltrována makrofágy, polymorfonukleárními leukocyty, lymfocyty a fibroblasty. Za 6-8 dní je nekrotická svalová tkáň rozpuštěna a probíhá její odklizení makrofágy. Na periferii se objeví granulace a začíná proces hojení. Dochází k vrůstání cév a fibroblastů. Do 6 týdnů je oblast nekrózy kolagenizována a změněna v pevnou jizvu z pojivové tkáně s příměsí intaktních svalových vláken.

Makroskopické změny jsou prokazatelné histochemickými metodami až po 3 hodinách od vzniku nekrózy. Za 48 hodin je infarktové ložisko bledé a na periferii

ohraničené žlutě narůstající infiltrací neutrofilů.⁽¹⁾ V okolí vyvinuté nekrózy je výrazné překrvení, které se jeví jako úzký proužek tmavočervené barvy.⁽³⁾ Po 8-10 dnech se tloušťka srdeční stěny zmenšuje, neboť nekrotické hmoty jsou odstraňovány mononukleárními leukocyty. Během dvou měsíců od vzniku infarktu se barva jizvy mění ve sklovitě šedou až bílou, a tyto změny začínají na periferii a pokračují centrálně.⁽¹⁾

Obr. č. 5: Ischemická kaskáda ⁽¹⁷⁾



3.6 Klinický obraz infarktu myokardu

Nejčastějším příznakem IM je retrosternální bolest, která zpravidla trvá déle než 20 minut (obvykle ne déle než 12 hodin). Může mít charakter tlaku, svírání nebo pálení. Lokalizace může být i atypická (v zádech, mezi lopatkami, v krku, v levé horní končetině apod.). Bolest v typickém případě vyzařuje z přední strany hrudníku do některé z výše uvedených lokalizací. Přibližně u poloviny nemocných jsou přítomny také doprovodné příznaky (dušnost, nauzea až zvracení, pocení, palpitace, strach, slabost až mdloby). Asi u 20-30% infarktů jsou příznaky mírné, atypické, vzácně

příznaky chybí (tzv. „němý infarkt“). Až 40 procentům infarktů předchází nestabilní angina pectoris. Samotný infarkt myokardu nevede k diagnostickým změnám fyzikálního nálezu, pokud není provázen komplikacemi.⁽⁵⁾

3.7 Komplikace infarktu myokardu

3.7.1 Časně komplikace

1) Arytmie

Supraventrikulární arytmie

Relativně často se v průběhu akutního IM vyskytují supraventrikulární arytmie. Jejich přítomnost většinou oznamuje rozvoj srdeční nedostatečnosti nebo naopak negativní ovlivnění hemodynamiky arytmiemi může způsobit srdeční nedostatečnost. Arytmie mohou také zhoršovat stávající ischemii srdečního svalu.

Sinusová bradykardie je definována jako rychlost pulsu menší než 60 tepů/min a vyskytuje se u 16-25 % nemocných s akutním IM. Nejčastěji ji zachycujeme u nemocných s IM spodní stěny a trvá pouze krátkodobě.

Sinusová tachykardie se objevuje u 30 % nemocných s akutním IM. Projevuje se zrychlením frekvence nad 90 tepů za minutu. Většinou je odpovědí na zvýšenou stimulaci sympatického nervového systému při stresu nebo fyziologickou odpovědí na akutně vzniklou srdeční nedostatečnost.

Síňové tachyarytmie jsou zachycovány u 10-20 % nemocných, především v průběhu prvních 72 hodin.

Nejčastější je **fibrilace síní**. Projevuje se chaotickou elektrickou aktivitou srdečních předsíní bez efektivní kontrakce. Zvýšená prevalence síňové fibrilace u nemocných s akutním IM je způsobena nejčastěji akutní ischemií a dysfunkcí síní, zvýšeným napětím síní při dysfunkci komory, sympatickou hyperstimulací, iatrogenními vlivy nebo následně vzniklou perikarditidou.^(1,3)

Komorové arytmie

Komorové arytmie objevující se v souvislosti s akutní IM jsou často prognosticky závažné. Až 60 % všech úmrtí spojených s akutním IM, jež nastanou během první hodiny od začátků příznaků, je přisuzováno maligním komorovým arytmiím, především fibrilaci komor. Komorové arytmie se objevují především při vzniku velkých infarktových ložisek s následnou dilatací a remodelací komory.

Časné komorové arytmie způsobuje v prvních 30 minutách po okluzi infarktové tepny tzv. fenomén reentry.

Komorové arytmie subakutní fáze, které se objevují mezi 3. a 72. hodinou po uzavření infarktové tepny jsou pravděpodobně vyvolány zvýšenou citlivostí ke katecholaminům.

Komorové arytmie chronické fáze

Reperfúzní arytmie jsou projevem náhlého obnovení průtoku krve infarktovým ložiskem.

Bradarytmie a poruchy převodu

Bradarytmie a poruchy převodu jsou běžnými komplikacemi infarktu myokardu. Jsou způsobeny poruchami autonomní inervace, stimulací vagu nebo ischemií a nekrózou převodního systému. Mohou být pouze přechodné, nebo naopak postupující, nevratné a prognosticky závažné. Retrospektivní analýzy studií z předtrombolytické éry uvádějí výskyt ramíkových bloků u akutního IM mezi 30-40 %. V 90. letech, s příchodem reperfúzní léčby, poklesl výskyt těchto poruch na 6,7 % pro blok levého Tawarova raménka a na 6,2 % pro blok pravého Tawarova raménka. Nemocní s blokem raménka jsou obecně starší, mají častěji hypertenzi, diabetu mellitus, srdeční selhání a opakovaný IM.

Poruchy atrio-ventrikulárního (A-V) převodu jsou časté u spodního infarktu myokardu. Atrioventrikulární uzel a Hisův svazek jsou primárně zásobovány okysličenou krví z pravé koronární arterie. Častou arytmií je sinusová bradykardie, která se během prvních dvou hodin vyskytuje u 40 % nemocných.

Všechny bradarytmie a převodní poruchy provázející spodní IM zpravidla vymizí během 5-20 minut po úspěšné reperfuzi. Proto při primární PCI nebo po úspěšné trombolýze není obvykle nutné zavádět dočasnou kardiostimulaci.

Poruchy atrioventrikulárního převodu při předním IM jsou lokalizovány pod A-V uzlem. Tyto poruchy bývají zpravidla symptomatické a jejich mortalita bez léčby dosahuje až 80 %. Nejčastěji se vyskytuje u rozsáhlé nekrózy přední stěny a septa.⁽⁵⁾

2) Srdeční selhání a kardiogenní šok

Srdeční selhání

Srdeční selhání je charakterizováno jako stav, kdy srdce není schopné při dostatečném venózním návratu udržet minutový objem tak, aby odpovídal metabolickým nárokům tkání. Může selhávat levá komora, pravá komora nebo obě komory.⁽²³⁾ Selhání levé komory v akutní fázi infarktu znamená vždy velmi špatnou krátkodobou i dlouhodobou prognózu. Svědčí pro něj dušnost, cval a chrůpky na plicních bázích. Základními vyšetřeními jsou echokardiografie a rentgenový snímek plic. Vždy je a místě zvážení urgentní koronarografie. U těžších forem selhání je doporučováno zavedení plovoucího katétru do plicnice. Klinicky se stupeň srdečního selhání klasifikuje podle Killipa:

- Killip I nejsou chrůpky ani cval
- Killip II chrůpky na < 50 % plicních polí nebo cval
- Killip III chrůpky na > 50 % plic (plicní edém)
- Killip IV kardiogenní šok

Lehčí až středně závažné srdeční selhání (Killip II)

Klinicky se tento typ srdečního selhání projevuje mírnou klidovou dušností (nebo dušností při pohybu na lůžku či při řeči), přítomností chrůpků na plicních bázích a často i cvalech. Téměř vždy (kromě převodních poruch) bývá přítomna kompenzatorní tachykardie. Základem léčby je furesomid a intravenózní nitráty. V prvních 12 hodinách infarktu je nejúčinnější léčbou srdečního selhání rekanalizace věnčité tepny (trombolýza nebo PCI), po níž nastane zlepšení funkce levé komory v průběhu několika hodin nebo dnů. Později (po 12. hodině od začátku infarktu) již rekanalizace věnčité tepny zpravidla srdeční selhání výrazněji neovlivní. Projevy srdečního selhání (Killip II) již v prvních hodinách rozvoje IM často předcházejí rozvoje kardiogenního šoku. Je proto vždy nutné zvážit okamžitou koronarografií s případnou PCI.

Plicní edém (Killip III)

Základem léčby jsou kyslík a furosemid. Pokud pacient nemá hypotenzi je namísto nitroglycerin.⁽⁵⁾

Kardiogenní šok

Patofyziologie: kardiogenní šok je kritické snížení prokrvení periferních tkání a orgánů, vzniklé v důsledku závažné poruchy srdeční funkce (nejčastěji funkce levé komory). Nejčastější příčinou kardiogenního šoku je akutní infarkt levé komory. Incidence kardiogenního šoku u nemocných s IM je 6-7 %. Rizikovými faktory pro rozvoj šoku jsou věk nad 70 let, rozsah ložiska větší než 40 % levé komory, přední lokalizace IM, opakovaný IM, diabetes mellitus, hypertenze, vyšší než I. stupeň Killipovy klasifikace při přijetí. V polovině případů dochází k rozvoji šoku v prvních 24 hodinách po přijetí. Pozdější rozvoj kardiogenního šoku je častější u nemocných s non-Q-IM a je způsoben zpravidla akutními mechanickými komplikacemi IM nebo reinfarktem. Hospitalizační mortalita medikamentózně léčených nemocných s rozvinutým kardiogenním šokem se pohybuje mezi 66 a 90 %.

Pro vznik šoku je nutné splnění dvou podmínek: rozsah infarktu musí být větší než 30 % levé komory (čili zpravidla se jedná o uzávěr jedné z hlavních věnčitých tepen) a současně musí být přítomna porucha kinetiky i v ostatních oblastech levé komory (její příčinou je závažné poškození dalších koronárních tepen).

Klinický obraz kardiogenního šoku: Dochází k poklesu systolického krevního tlaku pod 90 mm Hg kombinovaného s tachykardií a se známkami srdeční nedostatečnosti. U nemocného se objevuje periferní vazokonstrikce, pokles diurézy, studený pot, bledost, cyanóza a zmatenost. Při hypotenzi musíme vyloučit jiné možné příčiny poklesu tlaku (např. vedlejší účinky léků – fentanylu, nitroglycerinu).⁽¹⁾

3) Infarkt pravé komory

Infarkt myokardu pravé komory se vyskytuje přibližně u jedné třetiny infarktů spodní stěny levé komory. Bývá způsoben uzávěrem proximální části pravé koronární arterie. Krátce po jeho vzniku dochází k poklesu poddajnosti pravé komory, zhoršení jejího plnění a následně ke snížení tepového výdeje. Sekundárně tyto změny vedou k poklesu plnění levé komory a snížení minutového objemu.

Nemocní s infarktem pravé komory mají oproti nemocným s izolovaným infarktem spodní stěny osmkrát vyšší hospitalizační mortalitu. Dlouhodobá prognóza těch, kteří přežijí akutní fázi infarktu, je však dobrá a závisí především na velikosti ložiska.⁽⁵⁾

4) Perikarditida u infarktu myokardu

Časná infarktová perikarditida má incidenci okolo 5 %. Projevuje se nejčastěji v prvních třech dnech IM perikardiálním třecím šelestem, teplotou, leukocytózou a recidivující bolestí za hrudní kostí. Tyto symptomy mají většinou pouze krátkodobé trvání. Od poinfarktové anginy pectoris nebo recidivy IM ji lze odlišit zhoršením hlubokého nádechu.

Přibližně u 40 % nemocných s akutním IM se vyskytuje klinicky němý **perikardiální výpotek** bez známek tamponády. Nejčastěji jde o minimální nebo malý výpotek. Jeho přítomnost je spojena s vyšší morbiditou a mortalitou nemocných.

Dresslerův syndrom je dnes velmi vzácné zánětlivé onemocnění perikardu. Objevuje se několik týdnů po akutním IM nebo po operaci srdce. Dochází k autoimunitní reakci organismu, která je způsobená nekrózou myokardu. Nemocný pociťuje bolest na hrudi, objevuje se horečka, leukocytóza a někdy pleurální výpotek. S příchodem reperfuze léčby klesl jeho výskyt po IM téměř na nulu. Symptomy ustupují po aplikaci nesteroidních protizánětlivých léků a kortikosteroidů.^(1,27)

3.7.2 Pozdní komplikace

1) Ruptura volné srdeční stěny

Ruptura volné srdeční stěny má mezi všemi infarkty incidenci menší než 1 %. Častěji se vyskytuje v prvních 24 hodinách a u nemocných léčených trombolitiky. Mezi rizikové faktory pro vznik ruptury patří elevace úseku ST na EKG, výrazně zvýšená koncentrace CK-MB a nepřítomnost anginy pectoris nebo infarktu v anamnéze. Ohroženi jsou především nemocní s nevyvinutým kolaterálním oběhem, dále nemocní s velkým infarktovým ložiskem, věk nad 70 let, ženské pohlaví a lokalizace IM na přední stěně. V polovině případů vzniká v průběhu prvních pěti dnů a v 90 % v průběhu prvních dvou týdnů po vzniku IM.

Klinický obraz může být různorodý. Nejčastěji se však ruptura projevuje náhlou smrtí s obrazem hemoperikardu. Léčba spočívá v rychlém zahájení kardiopulmonální resuscitace. Nemocného převezeme co nejrychleji na kardiochirurgické oddělení. Po operaci dlouhodobě přežívá 40-50 % nemocných.⁽¹⁾

2) Ruptura mezikomorového septa

Tato komplikace se vyskytuje u 2 % všech akutních IM. Výskyt u nemocných léčených reperfúzí je významně nižší. Mortalita nemocných je vysoká. Obvykle se objevuje 3-5 dnů po vzniku akutního IM, především u nemocných velkým infarktovým ložiskem.

Klinicky se projevuje hemodynamickou nestabilitou, při které dochází k hypotenzi, oboustranné nedostatečnosti a vzniku šelestů.

Terapie ruptury mezikomorového septa je chirurgická. Jednoroční přežití u nemocných, kteří podstupují chirurgický výkon, je 16-53 %. Hlavním faktorem, který zlepšuje dlouhodobé přežití, je včasné provedení operace a současné provedení koronárního bypassu při zjištění závažného postižení cév.⁽⁵⁾

3) Akutní mitrální regurgitace

Klinicky se nejčastěji projevuje jako akutní hypotenze, plicní edém a vzniká nový šelest. Diagnózu můžeme potvrdit echokardiografickým vyšetřením. Asi u 35 % nemocných je nutno k jasnému průkazu použít vyšetření jícnovou sondou.

Léčbu musíme rychle zahájit rychlým snížením dotížení pomocí intravenózní aplikace nitrátů, nitroprusidu sodného a diuretik. Následuje operace a plastika mitrální chlopně. Perioperační mortalita je 30-50 %. Faktorem zlepšujícím dlouhodobé přežití je současné provedení koronárního bypassu.

4) Aneurysma a pseudoaneurysma levé komory srdeční

Aneurysma je definováno jako dobře ohraničené stálé vyklenutí stěny levé komory. Je tvořeno tenkou hyalinizovanou fibrotickou jizevnatou tkání s vymizelou nebo nekrotickou svalovinou. V 50 % je aneurysma vyplněno organizovaným trombem. Tento trombus může později zkalciфикovat. Zpravidla jde o konečný výsledek hojení transmuralního IM. Až čtyřikrát častěji se vyskytují aneurysmata hrotu a přední stěny.

Hlavními komplikacemi vzniklého aneurysmatu jsou srdeční selhání, maligní komorové arytmie a systémová embolizace. V dutině aneurysmatu dochází ke stáze krve. Zvyšuje se riziko trombózy a následné embolizace. Více než polovina embolů směřuje do mozkové cirkulace.

Pseudoaneurysma levé komory vzniká následkem ruptury volné stěny, která je kryta perikardem a později jizevnatou tkání. Velmi důležité je přesné stanovení diagnózy, protože často dochází k ruptuře. Neléčené pseudoaneurysma má pravděpodobnost ruptury 30-45 % a mortalitu téměř 50 %.^(5,6)

5) Remodelace levé komory po infarktu myokardu

Remodelací se rozumí změna velikosti levé komory, jejího tvaru a tloušťky jejích stěn, které následují po IM. Jakmile dojde k uzavěru koronární tepny, nastane rychlé zvětšování infarktového ložiska. Tato expanze se prokazuje až u 60 % nemocných zemřelých na infarkt myokardu. Dochází k posunutí svalových svazků s následným snížením jejich množství v infarktovém ložisku, roztržení normálních svalových buněk a ztrátě tkáně v nekrotické zóně.

Časná dilatace levé komory zpočátku udržuje tepový objem. Později však dochází v průběhu měsíců až let k nadměrné dilataci životaschopného myokardu. Postupně dochází k hypertrofii a později, vlivem stoupajícího zatížení myokardu, k jeho selhávání.⁽⁵⁾

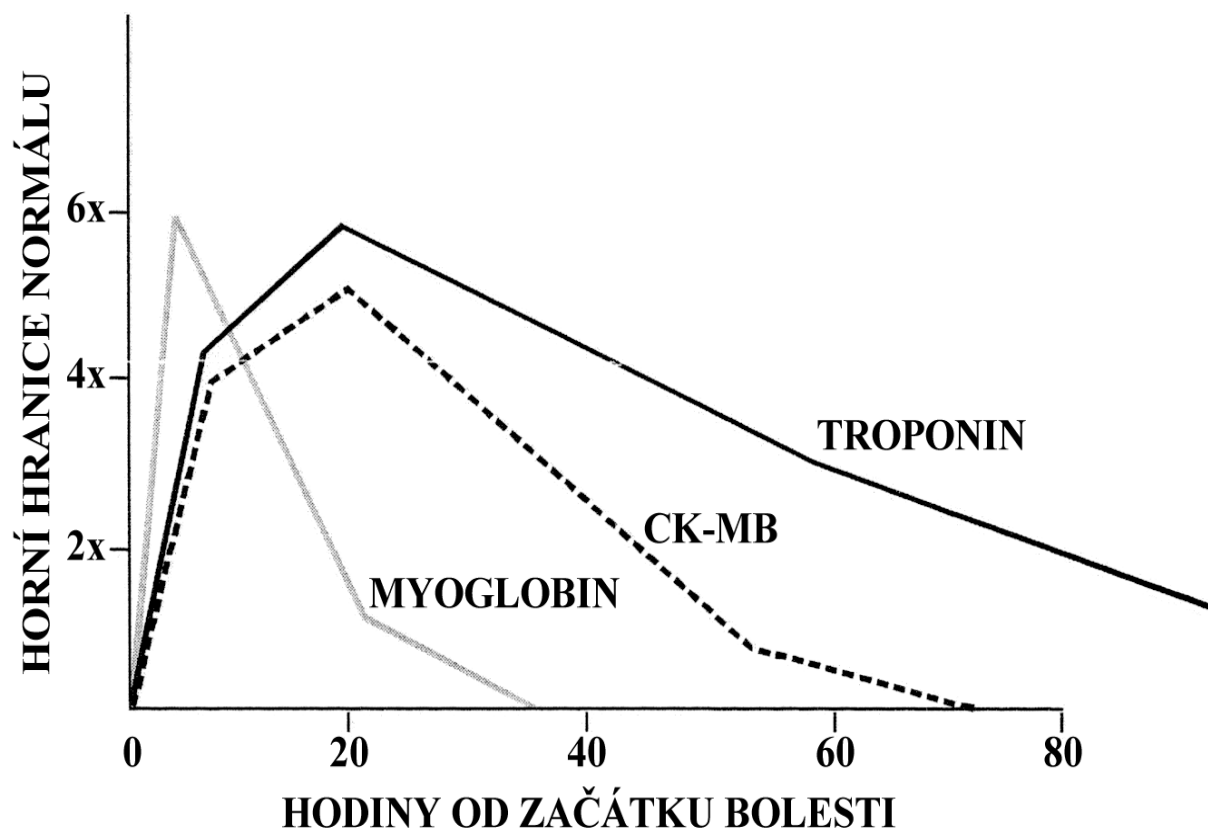
3.8 Diagnostika infarktu myokardu

3.8.1 Biomarkery průkazu nekrózy srdečního svalu

Základním diagnostickým kritériem akutního IM je dle společné definice Evropské kardiologické společnosti a American College of Cardiology z roku 2000 pozitivita biochemických ukazatelů nekrózy srdečního svalu. Je známo, že řada nemocných s akutním infarktem myokardu má pouze nespecifické změny na EKG, nebo dokonce nemá žádné změny. Ani bolest na hrudi nemusí být vždy přítomna. Příznak bolesti na hrudi může například chybět až u 50 % nemocných starších 70 let nebo u nemocných s diabetem. Z těchto důvodů je v současné době kladen důraz na potvrzení diagnózy akutního IM průkazem positivity biochemických markerů nekrózy srdečního svalu.⁽¹⁾ Současné moderní laboratorní metody jsou schopné rozeznat množství nekrotických

kardiomyocytů menší než 1 g. Mezi ukazatele nekrózy patří kreatinkináza, MB-frakce kreatinkinázy, isoformy CK-MB, myoglobin, laktátdehydrogenáza a troponiny.⁽¹⁷⁾

Obr. č. 6: Biochemické markery nekrózy myokardu



1) Kreatinkináza

Enzym kreatinkináza (CK) je přítomen v řadě orgánů a tkání. Kromě srdečního svalu jej lze prokázat především v kosterních svalech, mozku, trávicím ústrojí, plicích, ledvinách, játrech, slezině a v malém množství v červených krvinkách. Z toho vyplývá nízká specificita samotného stanovení CK pro diagnózu akutního IM. Vzhledem k vysoké variabilitě normálních hodnot je pro diagnózu akutního IM vyžadováno minimálně dvojnásobné zvýšení plazmatické aktivity CK. Problém je také u starších pacientů s menší celkovou svalovou hmotností, kteří mají výrazně nižší bazální hodnoty CK. Vrchol aktivity CK se objevuje typicky za 18 až 24 hodin, a do 36-40 hodin se aktivita vrací k normě. Falešně pozitivní zvýšení CK nalézáme při poraněních kosterních svalů, centrálního nervového systému nebo při gastrointestinálních a

renálních onemocnění. V těchto případech je vzestup plazmatické aktivity CK výrazně pomalejší.

2) MB-frakce kreatinkinázy

Izoenzymy CK jsou dimery tvořené řetězci M a B. Jsou lokalizovány v cytosolu svalových buněk. Frakce CK-MB je vysoce specifická pro poškození srdečního svalu, zvláště pokud nebyl poškozen kosterní sval. Problémy v diagnostice akutního IM mohou nastat při současném zhmoždění kosterního svalu, například po kardiopulmonální resuscitaci. V procentech je zastoupení CK-MB v srdečním svalu výrazně vyšší než v kosterním svalu, proto je některými autory jako diagnostické kritérium akutního IM doporučován podíl CK-MB na celkové hodnotě CK větší než 5 %. Podle některých se jako lepší ukazatel jeví absolutní hodnota CK-MB (CK-MB mass). V dnešní době jsou ke stanovení CK-MB používány vysoce citlivé a specifické enzymatické imunologické metody, které používají monoklonální protilátky. Plazmatická aktivita CK-MB má stejný časový průběh jako u CK.

3) Izoformy CK-MB

Izoenzym CK se skládá z řetězce M a řetězce B. Na konci těchto řetězců je přítomna aminokyselina lysin. Pokud dojde ke ztrátě této aminokyseliny, změní se elektrický náboj proteinu a zvýší se jeho schopnost migrovat k anodě. Elektroforézou můžeme separovat tkáňovou izoformu od plazmatické izoformy. Normálně se tkáňová izoforma vyskytuje v plazmě v minimálním množství. Její stanovení v plazmě umožňuje rychlejší a více citlivou diagnostiku AIM. Stanovení obou izoform v šesté hodině od počátku IM má citlivost 96 %. Jako diagnostické kritérium akutního IM se doporučuje poměr tkáňová izoforma/plazmatická vyšší než 1,5.

Aktivita CK a izoenzymu CK-MB a jejich změny v čase u nemocných s akutním IM ve spojení s klinickými ukazateli (bolest na hrudi, EKG aj.) mají i prognostickou výpovědní hodnotu. Rychlost uvolnění do plazmy odpovídá rychlosti a stupni rekanalizace infarktové tepny. Čas k dosažení maximální plazmatické koncentrace CK a CK-MB kratší než 12 hodin od začátku obtíží svědčí pro rekanalizaci. Čas delší než 16 hodin svědčí pro přetrvávající okluzi infarktové tepny.

4) Myoglobin

Myoglobin je relativně malý protein, který je součástí hemu a nalézá se v řadě tkání. Při tkáňovém poškození je velmi rychle uvolňován do plazmy. Koncentrace myoglobinu začíná stoupat 1-4 hodiny od začátku AIM a během 24 hodin se vrací k normě. Rychlé uvolňování a metabolismus se odrážejí v rychle se měnících koncentracích v plazmě. Ke zvýšení koncentrace myoglobinu dochází také při poruchách kosterních svalů nebo renální insuficienci, proto není jeho stanovení specifické jen pro srdeční sval. Jako diagnostické kritérium je pro akutní IM doporučováno zvýšení více než 4,6 krát během 2 hodin.

5) Laktátdehydrogenáza

Laktátdehydrogenáza (LD) tetramer skládající se z podjednotek M (muscle) a H (heart), které vytvářejí celkem 5 izoenzymů. Srdeční sval obsahuje především izoenzym LD1. Tento izoenzym se však nachází také v červených krvinkách, žaludku, ledvinách a pankreatu, takže specifita vyšetření je nízká. Aktivita LD stoupá v průměru za 10 hodin od začátku akutního IM, dosahuje vrcholu za 24-48 hodin a přetrvává zvýšená 6-8 dní. Její stanovení je proto vhodné k ověření diagnózy subakutního IM. V současné době se však k tomuto účelu používá stanovení troponinů.

6) Troponiny

Snaha o zvýšení specifity biochemických testů při stanovení diagnózy akutního IM vede ke stále se zvyšujícímu používání laboratorního stanovení plazmatické koncentrace srdečních troponinů. Troponiny jsou regulační proteiny, které kontrolují kalcium zprostředkovanou reakci mezi aktinem a myosinem. Rozlišujeme troponin I a troponin T s větší molekulovou hmotností. Oba jsou v menší míře přítomny v cytosolu, ale jejich větší podíl je navázán na aktin-myosinový komplex. Kardiální formy těchto proteinů (cTnI resp. cTnT) jsou produkty specifických genů, které se nevyskytují jinde než v srdci. Plazmatické koncentrace troponinů začínají stoupat 4-6 hodin od počátku akutního IM, vrcholu dosahují za 18-24 hodin a přetrvávají 5-10 dní, u cTnT až 14 dní. Jejich zvýšení proto může znamenat subakutní IM a je třeba posuzovat je současně se stanovením CK-MB a klinickými symptomy.

Pro diagnózu akutního IM v subakutní fázi je vyžadována pozitivita troponinu T. Troponin I je naopak rozhodující pro časnou diagnózu (4 až 6 hodin po začátku IM).

Užití troponinů v diagnostice akutního infarktu myokardu (AIM) výrazně zlepšuje naše možnosti při zjištění perioperačního AIM a zhmoždění srdečního svalu. Zvýšené hodnoty troponinů můžeme také nalézt u nemocných s nestabilní anginou pectoris. Většinou jsou průkazem „minimální srdeční nekrózy“, ale mohou také znamenat již proběhlý, subakutní IM. Zvýšení srdečních troponinů u nemocných akutními koronárními syndromy významně vypovídá o prognóze těchto nemocných a je nezávislým ukazatelem úmrtnosti.

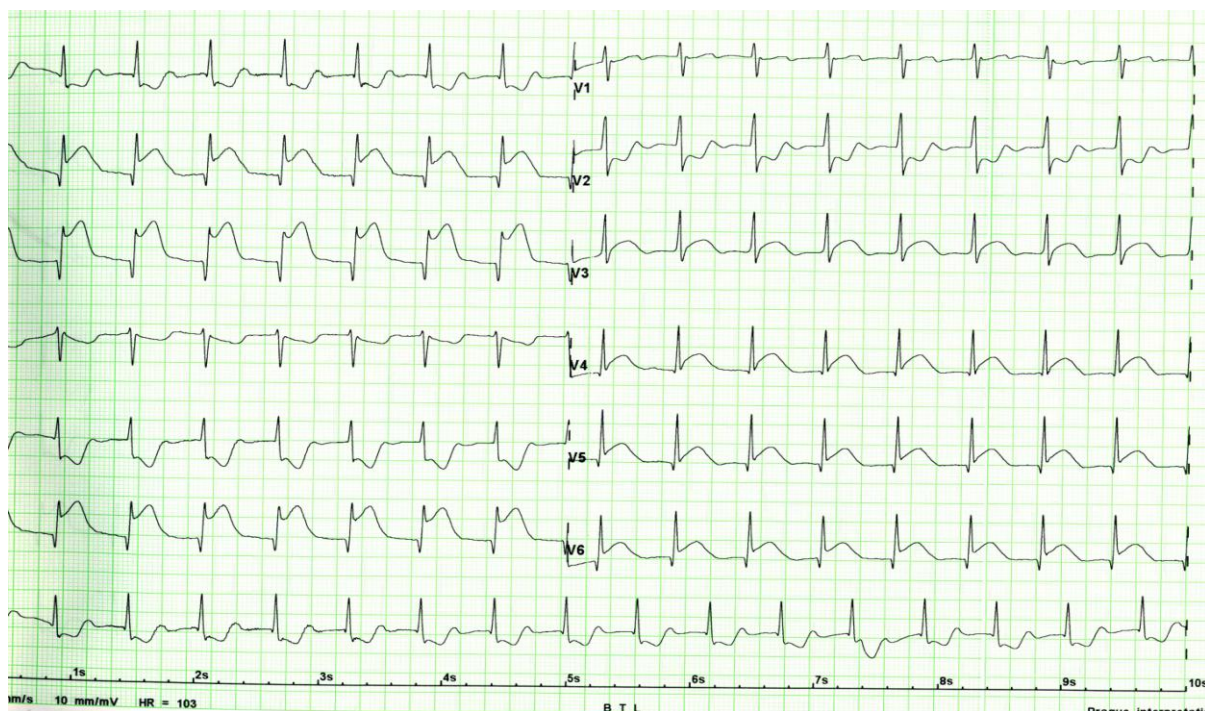
Zejména však pozitivní troponin znamená u nemocných s akutními koronárními syndromy téměř absolutní indikaci ke koronarografii před propuštěním z nemocnice.^(1,5,6)

3.8.2 Vyšetřovací metody

3.8.2.1 Elektrokardiografie

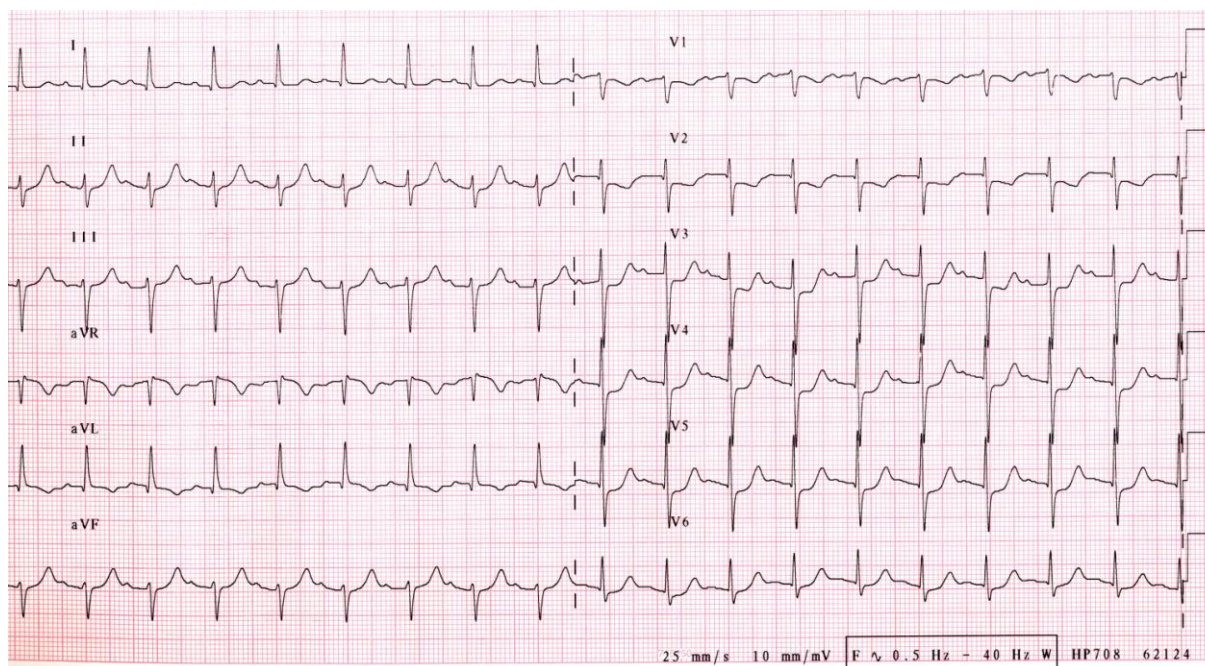
Elektrokardiografický nálezn je vedle laboratorních a klinických známek jedním ze základních pilířů při průkazu akutního infarktu myokardu. Umožňuje nám velmi rychle posoudit časové hledisko (hyperakutní nebo vyvíjející se IM versus chronický stav či aneurysma), odhadnout rozsah léze (transmurální versus subendokardiální) a určit její lokalizaci (přední stěna, boční nebo spodní stěna). EKG prokazuje také přítomnost některých komplikací IM (arytmie, převodní poruchy, perikarditida, aneurysma) a nálezn vracející se ischémie, který je důležitým prognostickým ukazatelem. Bohužel nám nevypovídá nic o kontrakční a čerpací funkci srdce.⁽⁸⁾

Obr. č. 7: EKG záznam akutního STEMI infarktu myokardu



Elevace ST úseku patrné ve svodech II, III, aVF, V3 až V6

Obr. č. 8: EKG záznam NonSTEMI infarktu myokardu



Deprese ST úseku ve svodech V2 až V6

3.8.2.2 *Echokardiografie*

Použití echokardiografie zásadně ovlivnilo rozvoj kardiologie v posledních letech. Původně se jednalo pouze o laboratorní kuriozitu, která se rychle stala velmi důležitou klinickou metodou. Postupně vytěsnila ostatní neinvazivní metody a zařadila se mezi běžně používaná vyšetření.⁽²⁴⁾

Echokardiogram má nezastupitelnou úlohu ve vyhodnocování řady srdečních abnormalit. Uplatňuje se při určení diagnózy IM, jeho lokalizace a rozsahu, je významným diagnostickým prostředkem při zjišťování komplikací IM a podává prognostické informace sloužící k provádění rozvrstvení nemocných po IM podle rizika.

Při diagnostice IM echokardiograficky prokazujeme důsledky ischemie srdečního svalu. V průběhu 10-20 s po kritickém snížení průtoku koronárních arterií nebo jejím uzávěru se objevují regionální poruchy kinetiky srdečního svalu v oblasti za stenózou. Specifická těchto poruch je však nízká, protože je můžeme zachytit například i při stavu po prodělaném infarktu. Při akutní ischemii je nejdříve (za 3-5 s) porušena diastolická funkce (aktivní relaxace srdečního svalu a poddajnost komory) a následně (za 10-20 s) i systolická funkce (ztlušťování myokardu). Spolu s anamnestickými údaji, EKG a pozitivitou sérologických markerů nekrózy srdečního svalu tvoří základ pro včasnou diagnostiku IM.

Echokardiogram je dále vhodný pro určení lokalizace a rozsahu infarktového ložiska. Zjištění samotné positivity srdečních enzymů nedává přesnou informaci o rozsahu infarktu. Také elektrokardiogram podhodnocuje ve srovnání s echokardiogramem velikost ložiska až v 95 % případů. Oproti tomu rozsah a charakter poruch regionální kinetiky zjištěných při echokardiografii přesně odpovídají velikosti IM.

Echokardiogram je významný při ověřování komplikací infarktu, na které myslíme při náhlé změně klinického obrazu, především při rozvoji hypotenze, šokového stavu nebo při vzniku nového srdečního šelestu. Pomocí záznamu můžeme rychle diagnostikovat například rupturu komorového septa. Řada komplikací akutního IM však probíhá klinicky méně nebo se projevuje pouze krátkodobě. Jako příklad může sloužit nástěnný trombus v levé komoře. Nástěnné tromby jsou v éře podávání trombolitik a agresivní antikoagulační léčby zjišťovány u 5 % nemocných (studie GISSI 3), především u infarktů postihujících přední stěnu levé komory. Echokardiografie je důležitým prostředkem při sledování účinnosti následné antikoagulační léčby. Další

oblastí uplatnění je monitorování funkce levé komory v průběhu akutního IM. Echokardiografický záznam také podává důležité prognostické informace u nemocných po infarktu myokardu.⁽⁵⁾

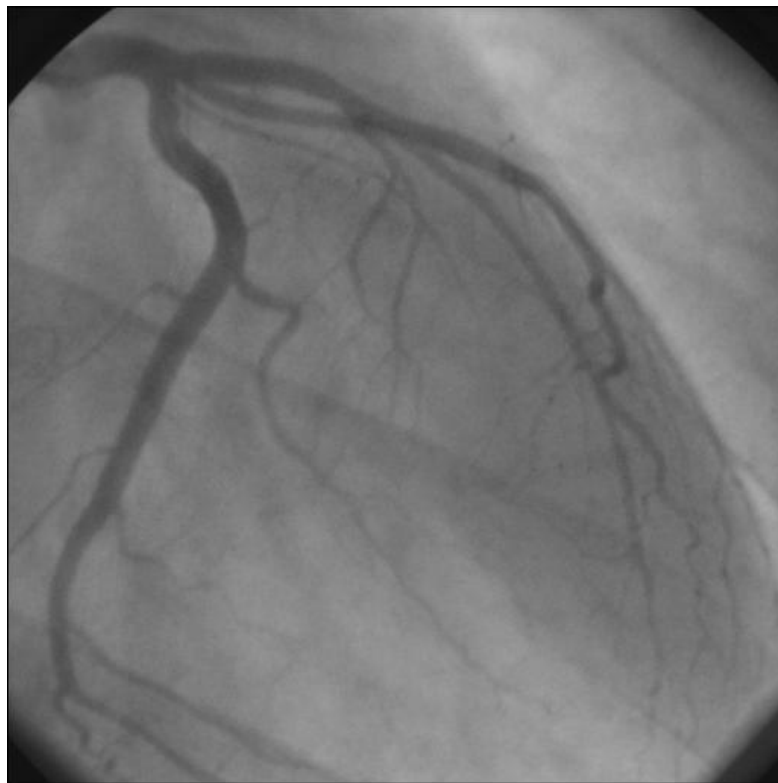
3.8.2.3 Koronarografie

Koronarografie u infarktu myokardu je vyšetření bezpečné, přinášející zcela klíčové informace pro další léčbu nemocných (perkutánní koronární intervence – PCI, nebo koronární bypass). Provádí se v místním znecitlivění vpichem do arteria femoralis nebo arteria radialis. Při akutním infarktu s elevacemi ST koronarografie obvykle zjistí úplný (100%) uzávěr „infarktové tepny“. Při akutním infarktu s depreseami ST nebo negativními vlnami T se většinou zjišťuje kritická (> 90%) stenóza věnčité tepny.⁽¹⁾

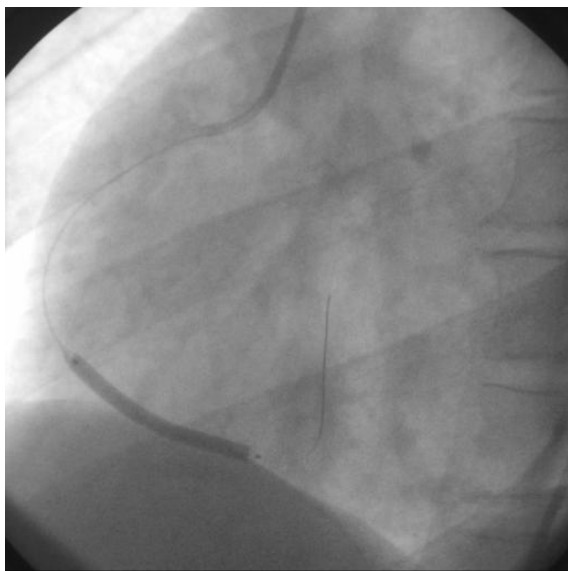
Závažnost stenózy věnčité tepny vyjadřujeme obvykle v procentech – o kolik % je zúženo původní lumen tepny. Stenózy mezi 50-70 % se považují za hraniční, zatímco stenózy nad 70 % jsou již významné.⁽³⁵⁾ Pomocí koronarografie můžeme také popsat přítomnost kalcifikací ve stěnách, vinutost tepen, postižení aterosklerózou, intraluminální tromby nebo podezření na ně.

Existuje velké množství indikací, ve kterých je koronarografie indikována, proto je jednodušší definovat, kdy koronarografie není potřeba. Koronarografie není nutná u nemocného se zcela bezproblémovým průběhem Q-infarktu (léčeného trombolýzou) při negativním zátěžovém testu. V ostatní většině případů je koronarografie doporučena.⁽¹⁾

Obr. č. 9: Normální koronarografický nálezn v povodí levé věnčité tepny



Obr. č. 10: Uzavřená pravá věnčitá tepna - aplikován stent



Obr. č. 11: Zprůchodnění tepny



3.8.2.4 Další metody

1) Magnetická rezonance

Tato zobrazovací metoda umožňuje vyšetřovat srdce jako trojrozměrný orgán. Stává se stále oblíbenější metodou používanou v kardiologii. Pracuje na principu vodíkové magnetické rezonance. Zjednodušeně řečeno nám ukazuje obrazy tkání podle jednotlivého zastoupení vodíkových jader v nich. Mezi starší indikace magnetické rezonance patří určení svalové hmoty srdce a objemů komor, srdeční nádory. Mezi novější indikaci můžeme zařadit určení lokalizace a rozsahu nekrózy při infarktu myokardu

2) Nukleární medicína

Nukleární medicínu můžeme zařadit mezi neinvazivní vyšetřovací metody. Poskytuje nám morfologickou informaci, zachycuje metabolickou aktivitu orgánů, funkci buněk, transportních systémů či změn genetických informací. V praxi nám používané metody umožňují detekovat a zjistit rozsah ischemie v klidu a po zátěži, diagnostiku před a po PTCA, diagnostiku před revaskularizačními výkony a po nich, posouzení prognózy atd..⁽¹⁵⁾

3.9 Terapie infarktu myokardu

3.9.1 Cíle a strategie léčby akutního infarktu myokardu

- a) Předejít úmrtí pacienta. V případě vzniklé zástavy oběhu/dýchání provést resuscitaci.
- b) Obnovením (a držením) průchodnosti věnčité tepny zastavit postup nekrózy (zmenšit rozsah infarktu).
- c) Léčit vzniklé komplikace.
- d) Snažit se snížit riziko recidivity infarktu či pozdějšího úmrtí.

Základem léčby IM v akutní fázi je boj o čas. Čím dříve od začátku obtíží se nemocný dostane na koronární jednotku, tím lépe. Závod s časem má trojí význam:

- V prvních hodinách infarktu umírá v prehospitalizační fázi řada nemocných na maligní arytmie, které v nemocnici lze většinou bez problémů zvládnout.
- Čím dříve se podaří obnovit průtok zavřenou věnčitou tepnou (tj. čím dříve je zahájena trombolýza, PCI), tím menší je výsledný rozsah infarktu. Tím lepší je výsledná funkce levé komory a tím je příznivější dlouhodobá prognóza.
- Včasná reperfuze u nemocných s počínajícím či hrozícím kardiogenním šokem zabrání jeho postupu, eventuálně jeho vzniku. Intervence provedená v pozdních fázích rozvinutého kardiogenního šoku i při správném zvládnutí zákroku nemusíme odvrátit úmrtí pacienta.

Léčba infarktu myokardu je velmi individuální a při včasném a správném provedení je velmi účinná. Spočívá v následujících fázích:

- Prehospitalizační- trvání této fáze je obvykle v řádu hodin, největší prodleva bývá zaviněna pacientem samotným, který většinou dlouho váhá s přivoláním lékaře),
- Pobyt na koronární jednotce (obvykle 2-3 dny)
- Doléčení na lůžkovém kardiologickém oddělení (další 4-14 dní, podle stavu pacienta)
- Ambulantně prováděná rehabilitace včetně případného lázeňského pobytu (přibližně 1 měsíc)

Nemocný se vrací do zaměstnání po nekomplikovaném IM obvykle za dva měsíce, po komplikovaném individuálně. Většina nemocných by měla podstoupit koronarografii (v ideálním případě ihned po přijetí do nemocnice s navazující primární PCI).⁽⁵⁾

1) Přednemocniční fáze léčby infarktu myokardu

Organizace přednemocniční fáze

Pokud máme podezření na IM, měli bychom vždy zavolat záchrannou zdravotnickou službu (tel. 155 nebo 112). Vozy jsou vždy vybaveny 12svodovým EKG, defibrilátorem a dalšími pomůckami pro resuscitaci. V 95 % případů by měla záchranná služba přijet do 15 minut od zavolání pomoci.

Nejvíce nemocných umírá v prehospitalizační fázi infarktu na maligní arytmie, zejména fibrilaci komor. V zahraničí se stále častěji uplatňují automatické externí

defibrilátory. Tyto přístroje jsou dostupné na frekventovaných místech a jsou obsluhovány proškolenými laiky (např. hasiči, letuškami aj.). Bohužel u nás není tato metoda zatím dostatečně rozšířena. Bylo by však žádoucí, aby se v budoucnu tato metoda rozšířila i u nás, aby se snížila prehospitizační mortalita.

Důležitý je výběr nemocnice, do které pacienta záchrannou službou převezeme. Podle doporučení Evropské kardiologické společnosti a Evropské rady pro resuscitaci nemusí být nemocný s akutním infarktem myokardu transportován do nejbližší nemocnice. Je prokázáno, že transport k primární PCI je bezpečný přinejmenším na vzdálenosti do 120 km. Nemocnice, kam nemocného převezeme, musí být vybavena přístrojově pro léčbu IM.⁽⁶⁾

Léčebná opatření v přednemocniční fázi u STEMI

Podání opiátů. Pomocí opiátů odstraníme u pacientů bolest. Zpravidla podáváme fentanyl 2 ml i.v.. Pokud bolest neustupuje, pokračujeme přidáváním po 1 ml do utlumení bolesti. Jako alternativu můžeme použít morfini chloridum 2-4 mg i.v. s opakováním dávky do maximální celkové dávky 10 mg. Oba tyto léky mohou vyvolat jako nežádoucí účinek zvracení.

Atropin aplikujeme při bradykardii v dávce 0,5-1,0 mg, do maximální dávky 3,0 mg.

Kyselina acetylsalicylová - ASA mezi základní opatření při podezření na infarkt myokardu nebo nestabilní anginu pectoris patří okamžitá aplikace 200-400mg ASA per os. Můžeme také použít intravenózní preparáty kyseliny acetylsalicylové (Aspégic, Kardégic).

Clopidogrel. V akutní fázi STEMI je vždy indikováno podání 300 mg clopidogrelu.

Heparin. Heparin je v prehospitizační fázi vhodný pouze před transportem na primární PCI. V tomto případě by měl být podán současně s ASA a clopidogrelem ještě před transportem. Podáváme ho jako intravenózní bolus 100 j./kg tělesné hmotnosti pacienta. Pokud budeme během PCI podávat abciximabu či eptifibatid, musíme dávku snížit na 60 j./kg. Stejně dávkování platí před uvažovanou trombolýzou alteplázou či reteplázou.

Kyslík: nemocný by měl inhalovat kyslík po dobu trvání bolesti nebo dušnosti, zejména pokud jsou přítomny známky srdečního selhání či šoku.

Diuretika: při městnavém srdečním selhání nebo při plicním edému je vhodné podat nitrožilně furesomid v dávce 40-80 mg.

Nitráty: infuzi s nitráty bychom měli aplikovat nemocným se srdečním selháním, při hypertenzi provázející infarkt myokardu a při přetrvávajících či recidivujících stenokardiích.

Beta-blokátory (BB). U nemocných s hypertenzí či tachykardií bez známek srdečního městnání či zvýšeného rizika kardiogenního šoku jsou v prvních 24 hodinách indikovány p.o. beta-blokátory. Musíme při tom respektovat absolutní a relativní kontraindikace léčby. Intravenózní podávání beta-blokátorů potlačuje bolesti, tachyarytmie a omezuje negativní vliv stresu na rozvíjející se nekrózu srdečního svalu. Zvyšuje se však riziko rozvoje kardiogenního šoku. Proto je při podávání všech BB potřebný individuální přístup ke každému nemocnému.

Katecholaminy: při rozvoji kardiogenního šoku (pokud není způsoben závažnou arytmií) je namísto infuze s dobutaminem a/nebo dopaminem. Pokud toto opatření nestačí k udržení krevního tlaku, můžeme podat **noradrenalin** i.v..

Zklidnění pacienta: každý nemocný s IM má strach ze smrti. Rozhovor s pacientem vysvětlující podstatu choroby a možnosti léčby obvykle spolu s opiáty stačí ke zklidnění. V opačném případě podáváme sedativa.

Kardiopulmocerebrální resuscitace. Při transportu do nemocnice musí být po celou dobu transportu přítomen defibrilátor, přenosný ventilátor, prostředky k intubaci aj. Podáváme adrenalin i.v. v dávce 1 mg při resuscitaci pro asystolii a také po třech neúspěšných defibrilačních výbojích při fibrilaci komor. Dávku adrenalinu můžeme opakovat v intervalech tří až pěti minut.

Traskutánní kardiostimulace: tento způsob kardiostimulace je pro nemocného bolestivý. Volíme ji jen v případech, kdy není jiná možnost (např. během transportu do zařízení, které je schopné provést transvenózní stimulaci) a po co nejkratší možnou dobu.

Řízená hypotermie. Provádí se po resuscitaci již během transportu do zdravotnického zařízení zpravidla ledovými obklady a infuzí studených krystaloidů.

Defibrilace. Provádíme ji pomocí výbojů energie. Další výboj provedeme po dvou minutách. ^(1,11)

Léčebná opatření v přednemocniční fázi u NSTEMI

Kyslík. Po uložení nemocného na lůžko aplikujeme ihned kyslík 4-8/min, dokud nedosáhneme saturace nad 90 %.

Opiáty. V případě přetrvávajících bolestí podáváme opiáty, stejně jako u STEMI.

Nitrát. Pokud systolický tlak krve nedosahuje 90 mm Hg podáváme nemocnému sublingválně nebo intravenózně nitrát.

Kyselina acetylsalicylová. Tu aplikujeme většinou intravenózně v dávce 500 mg. Můžeme ji aplikovat také p.o. v dávce 200-400 mg.

Clopidogrel. Podáváme nasycovací dávku 300 nebo 600 mg p.o..

Antikoagulační léčba. Většinou aplikujeme enoxaparin 1mg/kg subkutánně ve dvou denních dávkách. Popřípadě můžeme použít standardní heparin v intravenózním bolusu 60-70j/hod, který je následovaný infuzí. Nebo můžeme použít fondaparinux 2,5 mg subkutánně.

Beta-blokátory. Aplikujeme je při tachykardii nebo hypertenzi. Většinou použijeme intravenózně aplikovaný metoprolol.⁽¹²⁾

Časová doporučení pro přednemocniční fázi

V prehospitalizační fázi by měly být registrovány následující časové intervaly:

Doba „bolest – telefon“: čas od začátku obtíží do okamžiku, kdy nemocný zavolá lékařskou pomoc (nebo se sám dostaví k lékaři do ordinace). Tato doba by se měla pohybovat maximálně kolem 1 hodiny. Bohužel realita je jiná. V České republice se pohybuje kolem 3-5 hodin.

Doba „telefon – příjezd“: v optimálním případě by měl být lékař u nemocného podezřením na infarkt do 15 minut od zavolání. V řídké osídlených oblastech bývá tato doba většinou delší.

Vyšetření a léčba nemocného na místě: vyšetření (včetně EKG) a základní léčebná opatření v prehospitalizační fázi by neměla trvat déle než 15 minut.

Celkem by měla v prehospitalizační fázi reakce zdravotnické služby v optimálním případě trvat méně než 60 minut. Cílem organizace přednemocniční péče na všech úrovních musí být takový, aby každý nemocný s podezřením na srdeční infarkt byl do 60 minut od zavolání pomoci již na lůžku koronární jednotky nebo do 120 minut na katetizačním sále.⁽⁵⁾

3.9.2 Revaskularizační léčba infarktu myokardu

Jedná se o léčbu, která nově zprůchodňuje ischemické oblasti myokardu. Revaskularizační léčbu můžeme rozdělit na katetrizační revaskularizaci (PCI) a na chirurgickou revaskularizaci (bypass). Oběma musí nejprve předcházet koronarografie, která určí přesný morfologický nález na věnčitých tepnách.

PERKUTÁNNÍ KORONÁRNÍ INTERVENCE (PCI)

Tento termín v dnešní době postupně nahrazujeme výrazem perkutánní transluminální koronární angioplastika (PTCA). Pojem PCI znamená jakoukoli katetrizační zákrok na věnčitých tepnách. Nejstarší metodou je balónková angioplastika. Jako první na světě ji provedl Andreas Grüntzig v roce 1977 v Curychu.⁽¹⁾ Podle registru CZECH je v České republice 98 % nemocných s IM s elevacemi ST úseku na EKG (STEMI) léčeno primární koronární angioplastikou.⁽²⁹⁾

Metoda spočívá v zavedení balonku do zúženého místa v tepně. Naplní se tekutinou (směs fyziologického roztoku a kontrastní látky) na tlak 4-20 atmosfér a na zevní průměr stejný, jako má tepna ve svém zdravém sousedním segmentu. Při každé angioplastice je samozřejmě drobně narušen endotel. Ateromové hmoty jsou většinou tvarovatelné a tvar, do něhož jsou stlačeny balonkem, zachovávají i po jeho vytažení.

Balónková angioplastika sama o sobě má okamžitý úspěch přibližně v 90 %. Asi v 5 % případů se nepodaří balonek do postiženého místa zavést a v 5 % po balónkové dilataci vznikne velká disekce, která hrozí úplným uzávěrem tepny a rozvojem infarktu jako komplikace výkonu. Častější problém však představuje tzv. restenóza. Jedná se o návrat zúžení ve stejném místě. K restenóze dochází v průběhu tří až čtyř měsíců po balónkové angioplastice u 30 % nemocných s původně úspěšnou angioplastikou. Pokud přetrvává dobrý účinek angioplastiky i po šesti měsících, stává se tento úspěšně dilatovaný segment koronární tepny do budoucna naopak její nejstabilnější částí. Restenóza po více než půl roce již nehrozí a plát se zde zhojí tak, že riziko vzniku akutního uzávěru v tomto místě v budoucnu je téměř nulové. Nemocný může samozřejmě prodělat infarkt vzniklý v jiném místě koronárních tepen.

Výsledky balónkových angioplastik podstatným způsobem zlepšilo zavedení intrakoronárních stentů do praxe v roce 1994. První stent byl sice implantován už v roce 1987, ale teprve zavedení ticlopidinu jako standardní antitrombotické léčby po implantaci stentu umožnilo rozmach této metody. Dnes je 70-90 % angioplastik

provázeno implantací stentu. Moderní stenty můžeme zavádět také tzv. primoimplantací (bez predilatace balonkem).

Dnes tedy pod termínem PCI nejčastěji rozumíme primoimplantaci stentu, případně balónkovou angioplastiku s následnou implantací stentu, či samotnou balónkovou angioplastiku.

KORONÁRNÍ BYPASS

Bypass doporučujeme zejména v těch případech, kdy koronarografický nález není vhodný pro PCI. Pro provedení PCI platí následující pravidlo: „čím dříve, tím lépe“. Pro provedení bypassu naopak platí: „v prvních 14 dnech se bypass provádí jen při recidivujících stenokardiích. U stabilizovaných nemocných, kteří při správné farmakoterapii nemají recidivity stenokardií, se doporučuje operaci (bypass) odložit na dobu za dva až čtyři týdny po infarktu. Riziko úmrtí se sníží na 3 %.

Výhodou bypassu je, že nehrozí restenóza jak u PCI. Velkým problémem však zůstává uzávěr bypass. Tepenné bypassy jsou dlouhodobě (déle než 10 let) průchodné u 90 % nemocných. U zbývajících 10 % dojde buď k časnému uzávěru bypassu, nebo ke stenóze.

ANTITROMBOTICKÁ LÉČBA PŘED REVASKULARIZACÍ A PO REVASKULARIZACI

Před PCI léčíme nemocného s akutním IM acetylsalicylovou kyselinou (ASA) a heparinem. Pokud má pacient po IM recidivující či přetrvávající stenokardie (zvláště při infarktu bez elevací ST), musí heparin dostávat až do revaskularizace. Jinak by mohlo dojít k rozvoji reinfarktu v důsledku vysazení heparinu.

Po PCI musí všichni pacienti doživotně užívat ASA. Při intoleranci ASA je alternativou pro dlouhodobou léčbu právě clopidogrel, eventuálně ticlopidin. Oba tyto léky jsou účinnější než samotná ASA. Nevýhodou ticlopidinu je asi 1 % riziko závažné neutropenie a přibližně 2 % riziko závažného enantému. Hlavní nevýhodou clopidogrelu je cena, která je asi 100krát vyšší než cena ASA.

Před bypassesem by měl nemocný dostávat pouze heparin. Nezáleží na tom, jestli standardní nebo nízkomolekulární. Realita je však jiná. Mnoho urgentních pacientů je operováno i několik hodin po požití poslední dávky ASA. Riziko krvácivých komplikací je však vyšší, ne však natolik, aby u nemocných s recidivitami stenokardií vedlo k oddálení operace.

Po bypassu by měl každý nemocný dostávat doživotně ASA. Pokud ji nesnáší, pak podáváme clopidogrel či ticlopidin.⁽⁵⁾

PRIMÁRNÍ PERKUTÁNNÍ KORONÁRNÍ INTERVENCE

U nás se běžně používá termín **primární perkutánní transluminální koronární angioplastika** (primární PTCA). V zahraničí se pod termínem PTCA rozumí většinou balónková angioplastika (bez stentu). Implantace stentu je dnes součástí téměř všech intervencí, u nichž je to technicky schůdné (tj. 70-90 % intervencí). Proto se v zahraničí místo termínu PTCA používá termín perkutánní koronární intervence (PCI). Tímto pojmem označují jakoukoliv katetrizační koronární intervenci, včetně stentu.

1) Primární (přímá, direktní) perkutánní koronární intervence

Primární PCI je definována jako urgentní PCI infarktové tepny v prvních 12 hodinách bez předchozí trombolýzy. Její indikace jsou shodné s indikacemi trombolýzy (akutní IM s elevacemi ST či s čerstvým ramítkovým blokem v prvních 12 hodinách od začátku příznaků). Provedením primární PCI je možno snížit mortalitu takto léčeného infarktu na 3-5 %, tj. zhruba na polovinu proti trombolytické léčbě.

Primární PCI můžeme považovat za léčebnou metodu první volby, pokud je provedena ve srovnatelném časovém intervalu, v jakém by byla provedena trombolýza. Komplikace primární PCI jsou vzácné.

2) Záchranná perkutánní koronární intervence („rescue“ PCI)

Záchranná („rescue“) PCI je definována jako urgentní intervence bezprostředně po neúspěšné trombolýze. Jedná se o PCI infarktové tepny, která zůstává uzavřena navzdory dokončené infuzi trombolytika. Mortalita nemocných léčených rescue PCI je vysoká. Pokud se však stihne provedení PCI ještě před dokončením nekrózy, má nemocný z výkonu prospěch.^(1,6)

3.9.3 Farmakoterapie infarktu myokardu

3.9.3.1 Farmakoterapie zaměřená na obnovení průtoku

1) Trombolytická léčba

Jakmile trombolytická léčba vstoupila do klinické praxe, došlo k prudkému poklesu mortality na akutní infarkt myokardu. V současné době je v našich podmínkách indikována jen u těch nemocných, kde není v současném čase možnost provést účinnější metodu - PCI. Jedná se většinou o pacienty, kde obtíže trvají méně než 3 hodiny a u nichž není možné provést PCI do 90 minut. ⁽²²⁾

Jedná se o skupinu léků, které společně s antiagregancii používáme při léčbě infarktu s elevacemi úseku ST (STEMI). Jejich hlavním účinkem je aktivace fibrinolytického systému. Mají vysokou specifitu a afinitu k plazminogenu, který hydrolyzuje na aktivní enzym plazmin. Zatímco volný plazmin je rychle neutralizován inhibítorem proteináz α (antiplazminem), plazmin vázaný na fibrin je chráněn před inhibicí a způsobuje rozpouštění trombu. V praxi se k léčbě STEMI používají streptokináza (SK) a tkáňový aktivátor plazminogenu (tPA), nebo bolusová trombolytika retepláza (rPA) a tenektepláza (TNK-tPA).

Streptokináza (SK) je polypeptid odvozený od kultur β -hemolytických streptokoků. Po navázání na plazminogen se mění v aktivní enzym a štěpí další molekuly plazminogenu na plazmin. Plazmatický poločas léku je 18 až 23 minut. Účinek na koagulaci odeznívá v průběhu 12-24 hodin po ukončení infuze. V této době je nutná velká opatrnost při podávání heparinu. Ten může v kombinaci se streptokinázou způsobit závažné krvácivé komplikace. Z tohoto důvodu není podávání heparinu po SK vždy nutné. Streptokináza je antigenní a může vyvolávat alergické reakce. Závažná anafylaktická reakce se objevuje v méně než 0,5 %. Častější je třes, zvýšená teplota nebo exantém (10 %). Nezávažné krvácení se vyskytuje u 3-4 % nemocných. Závažné mozkové krvácení se vyskytuje přibližně u 0,5 %. Velkou výhodou streptokinázy je její cena. Oproti ostatním trombolytikům je asi 8-10krát levnější. Po aplikaci streptokinázy vznikají v těle protilátky, proto je opakované podání neúčinné. Proto by měl nemocný, který dostal v minulosti streptokinázu, při další příhodě dostat jiné trombolytikum nebo by měl být léčen primární PCI.

Tkáňový aktivátor plazminogenu (tPA) je přirozeně se vyskytující enzym, který je produkován řadou tkání včetně endotelu. Oproti streptokináze je více fibrin-specifický a nezpůsobuje výraznější pokles plazmatického fibrinogenu. Nevyvolává alergické reakce a hypotenzi. Má kratší plazmatický poločas, přibližně 3-4 minuty. Po ukončení infuze s tPA je nutné kontinuální podávání heparinu po dobu 48 hodin. Závažné krvácení do centrální nervové soustavy (CNS) se při podávání tPA objevuje přibližně u 0,8 % nemocných.

U mnoha nemocných se nedosáhne zprůchodnění infarktové tepny, u 10-15 % se vyskytuje reokluze. Proto je v poslední době velká snaha o vývoj nových účinných trombolitik. Cílem výzkumu je vyvinout lék, který má výraznou afinitu k fibrinu v čerstvém trombu, rychlý nástup účinku s vysokým stupněm úplného zprůchodnění, dlouhý plazmatický poločas s možností bolusového podání, není antigenní, neovlivňuje systémový tlak a je levný.

Všechny dosavadní snahy v tomto směru však narazily na skutečnost, že se zvyšující se účinností trombolytika nebo s jeho kombinací s dalšími účinnými látkami stoupá také výskyt závažných krvácivých komplikací.

Novějším přípravkem, který je u nás registrovaný, je rekombinační **aktivátor plazminogenu (rPA)** neboli **retepláza**. Jedná se o mutantu tPA s delším plazmatickým poločasem a menší fibrinovou selektivitou. Jeho účinek ve srovnání s tPA ověřovala u 15 059 nemocných s STEIM studie GUSTO-III. Po 30 dnech ani po roce nebyl mezi oběma skupinami nemocných zjištěn statisticky významný rozdíl v mortalitě. Rozdíl nebyl zaznamenán ani v incidenci cévních mozkových příhod. Pokud aplikujeme reteplázu, je nutné nejdříve podat heparina ASA.

Dalším z nových trombolitik užívaných při STEIM je **tenektepláza (TNK-tPA)**. Jedná se o geneticky vytvořenou mutantu tPA. Má dlouhý plazmatický poločas, který umožňuje bolusové podání. Má 10krát vyšší specifitu k fibrinu než tPA a je 80krát odolnější proti inhibitoru aktivátoru plazminu 1. Její účinek ve srovnání s tPA ověřovala u 16 949 nemocných studie ASSENT-2. Mezi oběma léky nebyl zjištěn rozdíl v incidenci 30denní mortality ani v incidenci cévních mozkových příhod.^(1,17)

Urokináza má přímé účinky na plazminogen, který štěpí na plazmin. Její účinek není fibrin specifický a je rozkládána játry.

Altepláza je rekombinantně připravený tkáňový aktivátor plazminogenu. Je selektivní k fibrinu. Oproti streptokináze má rychlejší nástup účinku, ale při vyšších dávkách hrozí riziko mozkového krvácení. Alteplázu můžeme aplikovat opakovaně,

protože nevyvolává alergickou reakci. Má velmi krátký poločas (přibližně 5 minut), proto musíme současně podávat heparin, aby se zabránilo vzniku reokluze. Její podávání je zatím velmi nákladné.

Lanotepláza. V České republice zatím není registrována, pouze některá pracoviště v ČR se zúčastnila studie, kde se srovnávala účinnost lanoteplázy s alteplázou u AIM. Lanotepláza je získávána z ovariálních buněk čínských křečků.

Anistrepláza je komplex streptokinázy s plazminogenem.

Pro-urokináza je selektivní plazminogenový aktivátor.

Stafylokináza. Jedná se o rekombinantně připravovaný plazminogenový aktivátor bakteriálního původu. ^(4,17)

Byla zkoušena také **kombinace trombolytika s blokátory glykoproteinových receptorů IIb/IIIa**. Ve studii TIMI 14 bylo randomizováno 888 nemocných s akutním IM do skupiny léčené samotným abciximabem, streptokinázou + abciximabem, akcelerovaným podáním tPA (100 mg) a nízkou dávkou tPA (max. 65 mg) + abciximabem. Průtok v devadesáté minutě byl v jednotlivých skupinách 32 % vs. 34 až 46 % vs. 57 % vs. 61-76 %. Ve skupině GUSTO-V bylo randomizováno 16 588 nemocných do skupiny léčené plnou dávkou reteplázy skupiny léčené poloviční dávkou reteplázy + plnou dávkou abciximabu. Mortalita za 30 dní byla shodná v obou skupinách. Léčba kombinací rPA a abciximabu snížila incidenci reinfarktů a potřeby následné revaskularizace. Riziko krvácení však bylo při použití abciximabu dvojnásobné. Ve studii ASSENT-3 bylo 6095 nemocných s STEIM randomizováno do skupiny léčené plnou dávkou TNK-tPA + enoxaparinem, skupiny léčené poloviční dávkou TNK-tPA + abciximabem + poloviční dávkou nefrakcionovaného heparinu a skupiny léčené plnou dávkou TNK-tPA + nefrakcionovaným heparinem podle tělesné hmotnosti nemocného. Kombinovaný ukazatel úmrtí a reinfarktu do 30 dnů byl nejnižší při léčbě trombolýzou + enoxaparinem a nejvyšší při léčbě trombolýzou + nefrakcionovaným heparinem. Riziko závažných krvácivých komplikací u nemocných léčených enoxaparinem nebo plnou dávkou nefrakcionovaného heparinu bylo podobné. Nejvyšší incidence závažných krvácivých komplikací byla při léčbě kombinací trombolytika + abciximabu + nižší dávkou nefrakcionovaného heparinu.

Trombolytická léčba nemocných s STEIM při dodržení indikací a kontraindikací zachrání 50-64 nemocných na 1000 léčených IM. Proto nepodání trombolýzy (při nedostupnosti přímé PCI) nemocnému s STEIM či čerstvým blokem Tawarova raménka

musí být vždy dokumentováno přítomností jasné kontraindikace nebo nesplněním indikačních kritérií. Nemocní s kontraindikacemi trombolýzy musejí být ihned převezeni do centra provádějícího urgentní koronarografii s navazující PCI. Časný prospěch z trombolytické léčby, vyjádřeným snížením mortality, přetrvává po dobu 10-12 let. Pro okamžitou i dlouhodobou prognózu nemocného s STEIM je důležité, aby trombolytická léčba byla zahájena co nejdříve od počátku symptomů.

Obnovení průtoku koronární tepnou zastavuje postup nekrózy srdečního svalu. Zisk z trombolýzy je pro nemocného největší, pokud je aplikována v prvních 70 minutách. V tomto časovém intervalu můžeme očekávat největší ovlivnění mortality a omezení rozsahu infarktového ložiska.

Největší studií hodnotící účinek přednemocniční trombolýzy byla studie EMIP. Tato studie randomizovala 5 469 nemocných do dvou skupin. V první byli nemocní léčeni tPA před přijetím do nemocnice s následnou aplikací placebo v nemocnici. Ve druhé skupině dostávali nemocní placebo v terénu a následně tPA po přijetí do nemocnice. Autoři zjistili významně nižší mortalitu u podskupiny nemocných, kterým byla aplikována léčba dříve než 90 minut před přijetím do nemocnice.

Hlavním ukazatelem účinnosti trombolytické léčby je průchodnost infarktové tepny. Nejpresnější je koronarografické ověření průchodnosti, které se vyjadřuje stupnicí TIMI:

- **průtok TIMI 0** – nepřítomnost antegrádního průtoku přes uzávěr koronární tepny
- **průtok TIMI 1** – extrémně zpomalený antegrádní průtok přes subtotální uzávěr koronární tepny s neúplným plněním řečiště za stenózou
- **průtok TIMI 2** - opoždění antegrádní průtok přes stenózu koronární tepny s úplným plněním řečiště za stenózou
- **průtok TIMI 3** – normální průtok koronární tepnou (může být i při přítomnosti významné reziduální stenózy).

Pouze normální průtok TIMI 3 je spojen se zlepšením funkce komory a přežitím nemocných. Prognóza nemocných s průtokem TIMI 2 je podobná prognóze nemocných s průtokem TIMI 0 nebo TIMI 1.

Řada dalších klinických rizikových faktorů zjištěných již při přijetí koreluje se stupněm přežívání u nemocných léčených trombolýzou. Významně horší prognózu mají nemocní starší 65 let, s tělesnou hmotností nižší než 70 kg, předchozím IM, předchozím

koronárním bypassem, známkami selhávání levé komory (Killip II.-IV.), přední lokalizací IM, hypotenzí, tepovou frekvencí vyšší než 100/min, nízkou ejekční frakcí levé komory a hemodynamicky závažnými komorovými i supraventrikulárními arytmiemi.^(1,5)

2) Antiagregační léčba

Klíčovou úlohu v patogenezi akutních koronárních syndromů hrají krevní destičky. Po ruptuře nestabilního aterosklerotického plátu dochází k aktivaci a adhezi destiček, které vytváří jádro rostoucí trombotické masy. K aktivaci destiček vede také použití trombolytické léčby a dochází k ní i 24-48 hodin po přímé koronární angioplastice. Povrch nestabilního plátu zůstává i po úspěšné reperfuzi místem, kde stále dochází ke zvýšené aktivaci a následné agregaci destiček s možností následné trombotické reokluze. Proto se snažíme každému nemocnému s podezřením na vznikající infarkt myokardu aplikovat co nejrychleji antiagregační léčiva.

Lékem první volby je v současné době **kyselina acetylsalicylová**. Její antiagregační aktivita je způsobena nevratnou acetylací a blokádou cyklooxygenázy.⁽¹⁾ Blokuje oba její izoenzymy, jak cyklooxygenázu 1, tak cyklooxygenázu 2.⁽¹⁷⁾ Cyklooxygenáza katalyzuje první krok syntézy tromboxanu (TxA2) z kyseliny arachidonové. Dojde k tomu, že destičky nejsou schopny syntetizovat nový enzym. Tento defekt přetrvává po celou dobu jejich života.

Příznivý účinek ASA podané v prvních 24 hodinách po vzniku akutního IM prokázala především studie ISIS-2. V této studii bylo randomizováno 17 187 nemocných k léčbě 160 mg ASA, intravenóznímu podání streptokinázy, léčbě oběma těmito léky a do skupiny, v níž nebyl podáván žádný lék. Léčba samotnou ASA zaznamenala vysoce významné snížení mortality. Po pěti týdnech o 23 %, což je téměř shodné se samotným podáním streptokinázy, kde je snížení 25 %. Přidání ASA ke streptokináze mělo aditivní účinek (snížení mortality o 42 %).

Jak dlouho je nutné podávat ASA po infarktu myokardu, nebylo zatím ověřeno v žádné prospektivní randomizované studii. Proběhly retrospektivní randomizované studie, kde došlo u nemocných léčených ASA, ke sníženému výskytu cévních příhod (IM, cévní mozková příhoda a úmrtí z cévních příčin). Příznivý účinek ASA nebyl závislý na věku, pohlaví ani přítomnosti diabetes mellitus. Vzhledem k těmto údajům

by měla léčba ASA po IM probíhat dále bez časového omezení. Úvodní nasycovací dávka by měla být v rozmezí 160-325 mg. V současné době neexistují přesvědčivé doklady o účinnosti dávek menších než 75 mg denně v chronické udržovací fázi. Dávky 75-160 mg denně jsou postačující, důkazů je však nedostatek. Proto se doporučuje obvykle dávka vyšší než 150 mg denně. Účinek ASA po jejím vynechání přetrvává 5-7 dnů.

Používání ASA při léčbě IM a v sekundární prevenci vykazuje mimořádně příznivý poměr výdaje/účinek. Bylo vypočítáno, že zabránění jednomu předčasnému úmrtí nemocného s IM užitím ASA stojí pouhých 13 USD. Při použití streptokinázy stoupne cena na 12 000 USD, u tPA dokonce na 88 000 USD.

Přes všechny uvedené přednosti není ASA celosvětově u nemocných s infarktem myokardu stále dostatečně využívána. Například v databázi Medicare bylo zjištěno, že pouze 61 % starších nemocných užívalo ASA v průběhu prvních dvou dnů po infarktu myokardu.⁽¹⁾

Jako další protidestičkovou látku si můžeme uvést **indobufen**. Na rozdíl od ASA blokuje tromboxansyntetázu reverzibilně. Po přerušení léčby se funkce trombocytů upraví do 24 hodin. Většinou se používá v těch případech, kdy nelze použít ASA, nebo před chirurgickými zákroky, kdy chceme zabránit riziku krvácení. Dávkuje se obvykle ve dvou denních dávkách po 100-200 mg.⁽¹⁷⁾

Jinými antiagregačně účinnými léky jsou thienopyridiny **ticlopidin** a **clopidogrel**. Ticlopidin můžeme zařadit do 1. generace. Často se u něj vyskytuje špatná tolerance (až u 20 % léčených). Clopidogrel můžeme zařadit do 2. generace.⁽¹⁶⁾ Tyto léky můžeme použít i u nemocných s alergií nebo gastrointestinální intolerancí ASA. Inhibují adenosindifosfátový receptor a tím blokují agregaci destiček. Ticlopidin se podává v dávce 250 mg dvakrát denně. Nověji používaný clopidogrel má méně nežádoucích účinků a jeho výhodou je, že ho můžeme podávat v jedné denní dávce. Jeho antiagregační účinek nastupuje oproti ASA pomaleji (za 4-6 hodin). Proto není vhodný k akutnímu zahájení léčby. Nástup účinku lze urychlit (na asi 2 hodiny) vyšší nasycovací dávkou 300 mg. Udržovací dávka je 75 mg za den. Clopidogrel, stejně jako ticlopidin, můžeme kombinovat s ASA. Tato kombinace se užívá k zabránění reokluzi a aplikuje se po dobu jednoho měsíce po implantaci intrakoronárních stentů jako prevence trombózy stentu.⁽¹⁾ Do této skupiny můžeme zařadit také **prasugrel**. Jedná se o lék 3. generace, který se zatím testuje ve třetí fázi klinického zkoušení.⁽¹⁶⁾

I po úspěšné trombolýze nebo PCI může u některých nemocných s akutním infarktem myokardu vzniknout časná nebo pozdní reokluze infarktové tepny, a to i přes současné podávání ASA s heparinem. Aktivace destiček tromboninem a řadou dalších agonistů nezávislých na metabolismu kyseliny arachidonové umožňuje expresi glykoproteinových receptorů IIb/IIIa na povrchu destiček a jejich následnou agregaci. Tato skutečnost vedla k vývoji nové skupiny antiagregačně působících léků, kterými jsou blokátory destičkových glykoproteinových receptorů GP IIb/IIIa. Ty existují ve formě monoklonálních protilátek (**abciximab**), peptidů (**eptifibatid**), a nepeptidových malých molekul (**tirofiban**), které se aplikují intravenózně.⁽¹⁾ Eptifiban a tirofiban jsou kompetitivními inhibitory. To znamená, že pokud lék vysadíme, obnoví se normální schopnost trombocytů agregace. Naproti tomu vazba abciximabu je ireverzibilní, tudíž se po vysazení nedá schopnost agregace trombocytů obnovit.⁽¹⁶⁾

Perorální forma těchto léků zatím není účinná. Výsledky prvních studií OPUS TIMI 16 (orbofiban), SYMPHONY (sibrafiban) a EXCITE (xemilofiban), které je testovaly u nemocných s akutními koronárními syndromy, byly velkým zklamáním. Bohužel docházelo k vyššímu počtu úmrtí a závažných krvácivých i trombotických komplikací oproti placebu.

Ve studii TIMI 14 byla část nemocných s akutním IM léčena redukovanou dávkou tPA (15 mg bolus následovaný 35-50 mg během 60 minut) + abciximabem. Kombinovaná léčba vedla oproti samotné plné dávce tPA k vyšší incidenci TIMI 3 v infarktové tepně. Závažné krvácení bylo zaznamenáno u 7 % nemocných léčených touto kombinací.

Do studie EPIC bylo zařazeno 2099 nemocných podstupujících rizikovou PCI. Z nich u 64 se jednalo o intervenci do 12 hodin od vzniku akutního IM. Studie hodnotila význam přidání **abciximabu** při PCI ve formě bolusu a/nebo následné 12 hodin trvající infuze. Příznivý účinek abciximabu přetrvával i po 6 měsících. Nejlepší výsledky byly dosaženy u skupiny léčené bolusem a následnou 12 hodin trvající infuzí abciximabu. Po abciximabu však byl zaznamenán vyšší výskyt závažných krvácení, a to 24 % (po placebu 13 %). Příznivé výsledky po podání abciximabu u nemocných s STEIM léčených primární PCI prokázala i studie RAPPORT

Novější studie ADMIRAL ukázala výhody použití abciximabu u nemocných s STEIM při primární PCI s implantací stentu. Oproti placebu byl ve skupině s abciximabem zjištěn rychlejší návrat průtoku TIMI 3 v infarktové tepně, významné zlepšení systolické funkce levé komory a lepší 30denní prognóza. Hlavní možnou

komplikací po podání abciximabu před primární PCI je trombocytopenie, která se objevuje během prvních 24 hodin u 0,5 až 1,6 % nemocných. Většinou však nevede k závažným krvácivým komplikacím.

Srovnávací studie TARGET prokázala lepší účinnost abciximabu oproti tirofibanu u nemocných podstupujících PCI. V praxi se abciximab aplikuje jako bolus v dávce 0,25 mg/kg s následnou 12 hodin trvající infuzí 0,125 mg/kg/min.

Účinnost a bezpečnost **eptifibatidu** u nemocných s akutním IM léčených akcelerovaným podáním tPA + ASA + i.v. heparinem byla testována ve studii IMPACT-AMI. Průtok TIMI 3 v infarktové tepně byl v 90. minutě častější u nemocných léčených eptifibatidem oproti placebo (66 vs. 39 %). Výskyt závažných krvácení při kombinaci tPA + eptifibatid byl 15 %.

Na závěr můžeme říci, že blokátory glykoproteinových receptorů jsou společně s kyselinou acetylsalicylovou indikovány u nemocných s vysokým rizikem úmrtí a rekurentní ischémie. Pouze však před primární PCI, při ní a po ní. Jejich kombinace s trombolitiky sice nepatrně zvyšuje procento dosažení průtoku TIMI 3 infarktovou tepnou, ale za cenu nepřijatelně vysokého rizika závažných krvácivých komplikací.^(1,6)

3) Antikoagulační léčba

Při tvorbě trombu hraje velmi důležitou roli trombin. Aktivuje krevní destičky, přeměňuje fibrinogen na fibrin a aktivuje faktor XIII, který stabilizuje trombus. Při léčbě IM se jako další léčiva užívají antikoagulantia. Především **heparin** a jeho nízkomolekulární formy. Heparin je nepřímým inhibitorem trombinu. Po vytvoření komplexu s cirkulujícím kofaktorem antitrombinem III (AT III) inhibuje trombin, faktor Xa a v menší míře také faktory XIIa, XIa a IXa.

Nefrakciovaný heparin a nízkomolekulární hepariny mají přibližně stejný účinek. Nízkomolekulární formy mají však lepší biologickou dostupnost, stabilnější účinnost a jednodušší dávkování podle hmotnosti nemocného.⁽¹⁾ U nás se z nízkomolekulárních heparinů používají **enoxaparin, dalteparin, nadroparin, reviparin** a **tinzaparin**.^(4,7) Jako další si můžeme uvést **fondaparinux**. Jedná se syntetický analog, který selektivně inhibuje faktor Xa. Má vynikající biodostupnost po subkutánním podání. Díky poločasů 17 hodin ho můžeme dávkovat jednou denně. Doporučená dávka je 2,5 mg s.c. za den,

bez nutnosti úpravy dávky dle hmotnosti. Při aplikaci je doporučena kombinace s nefrakcionovaným heparinem. Podle studie OASIS-5 bylo zjištěno statisticky významné snížení výskytu závažného krvácení. Pravděpodobně se jedná o bezpečnější alternativu dosud používaných antikoagulancií. **Idraparin** je derivát fondaparinuxu, který má velkou afinitu k antitrombinu. Jeho poločas je 130 hodin a dává se jednou týdně.^(12,25) Nedávno byl k použití uvolněn **bemiparin**, zatím s ním není mnoho zkušeností. Můžeme ho zařadit do skupiny tzv. ULMWH (Ultra Low Molecular Weight Heparin).⁽³⁰⁾

V další části této kapitoly se budeme bavit o „heparinu“ a budeme tím mít na mysli obě jeho formy.

Ačkoliv je heparin často používán k léčbě nemocných s STEMI, jsou důkazy o jeho příznivém účinku omezené. V éře před používáním reperfúzní léčby byl heparin používán na omezení velikosti infarktového ložiska, prevenci reinfarktu a snížení incidence systémové a plicní embolizace u nemocných s IM. Metaanalýza studií z této doby, kdy nebyla používána ASA a trombolýtika, ukazuje na významné 22 % snížení mortality nemocných. Odlišné jsou výsledky studií, při nichž byla použita farmakologická reperfúzní léčba. První velká randomizovaná prospektivní studie používající ASA a streptokinázy byla studie ISIS-2. Tato studie nezaznamenala rozdíly v 35denní mortalitě u nemocných, u kterých byl aplikován intravenózní heparin, subkutánní heparin, a u kterých nebyl heparin použit. V angiografické substudii GUSTO 1 nevedlo přidání intravenózního heparinu ke streptokináze ke zvýšení průchodnosti infarktové tepny ani v 90. a 180. minutě, ani v 5. A 7. dnu. Stejně výsledky zaznamenala i studie DUCCS 1.

Zlepšení průtoku v infarktové tepně po přidání heparinu v 90. minutě bylo zaznamenáno pouze ve studii GUSTO 1 u podskupiny nemocných léčených akcelerovanou dávkou tPA. Účinek však nepřetrvával při pozdějších kontrolách. Účinek heparinu podávaného k trombolýtiku subkutánně byl zjišťován ve studiích GISSI 2 a ISIS 3 u více než 62 000 nemocných. Přidání subkutánního heparinu k ASA nevedlo ke snížení mortality, ale bylo spojeno se zvýšeným rizikem závažného krvácení. Na základě výsledků studie GUSTO 1 je nefrakcionovaný heparin při léčbě IM s elevacemi ST (STEMI) přidáván spolu s ASA k tPA. Aplikuje se jako bolus. Následuje intravenózní infuze po dobu 2-3 (max. 7) dní. Údaje, které by prokazovaly účinnost přidání heparinu k trombolýze s použitím streptokinázy, anistreplázy nebo urokinázy, nejsou k dispozici.

V prvních 24 hodinách hrozí při používání kombinace **heparinu a streptokinázy** zvýšené riziko závažných krvácivých komplikací. Toto riziko hrozí i při podání plné dávky heparinu v kombinaci s blokátory GP IIb/IIIa. Ve studii ASSENT 3 bylo 6095 nemocných s STEMI randomizováno do skupiny léčené plnou dávkou bolusového trombolytika tenekteplázy + enoxaparinem, poloviční dávkou tenekteplázy + abciximaben + poloviční dávkou nefrakciovaného heparinu nebo plnou dávkou tenekteplázy + nefrakciovaným heparinem dle hmotnosti. Kombinovaný ukazatel mortality a reinfarktu do 30 dní byl nejnižší při léčbě trombolýzou + enoxaparinem. Riziko závažných krvácivých komplikací u nemocných léčených enoxaparinem nebo plnou dávkou nefrakciovaného heparinu bylo podobné (3 % vs. 2,2 %). Nejvyšší incidence závažných krvácivých komplikací byla při léčbě kombinací trombolytika + abciximabu + nižší dávky nefrakciovaného heparinu (4,3 %).

Před PCI musí být nemocný s IM léčen ASA a heparinem. Pokud má recidivující či přetrvávající stenokardie (zvláště při infarktu bez elevací ST), musí heparin dostávat až do revaskularizace. Jinak by hrozil rozvoj infarktu v důsledku „rebound“ hyperkoagulace po vysazení heparinu. Vhodné je i podávání blokátorů destičkových receptorů GP IIb/IIIa nebo clopidogrel. Po PCI stačí clopidogrel (či ticlopidin) po dobu jednoho měsíce (jen u nemocných s implantovaným stentem) a ASA u všech nemocných dlouhodobě.

U nemocných po IM s vysokým rizikem systémové nebo plicní embolizace je indikována terapie **heparinem** s následným podáváním **warfarin** po dobu 1-3 měsíců. Hrozí embolizace hlavně do centrálního nervového systému. Další indikační skupinu tvoří nemocní se vznikem fibrilace síní. Pokud nejsou přítomny kontraindikace, antikoagulační léčba by u nich měla být podávána dlouhodobě.

Riziko rekurentních kardiovaskulárních příhod zůstává u nemocných po IM vysoké. Mortalita se pohybuje v prvních 12 měsících kolem 10 % a v dalších letech kolem 5 %. Proběhlo několik studií, které zkoumaly profylaktické **dlouhodobé podávání warfarinu u nemocných, kteří nebyli léčeni trombolytiky**. Ve studii ASPECT bylo 3404 nemocných po IM léčeno warfarinem nebo placebem. Nemocní nebyli léčeni protideštičkovými léky. Warfarin po 37 měsících sledování snížil riziko rekurentního IM za cenu většího výskytu závažných krvácivých komplikací (4,3 % vs. 1,1 %). Mortalita v obou skupinách byla shodná. Ve studii WARIS bylo randomizováno 1214 nemocných po IM do skupiny léčené warfarinem nebo skupiny s placebem.

Nemocní neužívali ASA. Po tříletém sledování snížil warfarin mortalitu ze všech příčin (15,5 % vs. 2,3 %) a počet reinfarktu (13,5 % vs. 20,4 %).

Účinek dlouhodobé **kombinované léčby warfarinem a kyselinou acetylsalicylovou** po IM sledovala studie CHAMP. Celkem 5059 nemocných po IM bylo randomizováno do skupiny užívající 80 mg ASA denně a skupiny užívající stejnou dávku ASA společně s warfarinem. Po 2,7letém sledování nebyly mezi oběma skupinami zjištěny významné rozdíly v mortalitě a výskytu rekurentního IM. Ve skupině léčené kombinací ASA a warfarinu bylo zjištěno více závažných krvácivých komplikací. Studie WARIS-2 srovnávala u 3630 nemocných po IM léčbu ASA 160 mg denně s léčbou warfarinem nebo kombinací nižší dávky warfarinu a nižší dávky ASA denně. Kombinace warfarinu a ASA byla nejúčinnější strategií, ne však statisticky významně účinnější než samotný warfarin. Sloučený ukazatel úmrtí a reinfarktu byl zjištěn u 24,5 % nemocných léčených samotnou ASA, 19,4 % nemocných léčených samotným warfarinem a 17,4 % nemocných léčených kombinací warfarinu a ASA.

Randomizované studie nezaznamenaly účinnost **dlouhodobého podávání warfarinu u nemocných po IM, kteří byli léčeni trombolitiky**. Ve studii AFTER byli po trombolytické léčbě randomizováni nemocní do skupiny léčené ASA a skupiny léčené warfarinem. Po třech měsících nebyl zjištěn rozdíl ve výskytu srdeční smrti a rekurentního IM. Také studie CARS nezjistila žádné významné rozdíly u nemocných. Ti byli randomizováni do skupiny užívající denně ASA a skupiny užívající ASA v kombinaci s nízkou dávkou warfarinu.

Souhrnně tedy můžeme říci, že na základě metaanalýz 44 studií, zahrnující údaje celkem 23 397 nemocných po IM vyplývá, že ve srovnání s placebem, snižuje dlouhodobá léčba warfarinem riziko smrti o 18-22 % a rekurentního IM o 42-52 % za cenu 2,4 krát vyššího nárůstu krvácivých komplikací. Ve srovnání s léčbou samotnou ASA nesnižuje léčba warfarinem riziko smrti nebo rekurentního IM. Kombinovaná léčba warfarinem a ASA je při snižování těchto ukazatelů účinnější než samotná ASA, avšak za cenu 1,9 krát vyššího výskytu závažných krvácivých komplikací.⁽¹⁾

Proběhla také velmi rozsáhlá studie SYNERGY. Snažila se zodpovědět otázku, zda je léčba enoxaparinem přínosná a bezpečná i u pacientů s akutním koronárním syndromem, kteří jsou katetrizováni velmi časně. Studie prokázala, že enoxaparin je minimálně stejně účinný a bezpečný jako nefrakcionovaný heparin u pacientů s AKS bez ST elevace. Zvolený způsob antikoagulace by však měl zůstat po celou dobu léčby stejný.⁽³¹⁾

3.9.3.2 Ostatní farmakoterapie

1) Beta- blokátory

Další skupinou léků používaných při léčbě akutního IM a následně v sekundární prevenci jsou β -blokátory. Řada klinických studií prokázala při jejich důsledném podávání snížení mortality, a to jak u nemocných s Q-IM, tak i u nemocných s non-Q-IM. β -blokátory snižují spotřebu kyslíku v srdečním svalu, snižují srdeční frekvenci, systémový krevní tlak a kontraktilitu. Výsledkem je příznivé ovlivnění srdeční remodelace, diastolické i systolické funkce komor a snížení vzniku prasknutí volné stěny.

Údaje ze studií dokazují, že časná aplikace, ale i pozdější podání β -blokátorů vede ke snížení nemocniční mortality. U nemocných léčených trombolýzou snižují β - blokátory incidenci mozkového krvácení o 31 %. Přes tato zjištění je používání β - blokátorů u nemocných s akutním IM stále nedostatečné. Často jsou podávány v dávkách nižších, než které se ukázaly jako účinné v jednotlivých studiích. Ačkoliv 80-90 % všech nemocných s IM je vhodných pro aplikaci β -blokátorů, pouze 15-70 % je skutečně dostane. Důvodem nižšího užívání β -blokátorů u nemocných s IM je obava před nežádoucími účinky léčby a často neznalost nebo nezkušenost ošetřujícího lékaře. Většinou nebyly β -blokátory předepisovány starším pacientům, pacientům s inzulin-dependentním diabetes mellitus a chronickou obstrukční plicní nemocí.

Mezi absolutní kontraindikace β -blokátorů je kardiogenní šok, edém plic, A-V blok II. a III. stupně a respirační insuficience při astma nebo chronické obstrukční plicní nemoci.

Všichni nemocní, u kterých není přítomna absolutní kontraindikace, by měli být v časném stádiu IM léčeni β -blokátorem. Při přítomnosti relativní kontraindikace je třeba zkusit snášenlivost léku počátečními velmi nízkými dávkami a následně se pokusit titrovat dávku k dávce co nejvyšší, která ještě nevede k projevům nežádoucích účinků. Tuto dávku je pak nutné podávat dále bez časového omezení po propuštění nemocného.^(1,5)

2) Inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin

Inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin (inhibitory ACE) jsou další skupinou léků, u nichž byl prokázán příznivý účinek při časně aplikaci i během jejich

chronického podávání u nemocných s infarktem myokardu. Pokud je jejich aplikace zahájena v průběhu prvních 24 hodin až 16 dnů dochází k výraznému snížení mortality nemocných. Největší prospěch z této léčby mají nemocní se sníženou funkcí levé komory (ejekční frakce pod 40 %), se známkami srdečního selhání a nemocní s diabetem.

Proběhlo několik studií, do kterých byli zahrnuti nemocní s nízkou ejekční frakcí. Po aplikaci **captoprilu** došlo ke snížení kardiovaskulární mortality o 21 %, výskyt srdečních selhání se snížil o 37 % a výskyt rekurentního IM se snížil o 25 %. Podobných výsledků bylo dosaženo i při aplikaci **trandolaprilu**, **zofenoprilu** a **ramiprilu**.

Na základě současných znalostí by měla být léčba inhibitory ACE zahájena do 24 hodin po IM u všech nemocných, kteří mají systolický tlak nad 90 mmHg. Někdy musíme léčbu přerušit kvůli významnému zhoršení renálních funkcí. Kontraindikací je alergie na inhibitory ACE, gravidita, hypotenze, šok a renální problémy spojená s léčbou inhibitory ACE. Léčbu je doporučeno zahájit nízkými dávkami, které jsou postupně titrovány na dávky, které byly úspěšně použity ve studiích.

I přesto, že je prokázán zisk z léčby u výše uvedených skupin nemocných, nejsou zatím inhibitory ACE dostatečně využívány.^(1,29)

3) Hypolipidemika

Mezi nejčastěji užívané hypolipidemika patří **statiny**. Statiny jsou inhibitory HMG-CoA-reduktázy. Uplatňují se jak v primární tak sekundární prevenci ischemické choroby srdeční (ICHS) a IM. Jejich příznivý účinek u nemocných s ICHS je dán snížením celkového a LDL-cholesterolu, stabilizací sklerotických plátů, snížením agregace destiček, antioxidačním působením, příznivým ovlivněním endotelové dysfunkce a imunomodulací.

V primární prevenci IM bylo zjištěno, že léčba statinem snížila riziko vzniku infarktu myokardu, cévní mozkové příhody o jednu třetinu. U nemocných po IM došlo po užívání statinů k výraznému zlepšení prognózy. Jednalo se jak o nemocné se zvýšenou koncentrací celkového cholesterolu, tak o nemocné s mírně zvýšenou nebo normální koncentrací lipidů. Souhrnně tedy můžeme říci, že statiny snižují výskyt koronárních příhod a celkovou mortalitu o 21 %. Oproti ostatním hypolipidemikům snižují statiny mortalitu nejvíce.

S léčbou statinů začínáme bez ohledu na vstupní hodnoty lipidů od prvního dne hospitalizace. V České republice se užívá fluvastatin, simvastatin, atorvastatin a rosuvastatin.^(5,11)

4) Nitráty

V posledních letech se podařilo objasnit mechanismus účinku nitrátů. Ty se pomocí volných sulfhydrylových skupin glutationu mění na nitrosotiol. Z něj se pak v endotelových buňkách uvolňuje oxid dusnatý, což je látka totožná s endoteliálním relaxačním faktorem. Nitráty působí vasodilataci a redistribuci krevního průtoku do nejvíce ischemizovaných vrstev myokardu. V systémovém řečišti vedou k venodilataci, snížení žilního návratu a poklesu metabolických nároků myokardu.⁽¹⁰⁾

Proběhlo několik studií, ale v žádné z nich nebylo zjištěno významné snížení mortality při léčbě nitráty. V současné době je proto léčba intravenózními nitráty při akutním IM indikována pouze u symptomatických nemocných s rekurentní ischemií, levostrannou srdeční nedostatečností a/nebo hypertenzí po dobu 24-48 hodin.⁽¹⁾

5) Blokátory kalciových kanálů

Blokátory kalciových kanálů blokují vstup vápenatých iontů do buňky, snižují jeho intracelulární koncentraci, a tím vedou k relaxaci hladké svaloviny v cévní stěně, snížení kontraktility myokardu a snížení elektrické dráždivosti a vodivosti převodního systému.⁽¹⁰⁾

Bylo zjištěno, že krátkodobě účinkující dihydropyridiny způsobují vzestup časné mortality, proto jsou v současné době kontraindikovány. **Verapamil** a **diltiazem** mohou být použity u nemocných s akutním IM, normální funkcí levé komory a při nepřítomnosti atrioventrikulárního bloku, u kterých jsou kontraindikovány β -blokátory.⁽¹⁾

3.9.4 Komplikace léčby srdečního infarktu

1) Nežádoucí účinky

Trombolytika

Mezi základní nežádoucí účinek patří krvácení, které bývá většinou mírné. Méně často se objevuje alergická reakce, horečka a výjimečně (hlavně u streptokinázy) se může vyskytnout anafylaktický šok.

Antiagregancia

Mezi hlavní nežádoucí účinky kyseliny acetylsalicylové patří převážně krvácení do zažívacího traktu (hlavně při vyšších dávkách) a dráždění gastrointestinálního traktu (GIT). Většinou se vyskytuje dyspepsie, nauzea zvracení. Tento nežádoucí účinek můžeme zmírnit podáním léku po jídle. Přibližně u jednoho procenta pacientů se může vyskytnout nebezpečné mozkové krvácení.

U ticlopidinu a clopidogrelu se mohou vyskytovat hemoragie, gastrointestinální obtíže a leukopenie. Obecně je clopidogrel lépe tolerován než ticlopidin.

U blokátorů destičkových glykoproteinových IIb/IIIa receptorů se nejčastěji vyskytuje krvácení, horečka a bolesti hlavy.

Antikoagulancia

U heparinu se podobně jako u ostatních skupin léčiv vyskytuje nejčastěji krvácení. Zvláště do močového a trávicího ústrojí nebo nadledvin. Užívání heparinu může způsobit také trombocytopenii, která ještě zvyšuje riziko krvácení. Po dlouhodobém podávání se může objevit osteoporóza. Mezi méně častý nežádoucí účinek patří hypersenzitivní reakce. U nízkomolekulárních heparinů se objevují stejné nežádoucí účinky jako u heparinu, ale jejich výskyt je méně častý.

U perorálně podávaných antikoagulancií (např. warfarinu) se objevuje krvácení, které můžeme pozorovat v kůži nebo jako okulní krvácení v trávicím ústrojí, v ledvinách, mozku, děloze nebo i plicích. Vzácně se může objevit průjem, nekróza tenkého střeva nebo kůže a dermatitida.^(10,14,17) U nefrakcionovaných heparinů existuje specifické antidotum, které ruší jejich antikoagulační účinek (protamin sulfát). U většiny nových látek takové specifické antidotum neexistuje.⁽²¹⁾

2) Lékové interakce

Antiagregancia

Pokud kombinujeme ASA s warfarinem, nesteroidními antiflogistiky nebo kortikoidy zvýší se výrazně riziko vzniku krvácivých komplikací. ASA zesiluje účinek metotrexátu, sulfonamidů, sulfonylureových antidiabetik a acetazolamidu. Naopak oslabení účinku nastává při podání ASA současně s ACE inhibitory při antihypertenzní léčbě.

Ticlopidin a clopidogrel zesilují účinek ASA, antikoagulancií, cyklosporinu a teofylinu. Cimetidin naopak zvyšuje účinek ticlopidin.

Účinek tirofibanu zvyšuje ASA, ticlopidin, perorální antikoagulancia, heparin a nízkomolekulární hepariny.

Antikoagulancia

Při léčbě kumariny se mohou vyskytnout závažné lékové interakce, proto bychom při jejich aplikaci měli vždy zvážit riziko. U kumarinů existuje hodně látek, které zvyšují i snižují jejich antikoagulační působení. Mezi látky, které zvyšují antikoagulační účinek, patří alkohol (akutní příjem), alopurinol, amiodaron, heparin, ASA, nesteroidní antiflogistika, hormony štítné žlázy, cefalosporiny, chloramfenikol, erytromycin, klotrimazol, lovastatin a další. Látky, které naopak snižují antikoagulační působení kumarinů, jsou: alkohol (chronický příjem), amoniglutetimid, diuretika, antacida, fenobarbital, karbamazepin, sukralfát, cholestyramin, griseofulvin, fenytoin, rifampicin atd. ^(10,14,17)

3.10 Krvácení do zažívacího traktu

3.10.1 Žaludeční a dvanáctníkový vřed

Jako první toto onemocnění popsal před 150 lety Cruveilhier. Uvedl, že příčiny tohoto onemocnění jsou zahaleny hlubokou temnotou. Od této doby prodělaly názory na toto onemocnění velmi složitý vývoj. Přelom nastal v roce 1983, kdy J. Warren a B. Marshall popsali *Helicobacter pylori*. Jedinou nezbytnou podmínkou pro vznik vředu je

přítomnost kyseliny chlorovodíkové v žaludečním sekretu. Stále platí výrok německého internisty Schwarze z roku 1910, který řekl „není kyselina, není vřed“.⁽²⁾

Působením kyselé žaludeční šťávy se mohou na sliznici vytvořit léze označované jako **peptické léze**. Povrchové léze, které sahají k muscularis mucosae označujeme jako **eroze** a léze přestupující do muscularis mucosae jako **vřed**. Peptický vřed vzniká nejčastěji v dvanáctníkovém bulbu nebo žaludku.

Na povrchu žaludeční sliznici se vyskytují ochranné faktory, které zabraňují vzniku vředu. Mezi tyto faktory můžeme zařadit:

Hydrogenkarbonáty, které mají velký význam při neutralizaci kyselé žaludeční šťávy. Nemocní s vředem tvoří obecně méně hydrogenkarbonátů, než zdravé osoby.⁽⁹⁾

Hlen zajišťuje za normální okolností dostatečnou ochranu proti agresivnímu působení žaludeční šťávy. Při jeho poruše dochází k poškození sliznice.⁽¹⁴⁾

Prostaglandiny. Vznikají z fosfolipidů cestou arachidonové kyseliny, která je konvertována na prostaglandiny a, prostacyklin a tromboxan 2. Prostacyklin je tvořen v žaludeční sliznici, inhibuje žaludeční sekreci a působí vazodilatačně. Prostaglandiny také inhibují uvolňování gastrinu. Proto vše co snižuje syntézu prostaglandinů v žaludeční sliznici, přispívá ke vzniku peptických lézí.

Samotný epitel tvoří určitou bariéru a podstatně omezuje vnikání vodíkových iontů.⁽⁸⁾

Růstové faktory. Mezi růstové faktory podporující růst a proliferaci žaludeční sliznice patří peptidy pocházející z trávicího ústrojí. Jako příklad můžeme uvést gastrin, somatostatin, prostaglandiny, epidermální růstový faktor a další. Všechny tyto faktory jsou důležité při ochraně sliznice.

1. Dvanáctníkový vřed

Příznakem dvanáctníkového vředu je skoro v 80 % epigastrická bolest. Přichází obvykle za 1-4 hodiny po jídle a často budí nemocného ze spánku. Ustupuje po najezení a po antacidech. Bolest se projevuje u každého nemocného jinak, někdy jako prostý tlak, jindy jako pálivá, křečovitá, připomínající bolest při velkém hladovění. Vředové příznaky jsou epizodické, trvají obvykle 1-2 týdny a výrazná bolest obvykle jen několik dnů. Relapsy se opakují 1-4krát za rok

2. Žaludeční vřed

Žaludeční vřed se sice v určitém smyslu liší od dvanáctíkového vředu, nemá však tak specifické příznaky. Bolest přichází dříve po jídle a odpověď na najedení nebo antacida bývá méně výrazná. Často se vyskytuje dyspepsie jako nauzea, zvracení, nechut' k jídlu, časná sytost aj.. Relativně často je nemocný asymptomatický, zvláště v pozdním věku nebo u vředů po NSAID. Bolest bývá obvykle tupá.

Obrázek č. 12: Obrázek zobrazující žaludeční vřed⁽⁸⁾



3.10.2 Etiologie a patogeneze

Na vzniku vředu se podílí řada faktorů. Jako první faktor můžeme zmínit **genetickou predispozici**. Tradičně se uvádí, že pro vrozenou dispozici svědčí výskyt vředové choroby u jednovaječných dvojčat. Mezi další faktory patří **nervové vlivy a emoce**. Stresující způsob života má vliv na častější vznik peptických vředů. Těžké stresové situace proto často vedou ke vzniku tzv. stresových vředů.

Existují také endogenní agresivní faktory, které se podílí na vzniku vředu. Tady můžeme zařadit **kyselou žaludeční sekreci**. Ve zdravém žaludku dochází při nízkém pH k inhibici produkce gastrinu a k poklesu žaludeční kyselosti. U nemocných s dvanáctíkovým vředem je tento mechanismus narušen a dochází k hyperaciditě.

Dalším faktorem je **sekrece pepsinu**. Studie dokazuje, že u osob s vyšší hladinou sérového pepsinogenu je až 3krát častější vznik peptického vředu než u osob s normální hladinou. Mezi další látky, které poškozují ochrannou hlenovou vrstvu, patří **žlučové kyseliny a lyzolecitin**.

Mezi exogenní agresivní faktory patří vliv některých léků, kouření, stres, nepřiměřená strava a pití a zejména vliv infekce *Helicobacter pylori*. Nejdříve si uvedeme vliv některých léků. Nebezpečné jsou **kortikosteroidy, 5-fluoruracil, preparáty zlata** a největší skupinu tvoří **analgetika**.

Kyselina acetylsalicylová: Bariéra žaludeční sliznice je tvořena zejména lipidoproteinovou vrstvou. Tato vrstva je propustná pro látky rozpustné v tucích, naopak pro látky rozpustné ve vodě propustná není. Při pH 2 je ASA z 95 % v neionizované formě a tudíž je rozpustná v tucích a může pronikat přes slizniční bariéru. Dochází k zpětné difuzi vodíkových iontů a poškození sliznice. Při pH 7 je ASA rozpustná ve vodě a přes bariéru neproniká. Po dlouhodobém užívání tohoto léku mohou vzniknout i hluboké vředy. Všechny slizniční léze mohou být zdrojem drobného, ale i těžkého krvácení do trávicího ústrojí.

Ostatní nesteroidní protizánětlivé léky: Tyto léky inhibují syntézu prostaglandinů, tím dochází ke snížení jejich cytoprotektivních účinků na sliznici. K poškození dochází asi u 1/3 nemocných užívajících nesteroidní protizánětlivé léky. Hlavně u starších osob vyvolávají eroze, vředy, často spojené s krvácením a dyspepsi. Proto je třeba opatrnosti při předepisování těchto léčiv.⁽⁹⁾

Další z exogenních faktorů je **alkohol, káva, pepř, koření a kouření**. Riziko se zvyšuje s počtem cigaret a délkou trvání kuřáctví. U stresových vředů dochází i k poruše mikrocirkulace ve sliznici žaludku.⁽²⁾

Velký podíl na vředové chorobě má také **infekce H. pylori**. U vředové choroby dvanáctníku můžeme infekci prokázat v 90-100 % případů. U žaludečních vředů je tento výskyt okolo 70 %. Přesné mechanismy účasti *H. pylori* na vzniku vředu nejsou sice dokonale známy, ale infekce vyvolává gastritidy, poruchy gastrinu, somatostatinu a poruchy kyselé žaludeční sekrece.

3.10.3 Komplikace žaludečního a dvanáctníkového vředu

1) Krvácení peptidického vředu

Peptický vřed je nejčastější příčinou krvácení v horní části trávicího ústrojí. Krvácení z peptického vředu se vyskytuje asi u 20 % pacientů trpících vředovou chorobou a je příčinou smrti až u 40 % těchto nemocných.

Krvácení z vředu může být drobné, projevující se jen **melenou** a slabostí z krevní ztráty. Na druhé straně však může být krvácení masivní, projevující se především **hematemezí**. Pacient se rychle dostává do hemoragického šoku. Letalita při masivním krvácení z peptického vředu je asi 15 %. Můžeme ji snížit hrazením krevních ztrát a včasnou indikací k chirurgickému výkonu.

2) Penetrace

Pod pojmem penetrace si můžeme představit, že nekrotizující proces začínající na sliznici postihuje postupně hlubší vrstvy gastroduodenální stěny. Postupná penetrace umožňuje okolní tkáňovou reakci, takže stěna gastroduodena zesílí.

Penetraci můžeme rozdělit do tří stupňů. První stupeň znamená pronikání vředu stěnou orgánu. U penetrace druhého stupně je tloušťka stěny gastroduodena výrazně zvýšená a v této změněné tkáni se nalézá vředový kráter. U třetího stupně vředový kráter proniká i do okolních orgánů.

Z praktického hlediska má dělení penetrace do stupňů význam snad jen proto, že druhý a třetí stupeň jsou indikacemi k chirurgickému výkonu.⁽⁹⁾

3) Perforace

Perforace peptidického vředu je, když vřed proniká stěnou orgánu rychle.⁽²⁾ Více než 15 % případů končí letálně, i když je diagnóza určena správně. Okamžitě po tzv. perforaci se vylije obsah gastroduodena do peritoneální dutiny a způsobí chemickou peritonitidu. Během 12-24 hodin se infekční agens pomnoží a změní charakter peritonitidy v purulentní. Tíže onemocnění a letalita jsou přímo závislé na době od perforace do uzavření otvoru na duodenu či žaludku.

Perforace se projevuje zpravidla jako náhlá, prudká, šokující bolest v horním epigastriu („jakoby probodnutí mečem“). Objevuje se zpravidla několik hodin po jídle. Nemocný většinou leží na zádech s pokrčenými koleny, velmi mělce dýchá, intenzita bolesti je obrovská. U nemocných je nutný chirurgický zákrok.⁽⁹⁾

Syndrom multiorgánové dysfunkce – MODS

Až u 15 % pacientů, kteří jsou přijati na pracoviště intenzivní medicíny, se vyvíjí syndrom multiorgánové dysfunkce. Tento syndrom je nejčastější příčinou jejich úmrtí. MODS můžeme definovat jako závažnou dysfunkci nejméně dvou orgánových systémů přetrvávající minimálně 24-48 hodin, vyvolaný celou řadou akutních inzultů (sepsy, trauma, šok apod.). Mortalita pacientů s MODS je mimořádně vysoká (30-100 %). Při selhávání jednoho orgánu je mortalita přibližně 6 %, zatímco při dysfunkci čtyř a více orgánů se zvýší mortalita až na 65 %. Až polovina všech interních diagnóz zahrnuje sepsi, pneumonii, srdeční selhání, srdeční zástavu a krvácení do horní části gastrointestinálního traktu. Nejčastější příčinou multiorgánové dysfunkce bývá seps. Nejvyšší mortalitu můžeme najít ve skupině nemocných se sepsí a doprovodnou dysfunkcí koagulace (53 %). Léčba spočívá ve včasné a agresivní léčbě vyvolávajícího onemocnění. Zatímco MODS už léčíme převážně podpůrně. Při léčbě je nezbytná dodávka kyslíku do celého organismu i jednotlivých oblastí a tkání. Snažíme se podpořit jednotlivé orgánové systémy, odstranit ložiska sepse a další spouštěcí faktory systémové zánětlivé reakce. U kriticky nemocných pacientů nasadíme antibiotika.^(28, 33, 34)

Tabulka č. 23: Definice a stupně dysfunkce vybraných orgánů⁽³⁴⁾

Funkce	Bez známek dysfunkce	Orgánová dysfunkce	Orgánové selhání
Renální	S-kreatinin ≤ 177μmol/l	S-kreatinin > 177μmol/l	CVVH (veno-venózní hemofiltrace)
Hematologické	Trombocyty normální, normální koagulace	Trombocyty nižší ≥ 25 %, abnormální PTT/Applt, bez krvácení	Krvácení, opakované transfúze, > 10 za 24 hodin
Gastrointestinální	Normální funkce, žádné krvácení	Ileus > 7 dní nebo krvácení vyžadující transfúze ≤ 6 za 24 hodin	Masivní krvácení vyžadující transfúze > 6 za 24 hodin

4 Experimentální část práce

4.1 Metody

4.1.1 Použitý materiál

Použitá data jsme získali z archivu a kartotéky I. interní kliniky, nemocničního informačního systému a informačního systému Transfuzního oddělení Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00, Olomouc. Přístup k databázím mi byl umožněn povolením ze strany ředitelství FN Olomouc na základě mé písemné žádosti o zpracování zmíněných informací ke studijním účelům. Při zpracování dat jsem dodržovala zásady mlčenlivosti ve vztahu k získaným údajům a principy anonymity konkrétních osob. Zpracování dat probíhalo pod systematickou kontrolou mého školitele.

4.1.2 Pracovní postup

U pacientů hospitalizovaných pro akutní srdeční infarkt na I. interní klinice Fakultní nemocnice Olomouc od roku 1998 do roku 2009 jsme vyhledávali výskyt závažného krvácení do zažívacího traktu, které jsme **definovali jako klinicky zjevné krvácení manifestující se hematemesou, nebo zvracením kávové sedliny, enterorrhagií, nebo melénou, spojené s nutností podání krevní transfuze, zpravidla spojené s poklesem červené krevní řady.**

U takto definovaného souboru nemocných jsme hodnotili faktory (onemocnění před hospitalizací, strategie léčby, použité léky, komplikace léčby, den zakrvácení, počet transfuzí a další faktory), které u nich předcházely tomuto onemocnění, případně se vyskytly v průběhu hospitalizace na I. interní klinice. Za závažné krvácení jsme považovali to, které si vyžádalo podání krevních transfuzí, zpravidla spojené s výrazným poklesem v krevním obraze. Data jsme shromažďovali v průběhu akademického roku 2009-2010. Důvodem takto dlouhého zvoleného časového intervalu byla skutečnost, že jsme chtěli do sledování zahrnout i období před zavedením intervenčních postupů srdeční revaskularizace. Poněvadž jsme se tak zpětně dostali do období před zavedením intranetového nemocničního informačního systému, vyplynula z toho obtížnost archivního dohledávání dokumentace. Klíčem ke kompletaci souboru proto byla definice závažného krvácení, které bylo podmíněno vynucením krevních

převodů. Mohli jsme se tak opřít o informační systém transfuzního oddělení, který byl v počítačové podobě již v uvedeném roce 1998.

Jednotlivá informace jsme získávali z chorobopisů získaných z kartotéky I. interní kliniky a pomocí informačního systému Transfuzního oddělení. Nejdříve jsme získali informace o všech pacientech, kteří dostali od roku 1998 do roku 2009 transfuze a byli zároveň hospitalizováni na I. interní klinice. Potom jsme v kartotéce dohledali jejich chorobopisy. Z nich jsme vybrali ty pacienty, kteří měli infarkt myokardu a v průběhu jeho léčby začali krvácet do zažívacího traktu a museli dostat transfuzi. S těmito pacienty jsme dále pracovali. Takto získaný soubor pacientů jsme rozdělili na skupinu nemocných, která svému závažnému stavu podlehla a zemřela, a na zbývající, kteří byli buď propuštěni domů, nebo byli přeloženi na jiné oddělení, či do jiné nemocnice.

4.1.3 Vyjádření výsledků

Jednotlivá data jsme zaznamenávali do tabulek vytvořených v programu Microsoft Excel. Z hlavních tabulek jsme vytvořili dílčí tabulky, z kterých jsme pak vytvořili výsečové a sloupcové grafy. Jednotlivé grafy a tabulky jsou uvedeny níže v textu.

4.1.4 Statistické vyjádření dat

Při statistickém hodnocení dat většina vytvořených tabulek obsahovala binární veličiny. Významnost jednotlivých binárních veličin jsme posuzovali na základě Fischerova faktoriálního testu nezávislosti. Tento test je obdobou známého chí-kvadrát testu nezávislosti. V naší situaci, kdy studovaný soubor tvořilo nevelké množství pozorovaných subjektů, byl Fischerův test vhodnější.

Východiskem hodnocení byla tabulka tvaru:

a	b	m_1
c	d	m_2
n_1	n_2	n

Podmíněná pravděpodobnost P , že při daných marginálních četnostech n_1, n_2, m_1, m_2 vznikne tabulka s četnostmi a, b, c, d je rovna

$$P = \frac{n_1!n_2!m_1!m_2!}{n!a!b!c!d!}$$

Do některých tabulek jsme zaznamenávali měřené veličiny (např. hodnoty krevního obrazu). Testovali jsme rozdílnost střední hodnoty jednotlivých veličin mezi skupinami přeživších a zemřelých. Rozdílnost jsme posuzovali na základě Welchovy modifikace známého t-testu. Klasický t-test předpokládá rovnost rozptylů měřené veličiny v obou skupinách. Welchova modifikace tento omezující předpoklad nemá.

Testová statistika má tvar:

$$\frac{\bar{X} - \bar{Y}}{\sqrt{S_X^2/m + S_Y^2/n}}$$

kde m je počet pozorování v první skupině, n počet pozorování v druhé skupině, \bar{X} je aritmetický průměr pozorování v první skupině, \bar{Y} je aritmetický průměr pozorování v druhé skupině, $S_X^2 = \frac{1}{m-1} \sum_{i=1}^m (X_i - \bar{X})^2$ je výběrový rozptyl v první skupině a analogicky definovaný S_Y^2 je výběrový rozptyl v druhé skupině.

Vypočítané hladiny významnosti jsou v grafu vyjádřeny následujícím způsobem:

$$p \leq 0,05 \quad *$$

$$p \leq 0,01 \quad **$$

$$p \leq 0,001 \quad ***$$

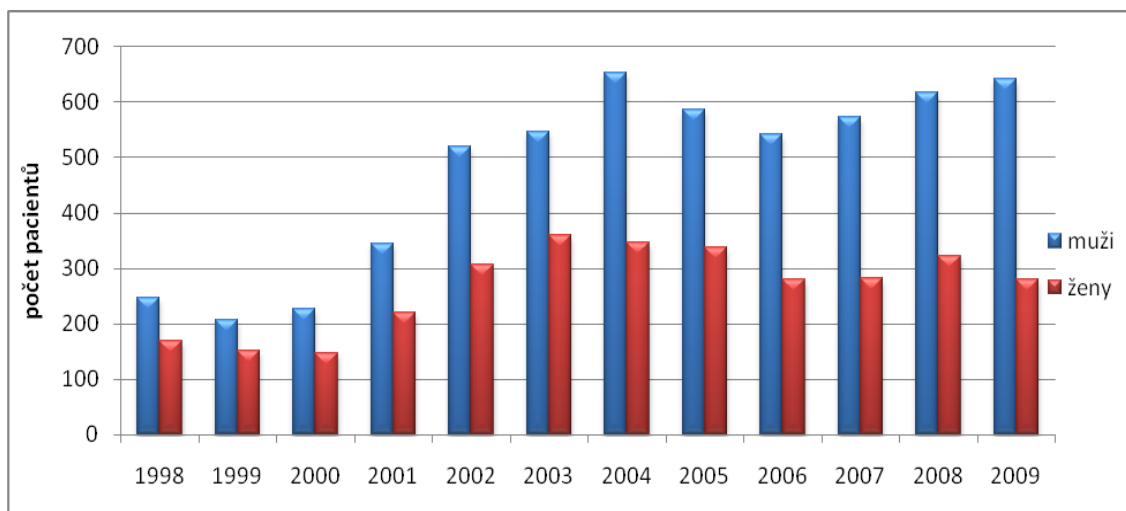
4.2 Soubor pacientů

4.2.1 Situace na I. interní klinice Fakultní nemocnice Olomouc

Tabulka č. 1: Počty hospitalizovaných pacientů s akutním infarktem myokardu na I. interní klinice Fakultní nemocnice Olomouc od roku 1998 do roku 2009.

Rok	Muži	Ženy	Celkem
1998	248	169	417
1999	207	152	359
2000	226	146	372
2001	345	221	566
2002	520	307	827
2003	546	359	905
2004	652	347	999
2005	586	339	925
2006	541	281	822
2007	573	282	855
2008	617	323	940
2009	643	281	924
Celkem	5704	3207	8911

Graf č. 1: Počet hospitalizovaných s akutním infarktem myokardu na I. interní klinice Fakultní nemocnice Olomouc od roku 1998 do roku 2009

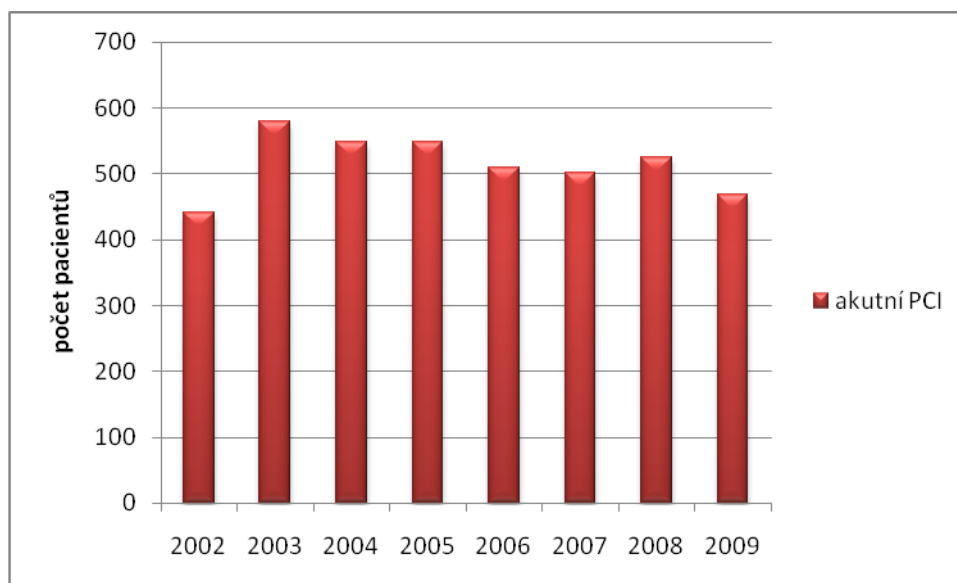


Z grafu a tabulky můžeme vyčíst, že v roce 2002 došlo k významnému nárůstu množství infarktů na I. interní klinice. Je to způsobeno tím, že v tomto roce byl zahájen program akutních koronárních intervencí v non-stop provozu, což bylo spojeno s přísunem pacientů z okolních nemocnic ve spádové oblasti. Z grafu je rovněž patrné, že infarkt myokardu postihuje častěji muže.

Tabulka č. 2: Počty provedených koronarografií, perkutánních koronárních intervencí (PCI) a akutních PCI na I. Interní klinice od roku 2002 do roku 2009

Rok	Všechny koronarografie	Všechny PCI	Akutní PCI
2002	2297	928	442
2003	2424	941	579
2004	2575	1036	548
2005	2497	1015	548
2006	2400	974	510
2007	2280	978	502
2008	2352	1122	524
2009	2362	1031	469
Celkem	19187	8025	4122

Graf č. 2: Počet provedených akutních PCI na I. interní klinice FNOL od roku 2002 do roku 2009

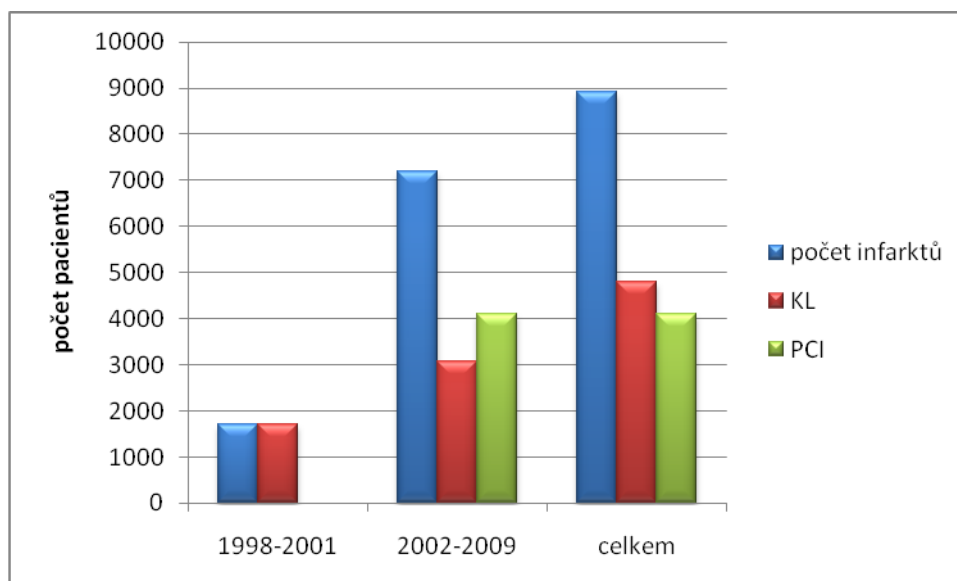


Tabulka a graf dokumentují diagnostické a terapeutické koronární výkony na I. Interní klinice FN Olomouc od zahájení nepřetržitého provozu v katetrizační laboratoři v roce 2002. Od tohoto roku, až do roku 2009 se provedlo celkem 4122 PCI, ročně to bývá okolo 500 PCI. Z tabulky ještě můžeme vyčíst, že od roku 2002 do roku 2009 se provedlo celkem 19 187 koronarografií, při kterých u 8 025 pacientů bylo provedeno PCI (akutních i neakutních), z toho 4122 akutních výkonů.

Tabulka č. 3: Rozdělení a počty pacientů s infarktem myokardu dle strategie léčby na I. interní klinice FNOL ve sledovaném období: konzervativní léčba (KL) versus akutní PCI, výskyt gastrointestinálního (GI) krvácení a počty zemřelých v jednotlivých skupinách.

Rok	1998-2001	2002-2009	Celkem
Počet infarktů	1714	7197	8911
KL	1714	3085	4799
PCI		4112	4112
Počet KL pacientů s GI krvácením	4	7	11
Počet PCI pacientů s GI krvácením		17	17
Úmrtí ve skupině KL s GI krvácením	3	1	4
Úmrtí ve skupině PCI s GI krvácením		1	1
% zakrvácení u KL	0,2333	0,2269	
% zakrvácení u PCI		0,4134	

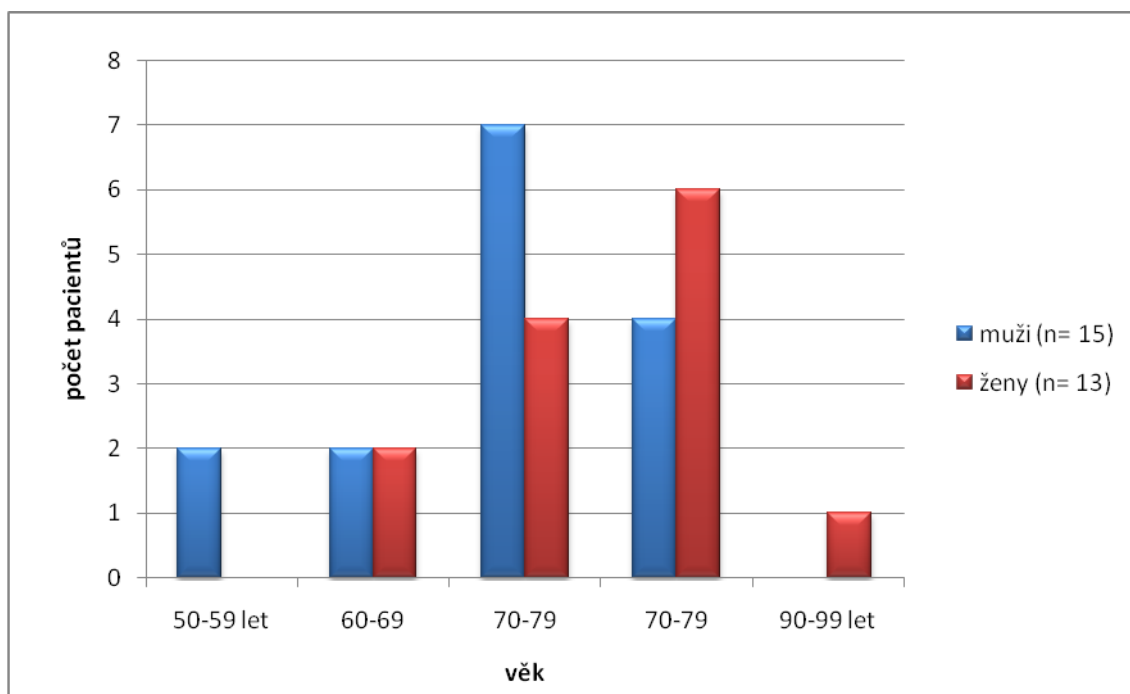
Graf č. 3: Počet infarktů a způsob jejich léčby na I. Interní klinice FNOL za sledovaná období



Z grafu je patrné, že od zavedení nepřetržitého provozu koronárních katetrizací v roce 2002 převažuje v léčbě akutního infarktu myokardu intervenční postup. Poněvadž hodnocené období zahrnuje i tři předcházející roky, je v sumárním počtu více konzervativně léčených pacientů.

4.2.2 Obecné údaje o zkoumané skupině – charakteristiky souboru

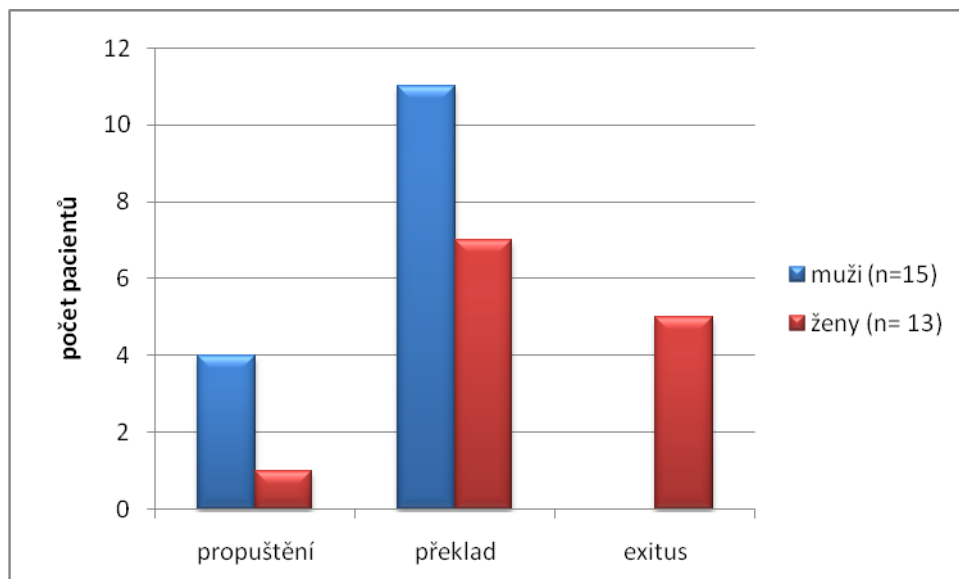
Graf č. 4: Rozdělení sledovaných pacientů podle věku a pohlaví (n= 28)



Zkoumaný soubor obsahoval celkem 28 pacientů. Z toho bylo 13 žen (46,43 %) a 15 mužů (53,57 %). Průměrný věk pacientů byl 75,93 let. Průměrný věk žen byl 78,9 let, průměrný věk mužů byl 73,3 %. Nejvíce pacientů se pohybovalo v rozmezích 70-79 a 80-89 let. Nejmladšímu pacientem byl muž ve věku 52 let, nejstarším žena ve věku 90 let.

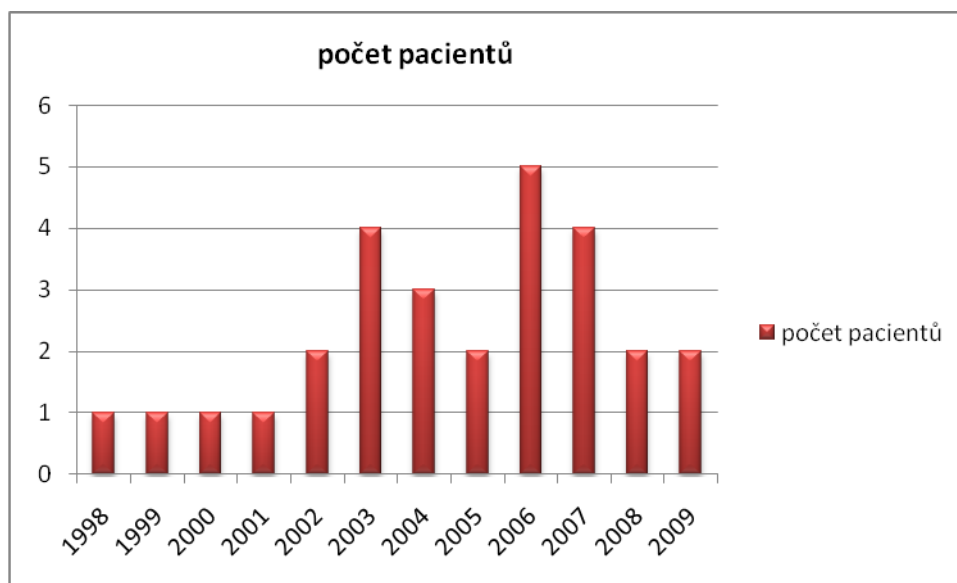
Z grafu můžeme vyčíst, že zastoupení mužů postupně stoupalo do věku 79 let, pak klesalo a nad 90 let se už žádný muž nevyskytoval. Žen bylo nejvíce zastoupeno v rozmezí 80-89 let. Hospitalizované ženy byly obecně starší než muži.

Graf č. 5: Rozdělení pacientů podle způsobu ukončení jejich hospitalizace na I. Interní klinice FN Olomouc



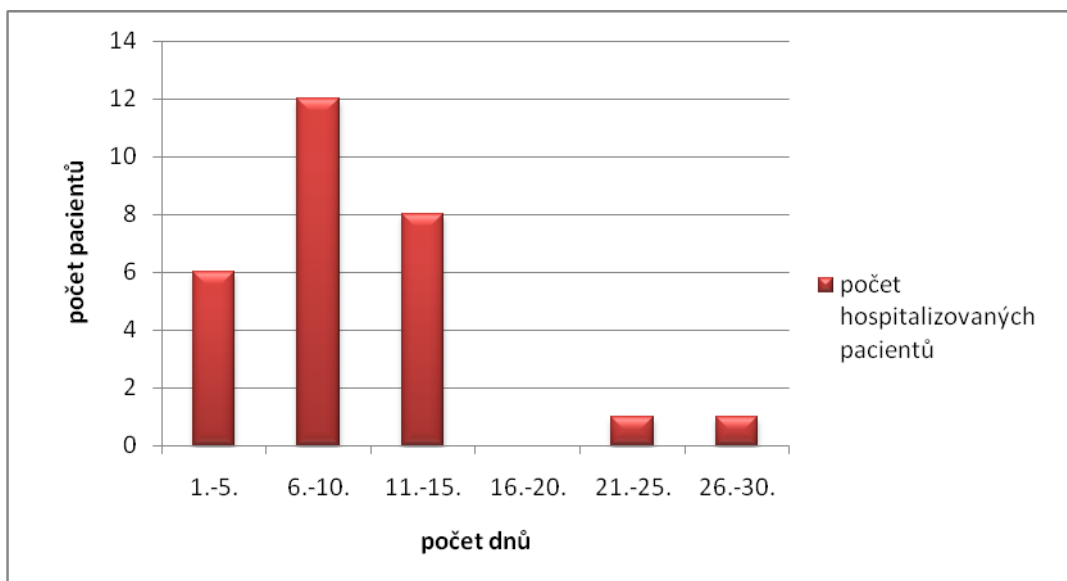
Z grafu můžeme vyčíst, že většina hospitalizovaných pacientů byla přeložena na jiné oddělení, nebo do jiné nemocnice (18 = 64,29 %), 5 pacientů (17,86 %) bylo propuštěno domů a 5 pacientů (17,86 %) zemřelo během hospitalizace. Mezi propuštěnými pacienty byli převážně muži. Ve skupině přeložených pacientů byli také více zastoupeni muži, naopak celou skupinu zemřelých tvořily ženy.

Graf č. 6: Počty závažných krvácení do zažívacího traktu u pacientů s infarktem myokardu ve sledovaném období



Z grafu můžeme vyčíst nárůst krvácení od roku 2002, kdy byl na pracovišti zaveden nepřetržitý intervenční program a kdy se také zvýšil počet hospitalizovaných pacientů se srdečním infarktem. Nejvyšší počet těchto komplikací byl mezi rokem 2003 až rokem 2007, v posledních dvou letech sledovaného období došlo k poklesu na hodnoty z roku 2002. Nejvíce krvácení do zažívacího traktu se vyskytlo v roce 2006 (5 pacientů).

Graf č. 7: Délka hospitalizace u jednotlivých pacientů

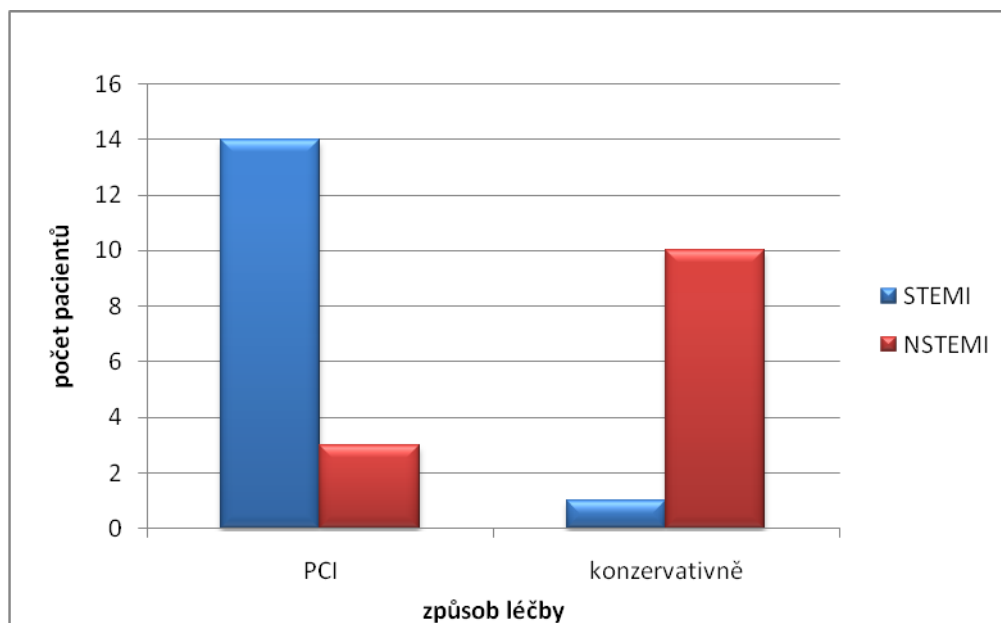


Z grafu můžeme vyčíst, že nejčastější délka hospitalizace byla mezi šesti až deseti dny. U většiny pacientů délka hospitalizace nepřesáhla 15 dní. Nejkratší pobyt byl 3 dny a nejdelší 29 dnů.

Tabulka č. 8: Zastoupení způsobu léčby u jednotlivých typů infarktů

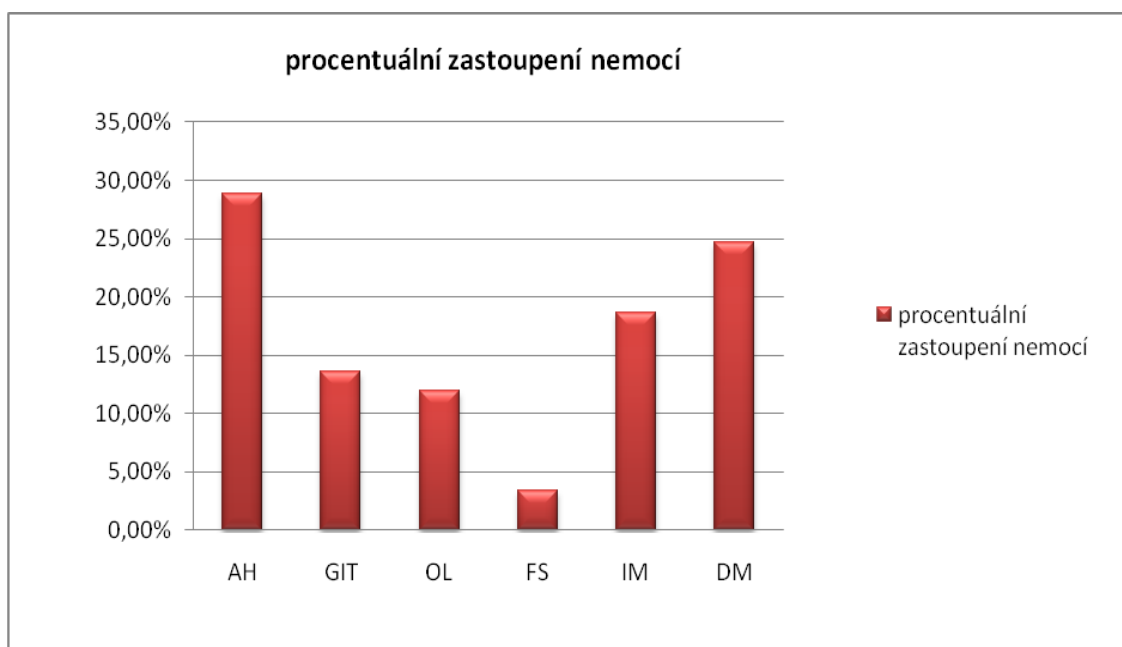
	PCI	Konzervativně
STEMI	14	1
NSTEMI	3	10
Celkem	17 (60,71 %)	11(39,29 %)

Graf č. 8: Zastoupení způsoby léčby u jednotlivých typů infarktů



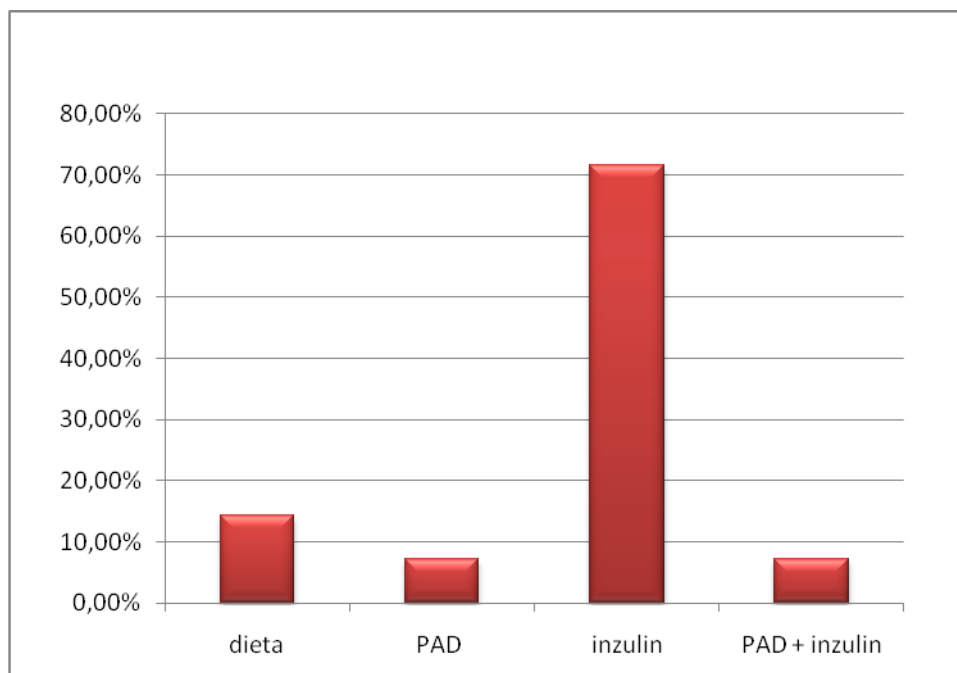
Z tabulky můžeme vyčíst, že více než polovina pacientů byla léčena primární perkutánní intervencí (17=60,71 %). Ostatní pacienti byli léčeni konzervativně (11=39,29 %). V dnešní době je absolutní většina pacientů se STEMI v souladu s doporučenými postupy léčena primární perkutánní intervencí, naopak u NSTEMI infarktu myokardu konzervativně. Podobné výsledky jsme zjistili v naší skupině sledovaných pacientů.

Graf č. 9: Procentuální zastoupení komorbidit a anamnéze u jednotlivých pacientů (AH – arteriální hypertenze, GIT – onemocnění zažívacího traktu, OL – onemocnění ledvin, FS – fibrilace síní, IM – infarkt myokardu prodělaný v minulosti, DM – diabetes mellitus)

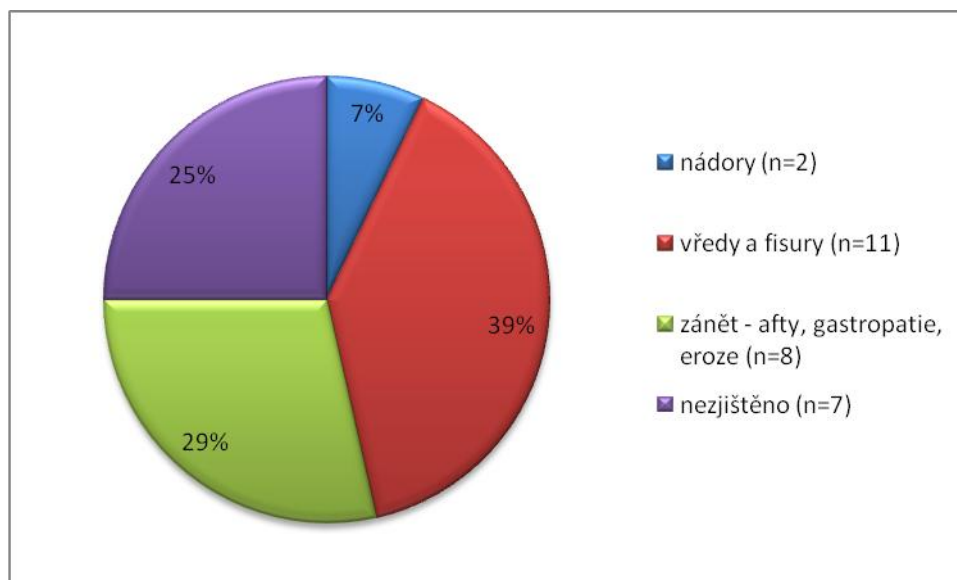


Z tabulky č. 9 a grafu můžeme vyčíst, že nejčastějším vstupním onemocněním byla arteriální hypertenze. Vyskytovala se u 17 pacientů (60,7 %). U poloviny zkoumaných pacientů se vyskytoval diabetes mellitus. Z níže uvedeného grafu (tabulka č. 10) je zřejmé, že většina pacientů s diabetes mellitus byla léčena inzulinem. Zbývající pacienti byli buď pouze na dietě, nebo užívali perorální antidiabetika (PAD), nebo kombinaci PAD a inzulinu. Třetím nejčastějším vstupním onemocněním byl infarkt myokardu prodělaný v minulosti (11 pacientů). Menší část pacientů trpěla již před hospitalizací onemocněním zažívacího traktu a ledvin. Pouze dva pacienti měli v anamnéze fibrilaci síní.

Graf č. 10: Graf zobrazující způsob léčby diabetes mellitus



Graf č. 11: Endoskopické nálezy u nemocných s krvácením do GIT

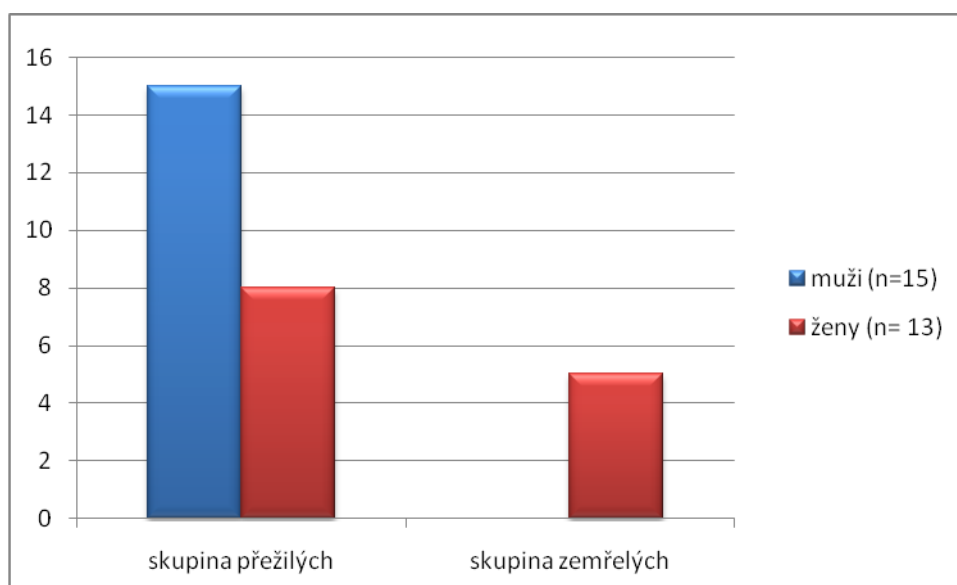


Z grafu můžeme vyčíst, že 39 % pacientů mělo během hospitalizace vředy (žaludeční nebo dvanáctníkový) a fisury. 29 % pacientů mělo zánět (do této skupiny jsme zařadili pacienty s afty žaludku, erozemi a erozivní hemoragickou gastropatií). Sedmi pacientům nebyla zjištěna příčina krvácení. Pacienti většinou odmítli vyšetření, nebo jim nebyl nalezen zdroj krvácení. U dvou pacientů (7 %) byl objeven nádor.

4.2.3 Konkrétní údaje o zkoumané skupině

Ze skupiny 28 zkoumaných pacientů v průběhu hospitalizace na I. interní klinice 5 pacientů zemřelo. Pokusili jsme se zhodnotit faktory, spojené s touto časnou mortalitou, porovnáním skupiny zemřelých pacientů se skupinou přeživších. Z níže uvedeného grafu č. můžeme vyčíst, že skupinu zemřelých tvořily pouze ženy.

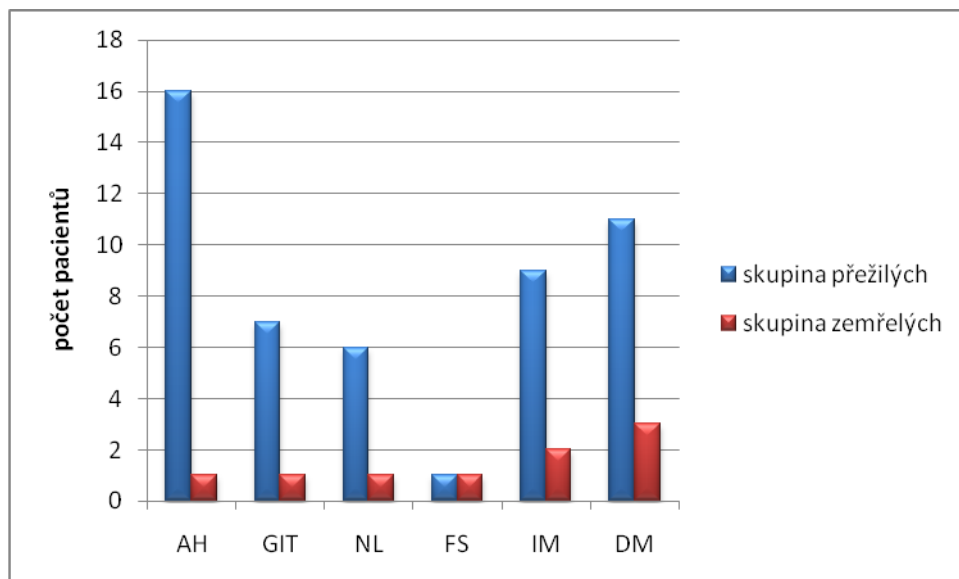
Graf č. 12: Zastoupení jednotlivých pohlaví ve skupině zemřelých a přeživších



Tabulka č. 13: Zastoupení komorbidit v anamnéze nemocných nemocí u skupiny přeživších a zemřelých (AH – arteriální hypertenze, GIT – onemocnění zažívacího traktu, OL – onemocnění ledvin, FS – fibrilace síní, IM – infarkt myokardu prodělaný v minulosti, DM – diabetes mellitus)

	AH	GIT	NL	FS	IM	DM
skupina přeživších	16	7	6	1	9	11
skupina zemřelých	1	1	1	1	2	3

Graf č. 13: Grafické znázornění anamnestické přítomnosti komorbidit u skupiny přeživších a zemřelých (AH – arteriální hypertenze, GIT – onemocnění zažívacího traktu, OL – onemocnění ledvin, FS – fibrilace síní, IM – infarkt myokardu prodělaný v minulosti, DM – diabetes mellitus)

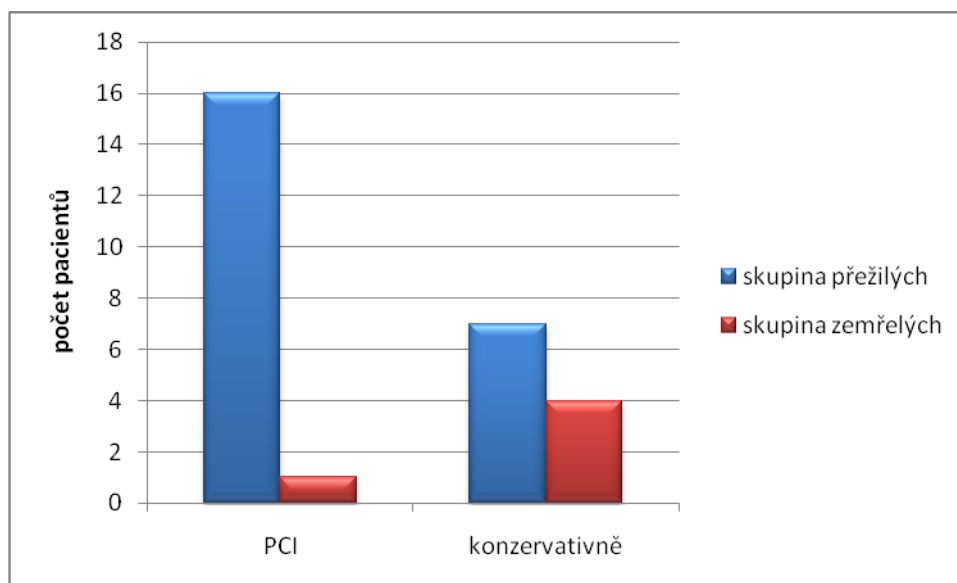


Při porovnávání přidružených nemocí v předchorobí u skupiny zemřelých a přeživších nebyla u žádného z nich nalezen statisticky významný rozdíl. Nejvíce se statisticky významné hladině přiblížil výskyt arteriální hypertenze, která se častěji vyskytovala u skupiny přeživších pacientů (p-value = 0,133).

Tabulka č. 14: Způsob léčby u jednotlivých skupin pacientů (PCI- primární perkutánní intervence)

	PCI	Konzervativně
skupina přeživších	16	7
skupina zemřelých	1	4

Graf č. 14: Grafické vyjádření způsobu léčby u jednotlivých skupin pacientů (PCI-primární perkutánní intervence)

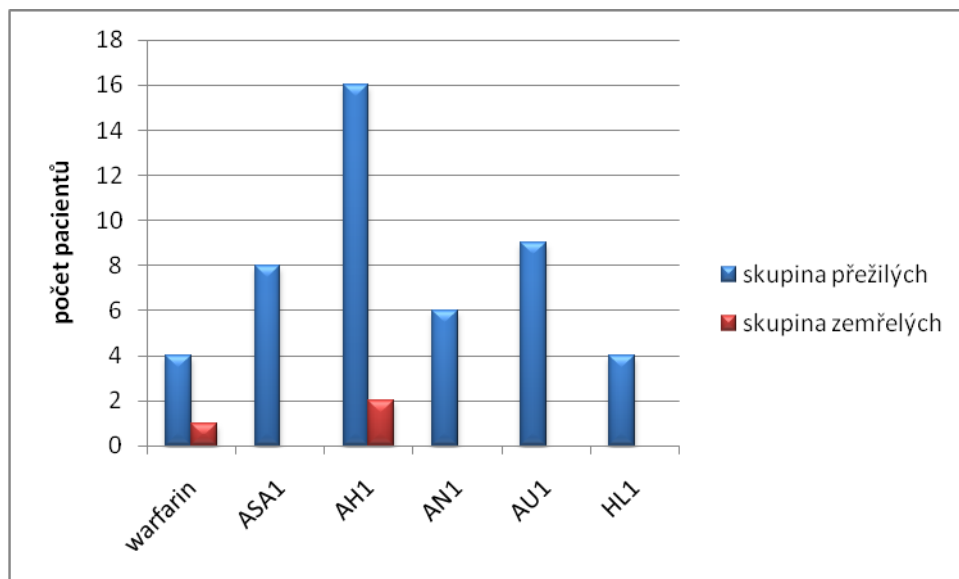


Jednotlivé skupiny pacientů byly léčeny buď primární perkutánní intervencí (PCI) nebo konzervativně. Podařilo se nám najít faktor, který se přibližuje hladině významnosti. Jednalo se o faktor PCI ($p\text{-value} = 0,062$). Z grafu vyplývá, že skupina přeživších byla většinou léčena PCI, zatímco skupina zemřelých převážně konzervativně.

Tabulka č. 15: Tabulka zobrazující léčiva užívaná před hospitalizací (ASA1 – kyselina acetylsalicylová, AH1 – antihypertenziva, AN1 – analgetika + antirevmatika, AU1 – antulcerosa, HL1 – hypolipidemika)

	warfarin	ASA1	AH1	AN1	AU1	HL1
skupina přežilých	4	8	16	6	9	4
skupina zemřelých	1	0	2	0	0	0

Graf č. 15: Graf zobrazující léčiva užívaná před hospitalizací (ASA1 – kyselina acetylsalicylová, AH1 – antihypertenziva, AN1 – analgetika + antirevmatika, AU1 – antulceróza, HL1 – hypolipidemika)

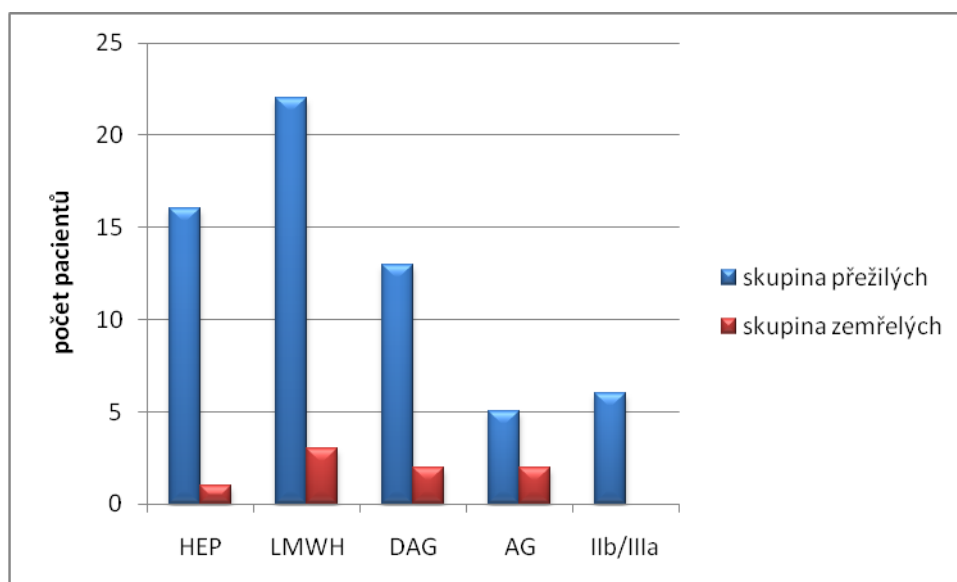


Z grafu je zřejmé, že více jak polovina pacientů užívala před hospitalizací antihypertenziva. Druhou nejčastěji užívanou skupinou léků byla antiulceróza a pak kyselina acetylsalicylová. Skupina přeživších se léčila všemi skupinami léčiv uvedenými v grafu. U skupiny zemřelých pouze jeden pacient užíval warfarin a dva antihypertenziva. Přítomnost žádného z hodnocených léků ve sledovaných skupinách nedosáhla statisticky významné hladiny.

Tabulka č. 16: Reperfuční léčba srdečního infarktu u sledovaného souboru pacientů (HEP – heparin, LMWH – nízkomolekulární hepariny, DAG – duální antiagregace, AG – antiagregace, IIb/IIIa – inhibitory receptorů IIb/IIIa)

	HEP	LMWH	DAG	AG	IIb/IIIa
skupina přeživších	16	22	13	5	6
skupina zemřelých	1	3	2	2	0

Graf č. 16: Skladba aplikované reperfuční léčby infarktu myokardu u sledovaného souboru pacientů (HEP – heparin, LMWH – nízkomolekulární hepariny, DAG – duální antiagregace, AG – antiagregace, I Ib/IIIa – inhibitory receptorů I Ib/IIIa)

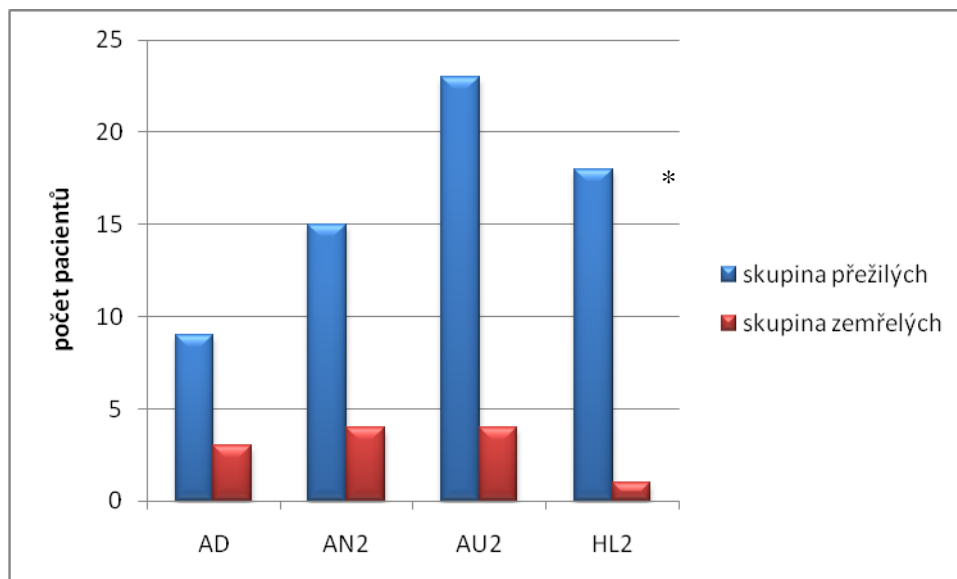


Z grafu můžeme vyčíst složení aplikované reperfuční léčby. U většiny pacientů se jednalo především o nízkomolekulární hepariny (LMWH). Aplikace heparinu (HEP) a LMWH se přiblížila hladině významnosti. U heparinu byla hladina významnosti $p\text{-value} = 0,062$. U LMWH byla tato hladina $p\text{-value} = 0,073$. Z výsledků vyplývá, že skupina přežilých pacientů byla častěji léčena heparinem a LMWH, než skupina zemřelých pacientů.

Tabulka č. 17: Další použité léky (kromě reperfučních léků) v průběhu hospitalizace (AD – antidiabetika, AN2 – analgetika + antirevmatika, AU2 – antiulceróza, HL2 – hypolimidemika)

	AD	AN2	AU2	HL2
skupina přežilých	9	15	23	18
skupina zemřelých	3	4	4	1

Graf č. 17: Grafické vyjádření dalších aplikovaných léků (kromě reperfučních léků) užívaná v průběhu hospitalizace (AD – antidiabetika, AN2 – analgetika + antirevmatika, AU2 – antiulceróza, HL2 – hypolimidemika)

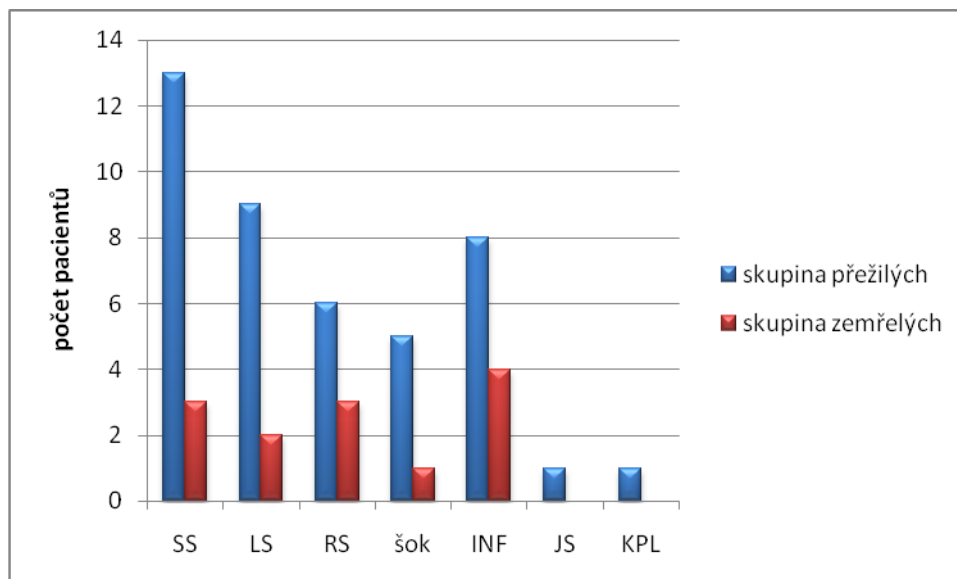


Z grafu můžeme vyčíst, že pacienti nejčastěji v průběhu terapie užívali antiulcerozní léky. Statisticky významné hladiny dosáhl faktor HL2 (hypolipidemika užívaná v průběhu léčby) (p-value = 0, 026). Můžeme proto odvodit, že skupina přeživších pacientů se léčila častěji hypolipidemiky než skupina zemřelých pacientů. Ve skupině přeživších to bylo 18 pacientů, ve skupině zemřelých pouze jeden pacient, léčených hypolipidemiky v průběhu hospitalizace.

Tabulka č. 18: Komplikace, které nastaly v průběhu hospitalizace (SS – srdeční selhání, LS – ledvinové selhání, RS – respirační selhání, INF – infekce, JS – jaterní selhání, KPL – krvácení do plic)

	SS	LS	RS	Šok	INF	JS	KPL
skupina přeživších	13	9	6	5	8	1	1
skupina zemřelých	3	2	3	1	4	0	0

Graf č. 18: Grafické zobrazení komplikací, které nastaly v průběhu hospitalizace (SS – srdeční selhání, LS – ledvinové selhání, RS – respirační selhání, INF – infekce, JS – jaterní selhání, KPL – krvácení do plic)

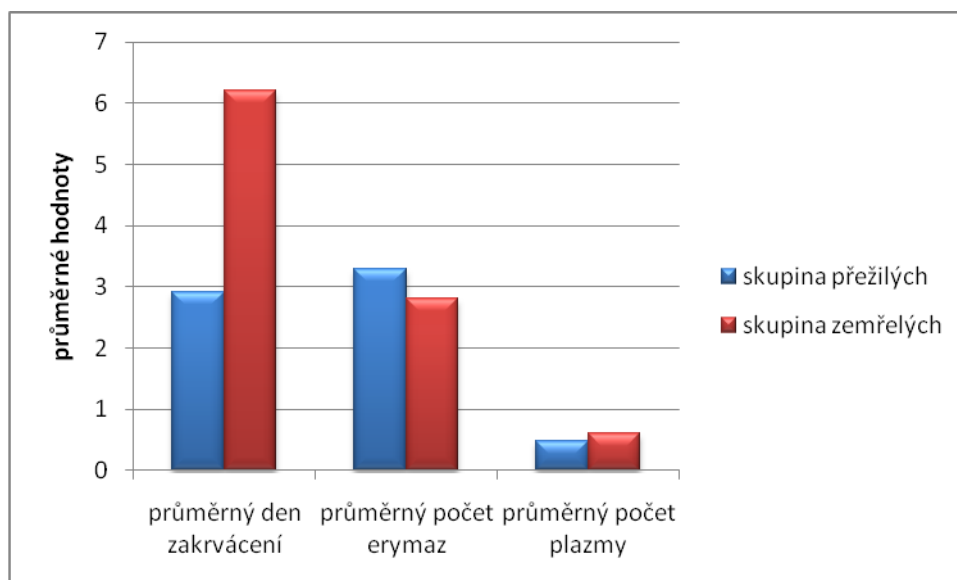


Z grafu můžeme vyčíst, že ve skupině přeživších se jako nejčastější komplikace objevovalo srdeční selhání. Ve skupině zemřelých to byla infekce. Faktor infekce se přiblížil statistické hladině významnosti s hodnotou $p\text{-value} = 0,133$. Infekce se v průběhu léčby vyskytovala častěji ve skupině zemřelých pacientů.

Tabulka č. 19: Tabulka zobrazující, průměrný den, kdy začali pacienti krvácet a průměrné počty aplikovaných transfuzí a plazmy

	průměrný den zakrvácení	průměrný počet erymas	průměrný počet plazmy
skupina přeživších	2,92	3,3	0,48
skupina zemřelých	6,2	2,8	0,6

Graf č. 19: Graf zobrazující, průměrný den, kdy začali pacienti krvácet a průměrné počty aplikovaných transfuzí



Z grafu můžeme vyčíst, že skupina přeživších pacientů krvácela v průměru o polovinu dnů dříve než skupina zemřelých pacientů. U skupiny přeživších krvácení nastalo průměrně v průběhu třetího dne (průměr 2,92), u skupiny zemřelých průměrně sedmý den (průměr 6,2). den. Při podání transfuzí dostali pacienti ve skupině přeživších průměrně více erymas. Pacienti ve skupině zemřelých naopak dostali větší počet plazmy.

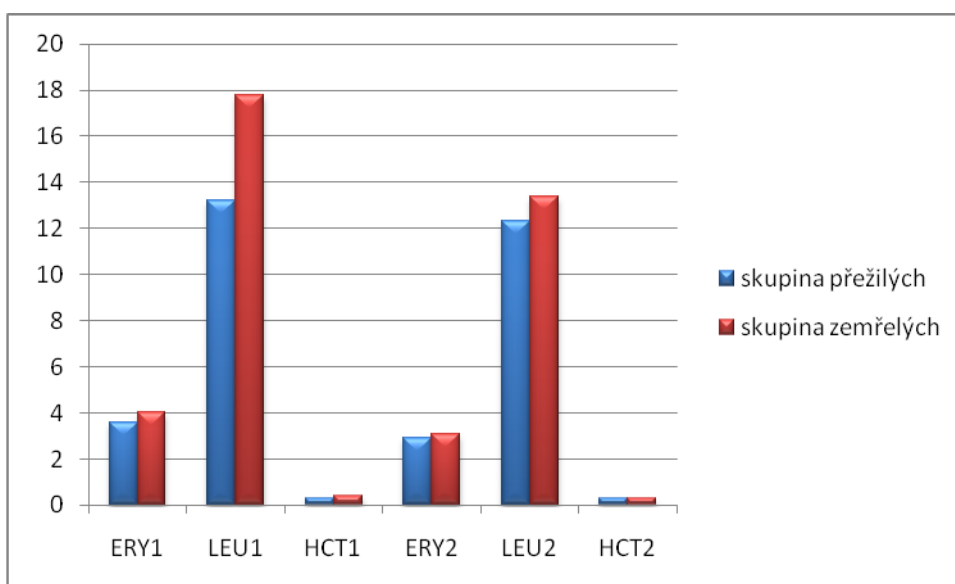
Tabulka č. 20: Průměrné hodnoty krevního obrazu (ERY1- průměrná vstupní hodnota erytrocytů, LEU1- průměrná vstupní hodnota leukocytů, HCT1 – průměrná vstupní hodnota hematokritu, ERY2 – průměrná nejnižší hodnota erytrocytů během hospitalizace, LEU2 – průměrná nejnižší hodnota leukocytů během hospitalizace, HCT2 – průměrná nejnižší hodnota hematokritu během hospitalizace)

	ERY1	LEU1	HCT1	ERY2	LEU2	HCT2
skupina přeživších	3,6	13,2	0,3	2,9	12,3	0,3
skupina zemřelých	4	17,8	0,4	3,1	13,4	0,3

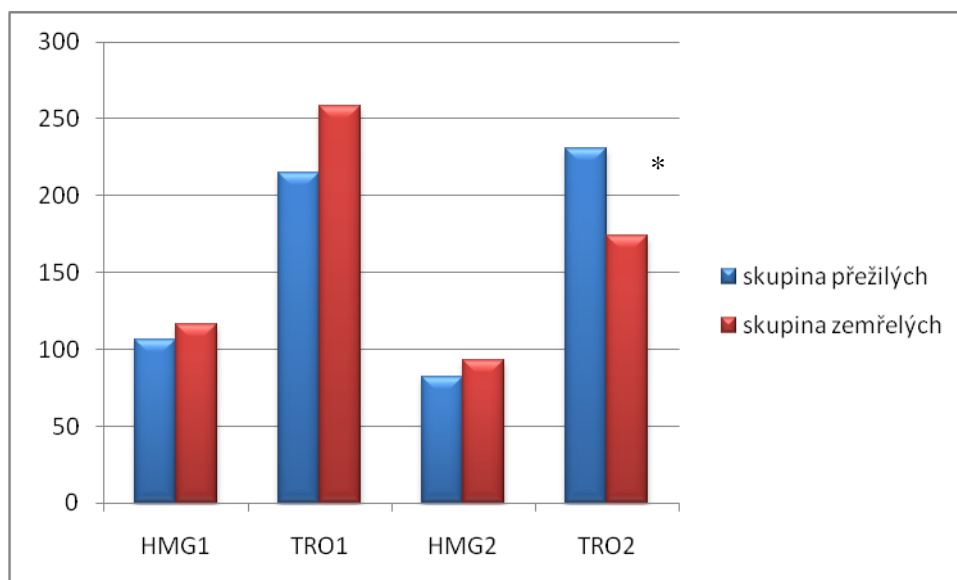
Tabulka č. 21: Průměrné hodnoty krevního obrazu (HMG1 – průměrná vstupní hodnota hemoglobinu, TRO1 – průměrná vstupní hodnota trombocytů, HMG2 – průměrná nejnižší hodnota hemoglobinu během hospitalizace, TRO2 – průměrná nejnižší hodnota trombocytů během hospitalizace)

	HMG1	TRO1	HMG2	TRO2
skupina přežilých	106,7	215,16	82	231
skupina zemřelých	116,2	258,6	93	174

Graf č. 20: Grafické zobrazení průměrných hodnot krevního obrazu (ERY1- průměrná vstupní hodnota erytrocytů, LEU1- průměrná vstupní hodnota leukocytů, HCT1 – průměrná vstupní hodnota hematokritu, ERY2 – průměrná nejnižší hodnota erytrocytů během hospitalizace, LEU2 – průměrná nejnižší hodnota leukocytů během hospitalizace, HCT2 – průměrná nejnižší hodnota hematokritu během hospitalizace)



Graf č. 21: Grafické znázornění průměrných hodnot krevního obrazu (HMG1 – průměrná vstupní hodnota hemoglobinu, TRO1 – průměrná vstupní hodnota trombocytů, HMG2 – průměrná nejnižší hodnota hemoglobinu během hospitalizace, TRO2 – průměrná nejnižší hodnota trombocytů během hospitalizace)



Z grafu můžeme vyčíst, že skupina zemřelých pacientů měla v průměru vyšší vstupní hodnoty krevního obrazu oproti skupině přeživších pacientů. Podobné výsledky byly dosaženy u průměrných nejnižších hodnot krevního obrazu během hospitalizace. Jedinou výjimku tvoří skupina trombocytů TRO 2. Tento parametr dosáhl statisticky významné hodnoty, hodnota p-value = 0,049. Můžeme tedy tvrdit, že ve skupině zemřelých jsou průměrné nejnižší hladiny trombocytů statisticky významně nižší, než u skupiny přeživších pacientů.

Od roku 1998 do roku 2009 mělo na I. Interní klinice 8911 pacientů infarkt myokardu. Z těchto pacientů bylo 1714 infarktů (19,23 %) za období od roku 1998 do roku 2001, jak můžeme vyčíst z tabulky. Všichni tito pacienti byli léčeni konzervativně. Podle našich výsledků měli z tohoto počtu čtyři pacienti (0,2333 %) závažné krvácení do zažívacího traktu. Z těchto pacientů tři zemřeli.

V období od roku 2002 do roku 2009 mělo 7197 pacientů (80,77 %) infarkt myokardu. Z těchto pacientů bylo 3085 pacientů léčeno konzervativně (42,84 %) a 4112

primární perkutánní intervencí (57,13 %). U konzervativní léčby zakrvácelo 7 pacientů (0,2269 %). U PCI jich bylo skoro dvojnásob (17 pacientů, 0,4134 %). Z těchto krvácejících pacientů jeden umřel u konzervativní léčby a jeden u PCI.

Tabulka č. 22: Tabulka zobrazující rozdíly u konzervativní léčby a PCI a úmrtí pacientů u jednotlivých druhů léčby

	počet pacientů	Zakrvácení	Smrt	% úmrtí
KL	4799	11	4	36,36%
PCI	4112	17	1	5,88%

Z tabulky můžeme vyčíst, že konzervativně bylo od roku 1998 do roku 2009 léčeno 4799 pacientů (53,85 %). Zbýlých 4112 pacientů (46,15 %) bylo léčeno pomocí PCI. Jak je z tabulky zřejmé, při léčbě PCI zakrvácelo více pacientů (17 = 0,41 %), než při konzervativní léčbě (11 = 0,23 %). Úmrtí pacientů však bylo četnější u pacientů léčených konzervativním způsobem (36,36 %), než u intervenčního postupu (PCI), kde byla úmrtnost 5,88 %.

5 Diskuze

5.1 Údaje z České republiky

Podle údajů získaných z Ústavu zdravotnických informací a statistiky v České republice (ČR), patří nemoci oběhové soustavy mezi nejčastější příčiny hospitalizace nemocných, s počtem 31,5 případů v přepočtu na tisíc obyvatel. Do roku 2004 postupně narůstaly případy hospitalizace na více než 36 na tisíc obyvatel, potom docházelo k postupnému poklesu a to až o 13 %. Snížila se také průměrná ošetrovací doba na 9,1 den. U mužů jsou nemoci oběhové soustavy až o 13 % častější oproti ženám. Naproti tomu mají ženy průměrně o 2,2 dny delší ošetrovací dobu. Je to způsobeno tím, že průměrný věk hospitalizovaných žen je o více než 5 let vyšší než průměrný věk mužů. U hospitalizovaných pacientů je téměř 6 % úmrtnost. Četnost hospitalizací u nemocí oběhové soustavy v ČR výrazně narůstá s přibývajícím věkem od 50 let u mužů a od 60 let u žen.

V roce 2008 bylo v ČR 14 171 obyvatel hospitalizováno s akutním infarktem myokardu (135,9 hospitalizací na 100 tisíc obyvatel). Průměrný věk u těchto nemocných byl 68,8 let a průměrná délka hospitalizace byla 6,3 dnů. Počet zemřelých na akutní infarkt myokardu byl 895 pacientů.⁽³⁷⁾

V roce 1970 byla úmrtnost v ČR na nemoci oběhové soustavy 48,0 % u mužů a 53,9 % u žen. Do roku 2008 došlo k poklesu na 45,2 % u mužů a 50,7 % u žen. Ženy umírají oproti mužům ve vyšším věku. Je to částečně způsobeno ochranným působením ženských pohlavních hormonů na oběhový aparát.⁽³⁸⁾

Od roku 1998 do roku 2009 bylo na I. Interní klinice v Olomouci hospitalizováno 8911 pacientů s infarktem myokardu. Do roku 2001 byl počet infarktů v jednotlivých letech přibližně stejný. Od roku 2002 došlo k nárůstu ošetrovaných infarktů. Bylo to způsobeno tím, že se začalo provádět akutní PCI a pacienti z okolních menších nemocnic byli sváženi do Olomouce. Mužů je obecně hospitalizováno více než žen. V naší studii bylo nejvíce hospitalizovaných mužů, u kterých se vyskytlo závažné krvácení do zažívacího traktu, ve věku od 70 do 79 let. U žen tomu bylo jinak. Nejvíce takových pacientek bylo hospitalizováno mezi 80 – 89 lety života.

Z údajů ze sjezdu České kardiologické společnosti z roku 2009 víme, že k 1.1.2006 žilo v ČR 10 251 079 obyvatel. V tomto roce 2006 bylo registrováno 32 000 pacientů s akutním koronárním syndromem, z toho bylo 8 000 STEMI. Z toho bylo provedeno přibližně 22 500 koronárních angioplastik (PCI), z toho 7 000 akutních (21,9 %).

Nemocniční rehabilitace se po zákroku zúčastnilo až 90 % všech akutně nemocných. Další fázi rehabilitace (po odchodu z nemocnice) se zúčastnilo bohužel jen malé množství pacientů. Z výše uvedeného vyplývá, že přestože ČR patří ke špičce v invazivní kardiologii a kardiochirurgii, je další odborná kardio-rehabilitační péče o tyto pacienty podceňována. Díky tomu se snižuje efekt invazivních a operačních výkonů. Následně dochází k recidivám onemocnění s rehospitalizacemi, ke zvýšené spotřebě léků a k nárůstu dalších zdravotnických výkonů.⁽³⁹⁾

Z naší studie můžeme vyčíst, že se na I. Interní klinice provádí přibližně okolo 500 akutních PCI ročně. Při porovnání údajů z roku 2006: 22 500 PCI v ČR versus 974 PCI ve FNOL a 7000 akutních PCI v ČR versus 510 akutních PCI ve FNOL můžeme konstatovat, že I. interní klinika FNOL patří k celostátně významným katetrizačním centřům.

5.2 Ostatní údaje

Akutní infarkt myokardu je, stejně jako akutní krvácení ze zažívacího traktu, životohrožujícím onemocněním vyžadujícím hospitalizaci na jednotce intenzivní péče. Obě diagnózy mají zcela protichůdné léčebné strategie. Zatímco u infarktu myokardu podáváme léky s cílem snížit srážlivost (zvýšit krvácivost) krve a rozpustit předpokládanou krevní sraženinu v koronární tepně, u nemocných s krvácením do zažívací trubice naše úsilí směřuje opačným směrem k aplikaci léků, které snižují, eventuálně normalizují krvácivost. Problémem je, pokud obě okolnosti nastanou současně.

Predegarstová a spol. popsali výskyt akutního infarktu u 32 % z 68 nemocných přijatých na intenzivní péči pro akutní krvácení do zažívacího traktu.⁽⁴³⁾ Emenike a spol. popsali infarkt myokardu u 13 % nemocných s akutním krvácením do zažívací trubice.⁽⁴⁰⁾ Někteří autoři udávají ještě vyšší procento (30-49 %).⁽⁴³⁾

Naproti tomu závažné gastrointestinální krvácení po PCI je udáváno, dle Abbase, je 2,3 %.⁽³⁹⁾ V porovnání s těmito údaji je frekvence časných krvácivých komplikací po

PCI v našem souboru pacientů zřetelně nižší. Velká multicentrická prospektivní studie zahrnující 3907 pacientů s akutním infarktem myokardu (Lichtmanová a spol) udává závažné gastrointestinální krvácení u 15,7 % nemocných.⁽⁴¹⁾ Je zjevné, že při takové komplikaci nelze, pro kontraindikace, dodržet léčbu infarktu podle doporučených postupů. Podle Qian-Ping Gao a spoluautorů je časné podání Omeprazolu spojeno se snížením výskytu krvácení z horní části gastrointestinálního traktu.⁽⁴⁴⁾

Studie ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) hodnotila 13 819 pacientů s akutním koronárním syndromem (tedy nejen infarkt myokardu, ale i nestabilní angina pectoris) udává výskyt gastrointestinálního krvácení do 30 dnů u 1,3 %.⁽⁴⁶⁾

V roce 2005 proběhla studie, která zkoumala výskyt, průběh a propuštění z nemocnice (do doby 6 měsíců) u nemocných, kde se rozvinulo krvácení do zažívacího traktu po PCI při hospitalizaci pro akutní infarkt myokardu. Krvácení do GITu zde bylo definováno jako horní nebo spodní krvácení do GITu nebo meléna, které může být způsobeno antiagregační nebo heparinovou terapií a vyžaduje podání transfuze. Ve studii se zabývali věkem (nad 70 let), pohlavím, cukrovkou, dříve prodělanými nemocemi, užíváním aspirinu před hospitalizací. Z 3130 analyzovaných pacientů se u 71 (2,3 %) pacientů rozvinulo krvácení do zažívacího traktu. Pacienti s krvácením byli většinou starší ženy s větší incidencí předešlých mozkových příhod, infarktu myokardu, městnavým srdečním selháním a užíváním aspirinu před hospitalizací.⁽⁴⁰⁾

Když tato data porovnáváme s naší studií, tak zjistíme, že krvácení do zažívacího traktu bylo v naší skupině spíše častější u mužů (53,57 %). Zato nemocniční mortalita byla vyšší u žen. Z 28 případů zakrvácení zemřelo 5 pacientů a všichni ženského pohlaví.

Lichtman a kol. se zabývali studií, které zkoumala pacienty za období od dubna 1996 do ledna 1997. Tato studie zkoumala rizikové faktory a frekvence výskytu krvácení do zažívacího traktu při léčbě infarktu myokardu. Větší riziko měli pacienti s věkem nad 65 let a více jak dvěma rizikovými faktory pro vznik koronárního onemocnění. Ze zkoumané skupiny 83 pacientů krvácelo. Z tohoto počtu 67 pacientů přežilo a 16 pacientů zemřelo. Přeživší pacienti měli nižší hematokrit, dostávali více transfuzí, měli vyšší srdeční frekvenci než pacienti, kteří zemřeli.⁽⁴¹⁾

Proběhla také studie, která zkoumala bezpečnost a efektivitu nasogastrické intubace při krvácení do GITu po infarktu myokardu. Bylo zjištěno, že krátká nasogastrická intubace je relativně bezpečná a může mít prospěch u krvácení do GITu po IM. Indikace

k intubaci jsou následující u celkového krvácení: meléna, hemateméza, světle a tmavě červená krev ve stolici.⁽⁴³⁾

Do prospektivní americké studie, kterou publikoval Mitchell, bylo mezi lednem 2003 až červnem 2004 zařazeno 3907 pacientů. Studie zkoumala, jaké nekardiální komplikace mohou doprovázet infarkt myokardu. Nejběžněji se vyskytovala pneumonie (18,4 %), těžké krvácení do zažívacího traktu (15,7 %), mrtvice a sepse (9,4 %). Tyto komplikace mohou výrazně zvýšit nemocniční mortalitu.⁽⁴²⁾

V další studii, která proběhla v Americe, se zjistilo, že mezi faktory způsobující GIT krvácení u IM patří věk, kardiální komorbidity, anemie, hypotenze.⁽⁴⁴⁾

Proběhla také studie zkoumající vliv časného podání omeprazolu u pacientů s IM na krvácení do zažívacího traktu. V této studii bylo 237 pacientů rozděleno do dvou skupin. Jedna užívající omeprazol a kontrolní skupinu. Bylo zjištěno, že brzké podání omeprazolu u pacientů s akutním infarktem myokardu může snížit výskyt krvácení do horní části zažívacího traktu.

Abbas a kol. napsali, že u 2,3 % pacientů se po PCI po IM rozvine GIT krvácení, které je spojeno s delší dobou hospitalizace a vyšším riskem hospitalizační mortality. Delší podávání aspirinu může 2 krát až 4 krát zvýšit riziko GIT komplikací. AIM způsobuje patologické stimuly, které zvyšují sekreci žaludeční kyseliny, což může způsobit stresové vředy.⁽⁴⁵⁾

V naší skupině patřilo mezi nejčastější onemocnění, kterým pacient trpěl arteriální hypertenze. Často se také vyskytoval diabetes mellitus a necelá polovina pacientů také prodělala v minulosti infarkt myokardu. Zjistili jsme, že u skupiny přeživších se častěji vyskytovala arteriální hypertenze, jako vstupní onemocnění, než u skupiny zemřelých. Tento faktor sice nebyl statisticky významný, ale alespoň se této hladině přibližoval.

Při léčbě infarktu se hladině významnosti také přiblížila léčba heparinem a nízkomolekulárními hepariny. Skupina přeživších pacientů byla častěji léčena heparinem a LMWH než skupina zemřelých.

Při dalším srovnávání můžeme také ze získaných dat vyčíst, že skupina zemřelých měla při hospitalizaci více infekčních komplikací než skupina přeživších. Skupina zemřelých zakrvácela do zažívacího traktu průměrně o tři dny později než skupina přeživších. Zjistili jsme, že přeživší pacienti dostali více erymas a méně plazmy než skupina zemřelých.

Při porovnávání krevního obrazu v obou skupinách, jsme zjistili, že průměrné hodnoty jsou vyšší u skupiny zemřelých. A to jak u vstupních krevních hodnot, tak

během nejnižších hodnot během hospitalizace. Jediný významný rozdíl jsme našli u nejnižší hodnoty trombocytů během hospitalizace. Tam byla hodnota u zemřelých významně nižší než u přeživších (s hladinou významnosti p-value = 0,049).

6 Závěr

Infarkt myokardu postihuje v naší republice každoročně několik tisíc pacientů. Cílem léčby infarktu je co nejrychleji zprůchodnit postiženou cévu reperfúzní léčbou. Při intenzivním ovlivňování koagulačních vlastností krve se mohou vyskytnout krvácivé komplikace. V našem případě, jsme se zabývali závažným krvácením do zažívacího traktu. Vybírali jsme pouze pacienty, u nichž bylo krvácení tak silné, že jim musela být podána krevní transfuze.

Zkoumaná skupina pacientů byla z důvodu základní diagnózy srdečního infarktu léčena buď konzervativně, nebo invazivně. Zjistili jsme, že krvácivé komplikace se častěji vyskytují při agresivnější terapii primární koronární intervencí (Tabulka č. 3 - 0,41 % oproti 0,23 %). Výskyt krvácení v závislosti na pohlaví, byl u obou pohlaví přibližně stejný.

Hypotéza č. 1: Zavedení intervenčního postupu do léčby akutního srdečního infarktu bylo spojeno s nárůstem závažných krvácení do zažívacího traktu v časném období léčby - průběhu hospitalizace. Frekvence těchto krvácení byla v našem souboru nižší, než udávají literární údaje.

Důležitá byla také nemocniční mortalita. Ze zkoumané skupiny zemřelo 5 pacientů. Skupinu zemřelých tvořily pouze ženy. Z této skupiny byly čtyři pacientky léčeny konzervativně a pouze jedna invazivně. Mortalita u konzervativní léčby byla tedy 36,36 %. U invazivní léčby byla 5,88 %.

Hypotéza č. 2: Ve skupině pacientů s infarktem myokardu léčených PCI a závažným krvácením do zažívacího traktu došlo ke změně časné mortality, která u takto léčených pacientů klesla.

Jako statisticky významný faktor jsme našli užívání hypolipidemik v průběhu hospitalizace. Skupina přeživších užívala častěji hypolipidemika v průběhu hospitalizace než skupina zemřelých. Dalším významným faktorem byla nejnižší hodnota trombocytů během hospitalizace. U skupiny zemřelých byla hladina trombocytů nižší než u skupiny přeživších. Nedávno publikovaná práce Foxe a kolektivu, hodnotící údaje z Globálního registru akutních koronárních příhod, jež

zahrnovaly přes 50 000 pacientů (participace 123 nemocnic ze 14 zemí) odhalila řadu individuálních charakteristik spojených se zvýšeným rizikem krvácení; hodnotu trombocytů však nezmiňovala.⁽⁴⁹⁾ Je možno uvažovat o tom, že trombocyty pod vlivem podaných léků měly změněné agregační vlastnosti. Nutno však zmínit, že příčinou úmrtí nebyl hemoragický šok (což také vyplývá z tabulky hodnot krevního obrazu, kde byl sice patrný pokles, nejde však o kritické hodnoty). Jednalo se například o kumulaci faktorů jako multiorgánové selhání, kardiogenní šok, či sepse. Tyto klinické okolnosti zde nebyly rozváděny s ohledem na to, že zemřelých bylo pět a heterogenní faktory uvnitř této podskupiny nebylo možno statisticky zpracovat.

Další zkoumané faktory už nebyly statisticky významné, ale alespoň z části se hladině významnosti přiblížili. Při reperfuční léčbě bylo více přeživších pacientů léčeno heparinem a nízkomolekulárními hepariny, než skupina zemřelých. Více přeživších pacientů bylo také léčeno častěji invazivně a měli větší výskyt arteriální hypertenze v anamnéze než zemřelí pacienti. Naopak ve skupině zemřelých byl větší podíl infekčních komplikací než ve skupině přeživších.

Z výše uvedeného vyplývá, že při invazivní terapii sice vzniká vyšší riziko závažných krvácivých komplikací do zažívacího traktu, ale mortalita je mnohem menší než u konzervativní léčby. Tyto komplikace vznikají dříve a při intenzivní péči je na ně neprodleně reagováno. Proto můžeme říci, že intervenční postup (jehož indikace je dána EKG nálezem) vedoucí k rychlejší reperfuzi myokardu, není spojen v námi sledované skupině pacientů a ve sledovaném období se zhoršením mortality, třebaže je spojen s častějšími krvácivými komplikacemi. Riziko úmrtí na tyto komplikace je vyšší u žen, u infekčních komplikací léčby a u pacientů s nižšími hodnotami trombocytů během hospitalizace.

Limitace studie: Velikost souboru, zřejmě částečně limituje statistickou výpovědní hodnotu výsledků. V tomto smyslu by další informace přinesla multicentrická studie zabývající se touto problematikou. Nicméně účel práce byl splněn tím, že jsme získali odpovědi na vstupní hypotézy. Na našem souboru pacientů je patrné, že intervenční terapie infarktu, která významně přispěla ke snížení mortality na srdeční infarkt, nebyla spojena se zvýšením mortality ve skupině nemocných s krvácením do zažívacího traktu.

7 Literatura

1. ŠPAČEK R., WIDIMSKÝ P., Infarkt myokardu, 1. Vydání, Praha: Galén, 2003, s. 13-180, ISBN 80-7262-197-1
2. KLENER P. ET AL, Vnitřní lékařství, 1. Vydání, Praha: Galén a Karolinum, 1999, s. 164, 453-456, ISBN 80-7262-007-X (Galén), ISBN 80-7184-853-0 (Karolinum)
3. MAČÁK J., MAČÁKOVÁ J., Patologie, 1. Vydání, Praha: Grada Publishing a.s. 2004, s. 49,74,158 ISBN 80-247-0785-3
4. HYNIE SIXTUS, Farmakologie v kostce, 1. Vydání, Praha: TRITON 1999, s. 247, 252, ISBN 80-85875-96-9
5. ASCHERMANN M. ET AL., Kardiologie, 1. Vydání, Praha: Galén 2004, s. 559-560,689-743, ISBN 80-7262-290-0
6. WIDIMSKÝ P., JANOUŠEK S., VOJÁČEK J., Doporučení pro diagnostiku a léčbu akutního infarktu myokardu, Česká kardiologická společnost, 22.5.2002, <http://www.kardio-cz.cz/index.php?&desktop=clanky&action=view&id=213>
7. PENKA M. ET AL, Hematologie I, 1. Vydání, Praha: Grada 2001, s. 167-173, ISBN 80-247-0023-9
8. SILBERNAGL S., LANG F., Atlas patofyziologie člověka, 1. Vydání, Praha: Grada 2001, s. 144,184,236, ISBN 80-7169-968-3
9. MAŘATKA Z. ET AL., Gastroenterologie, 1. Vydání, Praha: Karolinum 1999, s.143-165, ISBN 80-7184-561-2

10. MAREK J. ET AL., Farmakoterapie vnitřních nemocí, 3. Zcela přepracované a doplněné vydání, Praha: Grada 2005, s. 28-29, 302, ISBN 80-247-0839-6
11. WIDIMSKÝ P., HLINOMAZ O., KALA P., JIRMÁŘ R., Diagnostika a léčba akutního infarktu myokardu s elevacemi ST, Česká kardiologická společnost, Ročník 51, Číslo 10, Říjen 2009, s. 724-740, ISSN 0010-8650
12. BĚLOHLÁVEK J., ASCHERMANN M., Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu akutních koronárních syndromů bez elevací ST úseků na EKG, Vnitřní lékařství 2008, 54 (Suppl 1): 1S7-1S23
13. O metabolickém syndromu, Český institut metabolického syndromu, 2005, Dostupné na: <http://institut.metabolickysyndrom-klub.cz/cz/uvod/>
14. LINCOVÁ D., FARGHALI H. ET AL., Základní a aplikovaná farmakologie, 2. doplněné a přepracované vydání, Praha: Galén 2007, s. 274-280, 348, ISBN 978-80-7262-373-0
15. ŠTEJFA M. A KOL., Kardiologie, 3. přepracované a doplněné vydání, Praha: Grada 2007, s. 153-157, ISBN 978-80-247-1385-4
16. Protidestičková léčba v kardiologii, Farmaceutické informace, číslo 7-8/2008, s. 1-3, ISSN 1211-0647
17. ŠPINAR J., VÍTOVEC J. A KOL., Ischemická choroba srdeční, 1. vydání, Praha: Grada 2003, s. 169, 300-309, ISBN 80-247-0500-1

18. PÍŠA Z., HURYCH J., Péče o nemocné s infarktem myokardu – metodika, Zdravotnické aktuality 181, 1. Vydání, Avicenum – Zdravotnické nakladatelství, Praha 1974, s. 41-43
19. HAMM CH., W., HEESCHEN CH., FALK E., FOX A. A., Acute Coronary Syndromers : Pathophysiology, Diagnosis and Risk Stratification. in: The ESC Textbook of Cardiovascular medicine, Blackwell Publishing 2006, s. 333, ISBN-13: 978-1-4051-2695-3, ISBN-10: 1-4051-2695-7
20. LUKL P., Základy vnitřního lékařství, Olomouc 1953, s. 282
21. GUMULEC J. ET AL., Krvácivé komplikace antikoagulační léčby, Vnitřní lékařství 2009, ročník 55 (3): s. 277, ISSN 0042-773X
22. ALAN D., Současný pohled na léčbu akutního infarktu myokardu, Lékařské listy 9, květen 2006, s. 4-5
23. SOVOVÁ E., ŘEHOŘOVÁ J., Kardiologie pro obor ošetrovatelství, 1. vydání, Praha: Grada 2004, s. 37, ISBN 80-247-1009-9
24. CHALOUPKA V., ELBL L., Klinická echokardiografie, 1. Vydání, Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví Brno 1995, s. 9, ISBN 80-7013-194-2
25. HIRSH J., Guidelines for Antithrombotic Therapy, Fifth Edition, Hamilton: BC Decker Inc 2005, s. 24-25, ISBN 1-5009-266-9
26. KESSLER P., Léčba orálními antikoagulancii, 2. Vydání, Praha: Orion 2000, s. 7, ISBN 80-238-6017-8

27. LUKL J., *Clinical Cardiology in Brief*, 1. Publication, Olomouc: Published by Palacký University in Olomouc 2007, s. 153, 171, ISBN 978-80-244-1643-4
28. ŠEVČÍK P., ŠEVČÍKOVÁ A., *Antibiotika a syndrom multiorgánové dysfunkce. Klinická mikrobiologie a infekční lékařství*, Praha, 2000, vol. 1, no. 1, s. 15-17., ISSN 211-264X, dostupné na: <http://www.muni.cz/research/publications/342211/>
29. ŠIMEK S., *Farmakologická léčba po infarktu myokardu a její vliv na prognózu nemocného*, *Lékařské listy* 10, květen 2007, s. 12, 13
30. KVASNIČKA J., *Nízkomolekulární hepariny v profylaxi a léčbě tromboembolické nemoci*, *Lékařské listy* 7, duben 2007, s. 14
31. JANSKÝ P., *Studie SYNERGY - nízkomolekulární heparin v časně invazivní léčbě akutního koronárního syndromu*, *Interv Akut Kardiol*, březen 2004, s. 98-99
32. HEARSE D. J., *Metabolické přístupy k ischemické chorobě srdeční a její léčbě*, 1. vydání, Praha: Praha Publishing 2002, s. 9-10, ISBN 80-902140-4-5
33. CHVOJKA J., MATĚJOVIČ M., *Syndrom multiorgánové dysfunkce: update 2010*, *Cor et Vasa* 2010, 52: s. 116-120
34. VOJÁČEK J., KETTNER J., *Klinická kardiologie*, 1. Vydání, Hradec Králové: RNDr. František Skopec, Csc. – Nucleus HK 2009, s. 354, ISBN 978-80-87009-58-1
35. GREGOR P., WIDIMSKÝ P. ET AL., *Kardiologie v praxi*, 1. Vydání, Praha: Galén 1994, s. 82, ISBN 80-85824-07-8

36. Hospitalizovaní v nemocnicích v ČR, Zdravotnická statistika, Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha 2010, ISSN 1803-0130 (1210-8731), ISBN 978-80-7280-851-9, dostupné na: www.uzis.cz
37. Zemřelí 2008, Zdravotnická statistika, Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha 2009, ISSN: 1210-9967, ISBN: 978-80-7280-829-8, dostupné na: <http://www.uzis.cz>
38. KAREL I., SKALICKÁ H., Sdělení na sjezdu ČKS 2009, Brno (písemné sdělení)
39. AMR E. ABBAS, MDA ET AL., Incidence and Prognostic Impact of Gastrointestinal Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction, (*Am J Cardiol* 2005;96:173–176)
40. EMMANUEL EMENIKE; Myocardial infarction complicating gastrointestinal hemorrhage Sangeeta Srivastava; Yaw Amoateng-Adjepong; Tamin Al-Kharra. *Mayo Clinic Proceedings*; Mar 1999; 74, 3; ProQuest Health and Medical Complete, pg. 235,
41. LICHTMAN ET AL., Acute Noncardiac Conditions and In-Hospital Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction, *Circulation*. 2007;116:1925-1930.
42. MITCHELL S. CAPPELL, Safety and Efficacy of Nasogastric Intubation for Gastrointestinal Bleeding After Myocardial Infarction: An Analysis of 125 Patients at Two Tertiary Cardiac Referral Hospitals, *Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 50, No. 11 (November 2005), pp. 2063–2070 (C_ 2005).
43. H. M. PRENDERGAST ET AL., Myocardial Infarction and Cardiac Complications in Emergency Department Patients Admitted to the Intensive Care Unit with Gastrointestinal Hemorrhage, *The Journal of Emergency Medicine*, Vol. 28, No. 1, pp. 19–25, 2005

44. QIAN-PING GAO ET AL., Early use of omeprazole benefits patients with acute myocardial infarction, *J Thromb Thrombolysis* (2009) 28:282–287
45. NIKOLSKY ET AL., Gastrointestinal Bleeding in Patients With Acute Coronary Syndromes: Incidence, Predictors, and Clinical Implications, *JACC* Vol. 54, No. 14, 2009, Gastrointestinal Bleeding in ACS September 29, 2009:1293–302
46. SANS S ET AL. *EUR HEART J.*, 1997;18:1231-1248
47. HEARSE DJ, Cellular damage during ischemia, *Enzymes in cardiology: Diagnosis and Research*, 1989
48. STARY HC ET AL., *Circulation*. 1995;92:1355-1374
49. FOX A. A. KEITH, Has the frequency of bleeding changed over time for patients presenting with an acute coronary syndrome? The Global Registry of Acute Coronary Events, *European Heart Journal Advance Access* Published December 8, 2009, page 1-9

8 Přílohy

Tabulka č. 4: Tabulka zobrazující věkové rozložení zkoumající skupiny

	muži	ženy	celkem	%
50-59 let	2		2	7,2
60-69	2	2	4	14,3
70-79	7	4	11	39,2
80-89	4	6	10	35,7
90-99 let		1	1	3,6

Tabulka č. 5: Tabulka zobrazující rozdělení pacientů podle způsobu ukončení jejich hospitalizace

	muži	ženy	celkem	%
Propuštění	4	1	5	17,9
Překlad	11	7	18	64,2
Exitus		5	5	17,9

Tabulka č. 6: Tabulka zobrazující počet hospitalizovaných pacientů v období od 1998 do roku 2009

Rok	počet pacientů	%
1998	1	3,6
1999	1	3,6
2000	1	3,6
2001	1	3,6
2002	2	7,1
2003	4	14,3
2004	3	10,7
2005	2	7,1
2006	5	17,9
2007	4	14,3
2008	2	7,1
2009	2	7,1

Tabulka č. 7: Tabulka zobrazující délku hospitalizace u jednotlivých pacientů

počet hospitalizovaných dnů	počet pacientů	%
1.-5.	6	21,4
6.-10.	12	42,8
11.-15.	8	28,6
16.-20.		
21.-25.	1	3,6
26.-30.	1	3,6

Tabulka č. 9: Tabulka zobrazující zastoupení vstupních nemocí u jednotlivých pacientů (AH – arteriální hypertenze, GIT – onemocnění zažívacího traktu, OL – onemocnění ledvin, FS – fibrilace síní, IM – infarkt myokardu prodělaný v minulosti, DM – diabetes mellitus)

	% zastoupení nemocí	počet pacientů	% počtu pacientů trpící danou nemocí
AH	28,80	17	60,7
GIT	13,60	8	28,6
OL	11,90	7	25,0
FS	3,40	2	7,1
IM	18,6	11	39,3
DM	24,70	14	50,0

Tabulka č. 10: Tabulka zobrazující způsob léčby diabetes mellitus

	počet pacientů	%
Dieta	2	14,30%
PAD	1	7,10%
Inzulin	10	71,50%
PAD + inzulin	1	7,10%

Tabulka č. 11: Endoskopické nálezy u nemocných s krvácením do GIT

	počet pacientů	%
nádory	2	7,10%
vředy a fisury	11	39,30%
zánět -afty, gastropatie, eroze	8	28,60%
nezjištěno	7	25%

Tabulka č. 12: Tabulka zobrazující počet zemřelých a přeživších pacientů

	muži	ženy	celkem	%
přeživší pacienti	15	8	23	82,1
zemřelý pacienti	0	5	5	17,9