

Akútny koronárny syndróm a diabetes mellitus z pohľadu invazívneho kardiológa

Martin Studenčan

Kardiocentrum FNŠP J. A. Reimana, Prešov, primár doc. MUDr. Ján Kmec, PhD.

Abstrakt

Diabetes mellitus patrí medzi rizikové faktory rozvoja akútneho koronárneho syndrómu a zásadným spôsobom ovplyvňuje prognózu pacientov po prekonaní AKS. Invazívny kardiológ musí brať do úvahy prítomnosť diabetu vo všetkých fázach manažmentu pacientov s AKS: fáza diagnostiky – môže byť komplikovaná modifikáciou symptómov, fáza liečby – diabetes sa berie do úvahy pri stratifikácii rizika aj pri voľbe a stratégii revaskularizačného postupu a fáza dlhodobého sledovania pacienta – charakteristická horšou prognózou, vyšším rizikom recidív AKS a dôrazom na dôslednú kontrolu diabetu.

Kľúčové slová: AKS – akútny koronárny syndróm – diabetes mellitus – koronárna revaskularizácia – protidoštičková liečba – rizikové faktory – stenty

Acute coronary syndrome and diabetes mellitus from the perspective of invasive cardiologist

Abstract

Diabetes mellitus is one of the risk factor for development of acute coronary syndrome (ACS) and significantly affects the prognosis of patients after overcoming ACS. Invasive cardiologist has to take into consideration the presence of diabetes at all stages during management of patients with ACS: Diagnostic phase – might be complicated by modification of symptoms, phase of treatment – diabetes is taken into account in the risk stratification and also and also in strategy of revascularization, and phase of follow up of patient – characterized by worse prognosis, higher risk of ACS recurrence and emphasis on tight control of diabetes.

Key words: acute coronary syndrome – antiplatelet therapy- coronary revascularization – diabetes mellitus – risk factors – stents

Úvod

Metabolické zmeny a chronická hyperglykémia súvisiaca s diabetom významne ovplyvňujú kardiovaskulárny (KV) systém. Diabetes mellitus (DM) akceleruje aterosklerózu a aterotrombózu, a preto pacienti s diabetom majú vyššiu dispozíciu na rozvoj koronárnej choroby srdca (KCHS) a jej komplikácií, ako je akútny infarkt myokardu či nestabilná angína pectoris. Výskyt diabetu v našej populácii predstavuje cca 7 % a z dlhodobého hľadiska sa predpokladá jeho vzostupný trend. Nie je prekvapivé, že výskyt diabetu u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (AKS) je oveľa vyšší. U pacientov s akútnym infarktom myokardu s eleváciou ST (STEMI) sme podľa registra SLOVAKS (SLOvenský register Akútnych Koronárných Syndrómov) na Slovensku pozorovali 21,9% výskyt diabetu, pričom u žien bol výskyt významne vyšší ako u mužov (30,3 % resp. 18,2 %; $p = 0,003$) [1].

V kategórii AKS bez elevácie ST bol výskyt diabetu dokonca 37,3% [2]. Veľmi zaujímavé sú geografické

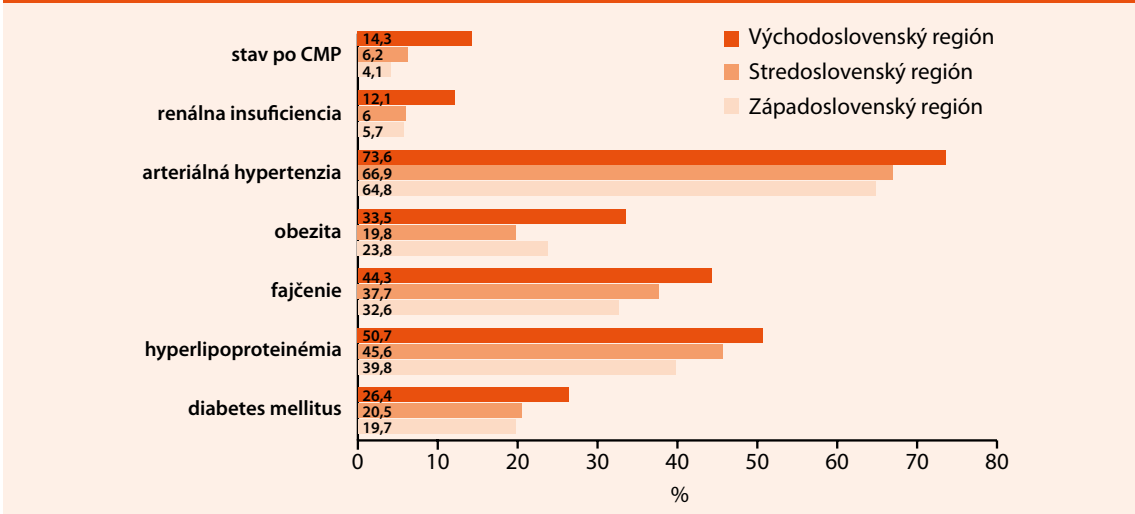
rozdiely: v prípade diabetu, ale aj u ostatných rizikových faktorov je možné u pacientov so STEMI evidovať západových faktorov vo východoslovenskom regióne (graf 1).

Prítomnosť diabetu zásadným spôsobom ovplyvňuje prognózu pacientov po prekonaní AKS. V súlade so zahraničnými skúsenosťami, aj na Slovensku po prekonaní STEMI pozorujeme signifikantne horšie prežívanie u diabetikov (graf 2).

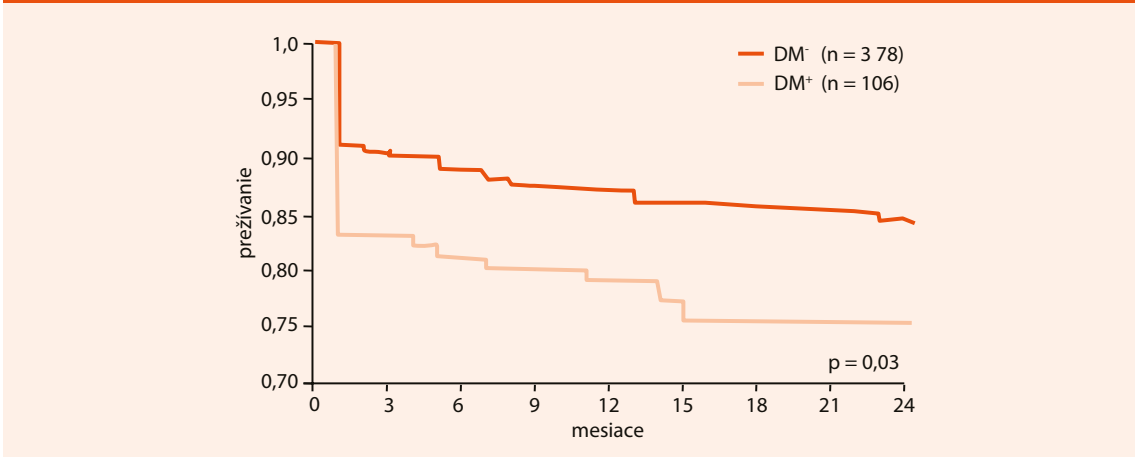
Kontrola glykémie u pacientov s AKS

Akútna fáza STEMI býva spojená so signifikantným vzostupom katecholamínov. Vzostup hladiny kortizolu a glukagónu vedie k zníženej inzulínovej senzitivite, čím sa zhoršuje využitia glukózy. Následný vzostup voľných mastných kyselín a ich metabolitov môže niekoľkými mechanizmami potencovať ischemické poškodenie myokardu: priama myokardiálna toxicita, zvýšené požiadavky na kyslík, priama inhibícia

Graf 1. Percentuálny výskyt rizikových faktorov u pacientov so STEMI na Slovensku podľa regiónov.
Upravené podľa registra SLOVAKS 2011 [1]



Graf 2. Porovnanie dvojročného prežívania pacientov so STEMI podľa prítomnosti/neprítomnosti DM.
Upravené podľa registra SLOVAKS 2011 [1]



glukózovej oxidácie. Intenzívny inzulínový manažment hyperglykémie u diabetikov spojený s eventuálnou suplementáciou draslíka má teda potenciálne priaznivý vplyv.

Klinická štúdia DIGAMI randomizovala 620 diabetických pacientov a sledovala význam intenzívnej inzulínovej terapie pomocou 24-hodinovej inzulín-glukózovej infúzie s následnou 3-mesačnou liečbou s.c. inzulínom v 4 dávkach [3]. Oproti pacientom so štandardnou starostlivosťou bola u intenzívne liečených pacientov signifikantne znížená 1-ročná mortalita (18,6 % oproti 26,1 %; $p = 0,027$). Význam tejto intenzifikovanej liečby však nebol potvrdený v následnej štúdii DIGAMI 2. Kombinovaná analýza dvoch veľkých randomizovaných štúdií ukázala, že infúzna liečba (glukóza + inzulín + draslík) neprináša benefit a môže byť dokonca

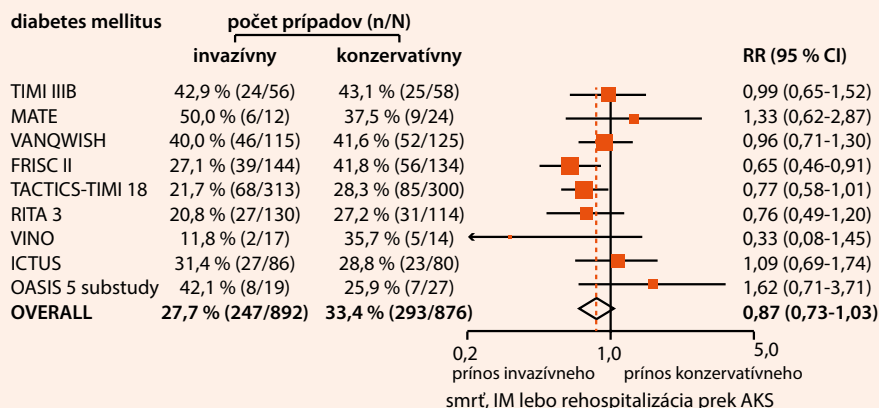
nebezpečná [4]. Takáto liečba je spojená s vysokým rizikom hypoglykémie obzvlášť u kriticky chorých pacientov [5].

Cieľom manažmentu u pacientov s AKS je udržať hodnoty glykémie ≤ 11 mmol/l a vylúčiť epizódy hypoglykémie < 5 mmol/l. V individuálnych prípadoch je potrebná infúzna inzulínová liečba s dôsledným monitoringom glykémie [6].

Diabetes mellitus a koronárna revaskularizácia

Invazívny postup s eventuálnou koronárnou revaskularizáciou u pacientov s AKS zásadným spôsobom ovplyvňuje prognózu pacientov a prináša benefit morbiditný aj mortalitný. Pacienti s diabetom predstavujú podskupinu so sklonom ku komplexnejšiemu a difúznemu

Obr. Metaanalýza klinických štúdií u pacientov s NSTEMI-AKS (non ST elevation, AKS bez elevácie ST) dokumentujúca prínos invazívneho postupu oproti konzervatívnemu postupu v kategórii diabetikov [8]



koronárnemu poškodeniu, s vyšším rizikom renálneho poškodenia a navyš s vyššou komorbiditou [7]. Toto sú faktory, ktoré by mohli u diabetikov zvýšiť riziko invazívnych procedúr a nepriaznivo ovplyvniť celkový benefit revaskularizácie.

Metaanalýza 9 klinických štúdií u pacientov s **AKS bez elevácie segmentu ST** na EKG dokumentovala, že pokiaľ ide o kombinovaný klinický endpoint smrť/IM/rehospitalizácia, z invazívneho postupu profitovali rovnako nediabetici ako aj diabetici (RR 0,86 resp. RR 0,87; $p = 0,83$). Benefit v kategórii diabetikov ilustruje obr. V kategórii diabetikov bola dokonca oproti nediabetikom dosiahnutá významná redukcia výskytu nefatálneho infarktu myokardu (RR 0,71, resp. RR 0,98, $p = 0,09$) [8]. Aktuálne Odporúčania European Society of Cardiology pre manažment pacientov s AKS bez elevácie segmentu ST považujú prítomnosť DM za rizikový faktor, ktorý automaticky radí pacientov do kategórie so stredne zvýšeným prognostickým rizikom s potrebou koronarografického vyšetrenia do 72 hodín [9].

V kategórii AKS s eleváciou segmentu ST (STEMI) u diabetikov je možné pozorovať častejší výskyt hemodynamickej nestability, známkov orgánového poškodenia a väčšie časové zdržanie revaskularizácie [7]. Analýza 19 randomizovaných štúdií so STEMI ($n = 6315$) ukázala výhodnosť primárnej perkutánnej koronárnej intervencie (PKI) oproti fibrinolytickej liečbe, a to podobne v kategórii nediabetikov ako aj diabetikov. Vzhľadom na celkovo vyššie absolútne riziko u diabetikov, NNT (number needed to treat) na záchranu jedného života do 30 dní je dokonca oproti nediabetikom signifikantne nižšie [10].

PKI alebo CABG?

Akútna revaskularizácia u pacientov s AKS je doménu predovšetkým intervenčnej kardiológie. V roku 2011 na Slovensku bolo pomocou PKI akútne revaskularizovaných 78,3 % pacientov so STEMI a 40 % pa-

cientov s NAP/NSTEMI (NAP – nestabilná AP, NSTEMI – infarkt myokardu bez elevácie segmentu ST). Kardiochirurgická revaskularizácia pomocou CABG (coronary artery bypass graft) bola v akútnej fáze STEMI vykonaná u 4 % pacientov a v akútnej fáze NAP/NSTEMI u 6,2 %. CABG bol plánovaný elektívne u ďalších 3 % pacientov so STEMI a 6 % pacientov s NAP/NSTEMI [2,11]. Kým v prípade STEMI, vzhľadom na riziko časového zdržania, je revaskularizácia pomocou PKI vždy prvou voľbou, v prípade NAP/NSTEMI časové súvislosti umožňujú aj kardiochirurgický postup. Úvaha o kardiochirurgickom postupe vystupuje do popredia predovšetkým u pacientov s komplexným viaccievnym koronárnym postihnutím a s postihnutím kmeňa ľavej koronárnej tepny. U pacientov s viaccievnym koronárnym postihnutím prítomnosť diabetu zvyšuje benefit kardiochirurgickej revaskularizácie oproti PKI, čo bolo dobre dokumentované predovšetkým u pacientov so stabilnou AP. V prípade NAP/NSTEMI je potrebné individuálne posúdiť operačné riziko a riziko časového zdržania. Ak sú tieto okolnosti priaznivé, u pacientov s DM a viaccievnym koronárnym postihnutím je vhodné uprednostniť kardiochirurgickú revaskularizáciu pred PKI [7].

Diabetes mellitus a voľba koronárneho stentu

Liečivom potáhané stenty (drug eluting stents – DES) demonštrovali potenciál znížiť riziko restenózy o 50–70 %. Išlo o tzv. starú generáciu stentov DES s liečivom sirolimus (stent Cypher) alebo paklitaxel (stent Taxus). Mechanická a chemická stabilita liečiva ako aj postupnosť jeho uvoľňovania boli zabezpečené pomocou bielkovinového polyméru. Randomizované klinické štúdie však v dlhodobom sledovaní nepotvrdili benefit týchto stentov DES oproti klasickým stentom, pokiaľ ide o mortalitné výstupy, či výskyt infarktu [12,13]. V súvislosti s týmito stentami sa navyš rozprúdili diskusie o zvýšenom riziku neskoršej trombózy stentu. V po-

sledných rokoch sa do klinickej praxe zaviedla nová generácia stentov DES, ktoré sa líšia predovšetkým tenšími strutmi (t.j. kovové vlákna stentu), stabilnejším polymérom so zvýšenou biokompatibilitou, menšou masou polyméru, bioabsorbovateľným polymérom, alebo novšie aj bezpolymérové stenty DES. U novej generácie stentov DES liečivo väčšinou býva na tzv. limusovej báze (zotoralimus, everolimus a pod). Viaceré stenty DES novej generácie v randomizovaných štúdiách dokázali benefit oproti stentom DES starej generácie, pokiaľ ide o efektívnosť aj bezpečnosť. Dlhodobé sledovania po implantácii stentov DES novej generácie nepotvrdili zvýšené riziko neskorej trombózy stentu oproti klasickým stentom [7]. Pacienti s diabetes mellitus majú po implantácii stentu významne zvýšené riziko restenózy, a preto implantácia stentu DES novej generácie je u diabetikov veľmi logická. Paradoxne, aktuálna medicína dôkazov zatiaľ v tomto smere nedáva jasnú odpoveď. Nedávna veľká metaanalýza 42 klinických štúdií so staršou aj novšou generáciou stentov DES u diabetických pacientov dokázala oproti klasickým bezliekovým stentom 37–69% zníženie potreby opakovanej revaskularizácie intervenovanej tepny (TVR – target vessel revascularisation) a nezvýšené riziko trombózy stentu, avšak DES nedokumentovali benefit, pokiaľ ide o smrť či výskyt infarktu [14].

AKS a protidoštičková liečba

Duálna protidoštičková liečba je štandardnou súčasťou liečby v akútnej a následnej fáze pacientov s AKS. Kým liečba pomocou acetylsalicylovej kyseliny (ASA) je celoživotná, použitie druhého antiagregancia (prasugrel, tikagrelor alebo klopido-grel) je limitované na obdobie 12 mesiacov. Tento interval je vhodné skrátiť u pacientov s vysokým hemoragickým rizikom. Prasugrel a tikagrelor sú novšie protidoštičkové lieky, ktoré sa v liečbe AKS využívajú ako výhodnejšie alternatívy voči klopido-grelu, keďže účinnejšie znižujú výskyt kombinovaného klinického ukazovateľa – kardiiovaskulárna smrť/akútny infarkt myokardu/cievna mozgová príhoda [15,16]. V prípade STEMI sú tieto prípravky určené len pre pacientov podrobovajúcich sa primárnej PKI a v prípade NAP/NSTEMI pre pacientov so stredným a vysokým prognostickým rizikom. Pri NAP/NSTEMI môže byť tikagrelor indikovaný nezávisle na invazívnosti, či konzervatívnom manažmente, podmienkou podania prasugrelu je však absolvovaná koronarografia. V súčasnosti je tikagrelor o niečo drahší ako prasugrel, preto kategorizačná komisia MZ SR od roku 2013 na Slovensku indikačným obmedzením usmernila jeho používanie len pre pacientov, u ktorých je prasugrel kontraindikovaný: pri anamnéze ischemickej CMP/TIA, alebo precitlivenosti na tienopyridíny, alebo veku ≥ 75 rokov, alebo telesnej hmotnosti < 60 kg, alebo pri klírense kreatinínu ≤ 60 ml/min.

Viaceré výskumy dokumentovali, že prítomnosť diabetu zvyšuje reaktivitu trombocytov. S tým pravdepodobne súvisí aj vyšší výskyt rekurentných koronárnych

príhod po prekonaní AKS, a tento aspekt minimálne sčasti ovplyvňuje aj celkovo horšiu prognózu diabetikov. Podskupina diabetikov je preto predmetom zvýšeného záujmu vo všetkých klinických štúdiách analyzujúcich efekt protidoštičkovej liečby. V štúdii Triton-TIMI 38 priaznivý efekt prasugrelu na výskyt primárneho ukazovateľa bol v podskupine diabetikov výraznejší ako v podskupine nediabetikov (HR 0,7 vs HR 0,86; $p = 0,09$), u diabetikov bol výskyt IM redukovaný o 40 % a u nediabetikov o 18 % ($p = 0,02$). Aj keď v celej kohorte AKS prasugrel v porovnaní s klopido-grelom významne zvyšoval hemoragické riziko, v podskupine diabetikov bol vplyv na závažné hemoragické komplikácie porovnateľný s klopido-grelom (2,6 % vs 2,5 %) [17].

V štúdii PLATO bola taktiež preddefinovaná podskupina diabetikov ($n = 4662$), u ktorých bol priaznivý efekt tikagreloru na primárny ischemický endpoint (HR 0,88), celkovú mortalitu (HR 0,82) a výskyt trombózy stentu (HR 0,65) porovnateľný s priaznivým efektom v celej kohorte AKS. Ani v celej kohorte AKS, ani u diabetikov tikagrelor nezvýšil výskyt závažných hemoragických komplikácií oproti klopido-grelu [18].

Súhrnne je možné povedať, že novšie protidoštičkové lieky (prasugrel, tikagrelor) je možné využívať v liečbe diabetikov s AKS a prítomnosť/neprítomnosť diabetu podľa platných indikácií a indikačných obmedzení nemá žiadny vplyv na rozhodovací mechanizmus.

Literatúra:

1. Studenčan M, Kovar F, Hricak V et al. Two years survival of STEMI patients in Slovakia. An analysis of the SLOVak registry of Acute Coronary Syndromes (SLOVAKS). *Cor et Vasa* 2014; 56(4): 297–303.
2. Kovář F, Studenčan M, Hricák V et al. Súčasný stav manažmentu pacientov s NSTEMI-AKS v Slovenskej republike. Analýza výsledkov registra SLOVAKS-2 z roku 2011. *Cardiology Letters* 2014; 23(2): 115–125.
3. Malmberg K, Ryden L, Efendic S et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(1): 57–65.
4. Diaz R, Goyal A, Mehta SR et al. Glucose-insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2007; 298(20): 2399–2405.
5. Finfer S, Chittock DR, Su SY et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1283–1297.
6. Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012; 33(20): 2569–2619.
7. Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *EuroIntervention* 2014. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu278>>.
8. O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R et al. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* Jul 10 2012; 60(2): 106–111.
9. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting

without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2011; 32(23): 2999–3054.

10. Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ et al. Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus: results from the Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis-2 trial. *Arch Intern Med* 2007; 167(13): 1353–1359.

11. Studenčan M, Hricák V, Kovář F et al. Aktuálne trendy v starostlivosti o pacientov so STEMI na Slovensku. Analýza výsledkov registra SLOVAKS-2 z roku 2011. *Cardiology Letters* 2013; 22(2): 115–124.

12. Stettler C, Wandel S, Allemann S et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007; 370(9591): 937–948.

13. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 2009; 119(25): 3198–3206.

14. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012; 125(23): 2873–2891.

15. Cannon CP, Harrington RA, James S et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for

acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010; 375(9711): 283–293.

16. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9665): 723–731.

17. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008; 118(16): 1626–1636.

18. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010; 31(24): 3006–3016.

doc. MUDr. Martin Studenčan, PhD., FESC

✉ mstudencan@gmail.com

Kardiocentrum FNŠP J. A. Reimana, Prešov

www.fnsppresov.sk

Doručené do redakcie 11. 1. 2015

Prijaté do tlače po recenzii 28. 1. 2015