

Patient management after myocardial infarction

Manažment pacientov po infarkte myokardu

Kmec J¹, Studenčan J¹, Kmec M²

¹Kardiocentrum FNsP J. A. Reimana Prešov, Slovenská republika

Kmec J, Studenčan J, Kmec M. **Patient management after myocardial infarction.** Cardiology Lett. 2019;28(4–5):158–167

Abstract. The in-hospital mortality of unselected patients with STEMI in the national registries of the ESC countries varies between 4 – 12%. Key lifestyle interventions include cessation of smoking, optimal blood pressure control, diet advice and weight control, and encouraging physical activity. Europe and US guidelines for optimizing post-MI drug therapy recommend intensive hypolipidemic therapy, ACE inhibitors/ARB, antithrombotic therapy and beta-blockers. Low treatment adherence is an important barrier to achieving optimal treatment targets and is associated with worse outcomes. A suitable strategy to reduce the lack of adherence is to use fixed combinations or the polypill. Fig. 5, Ref. 31, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: myocardial infarction – hypolipidemics – ACE inhibitors – beta-blockers – polypill

Kmec J, Studenčan J, Kmec M. **Manažment pacientov po infarkte myokardu.** Cardiology Lett. 2019;28(4–5):158–167

Hospitalizačná mortalita neselektovaných pacientov so STEMI v národných registroch členských krajín ESC sa pohybuje medzi 4 – 12 %. Medzi zásadné intervencie v životospráve pacientov po prekonanom infarkte myokardu (IM) patrí zanechanie fajčenia, kontrola krvného tlaku, úprava stravovania, kontrola a prípadne úprava telesnej hmotnosti a väčšia fyzická aktivita. Európske a americké odporúčania pre optimalizáciu medikamentózneho liečby po IM odporúčajú intenzívnu hypolipidemickú liečbu, ACE inhibítory/ARB, antitrombotickú liečbu a betablokátory. Nízka adhérenca k predpísanej liečbe predstavuje významnú prekážku v dosahovaní cieľov optimálnej liečby a je spojená s nepriaznivým výsledným stavom. Vhodnou stratégiou k zníženiu nedostatočnej adhérence je užívanie fixných kombinácií alebo polypill. Obr. 5, Lit. 31, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: infarkt myokardu – hypolipidemiká – ACE inhibítory – betablokátory – polypill

Podľa údajov WHO (World Health Organization) kardiovaskulárne ochorenia (KVO) u mužov/žien majú v Európe celkovo na svedomí 42/52 % všetkých úmrtí, pričom 20/21 % pripadá na ischemickú chorobu srdca (ICHS), 10/15 % na cievnu mozgovú príhodu (CMP) a 12/16 % na iné kardiovaskulárne choroby. Akútny infarkt myokardu (AIM), ako súčasť ICHS, sa významným spôsobom podieľa na úmrtnosti buď priamo pri mimonemocničnom či nemocničnom úmrtí v akútnej fáze ochorenia, alebo nepriamo, a to v chronickej fáze ICHS ako

dôsledok dysfunkcie ľavej komory s prejavmi chronického srdcového zlyhávania (1). Incidencia ICHS a akútneho koronárneho syndrómu (AKS) sa zvyšuje s vekom, priemerne sa vyskytuje 7 až 10 rokov skôr u mužov ako u žien. AKS sa vyskytuje vo veku 60 rokov oveľa častejšie u mužov ako u žien, ale ženy predstavujú väčšinu pacientov vo veku nad 75 rokov. Riziko akútnych koronárnych príhod súvisí s expozíciou tradičných kardiovaskulárnych rizikových faktorov. Riziko možno odhadnúť pomocou rizikového skóre, ako je

Z ¹Kardiocentra FNsP J.A. Reimana Prešov, Fakulta zdravotníckych odborov Prešovskej univerzity v Prešove a ²Interného oddelenia FNsP J. A. Reimana Prešov, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 25. augusta 2019; prijaté dňa 28. augusta 2019

Adresa pre korešpondenciu: prof. MUDr. Ján Kmec, PhD., MPH, Kardiocentrum FNsP J. A. Reimana Prešov, Hollého 14, 081 81 Prešov, Slovenská republika, e-mail: kmecj@fnspresov.sk

napríklad systém SCORE Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC – European Society of Cardiology). V incidencii prevalencii, ako aj v miere úmrtnosti na ICHS a AKS možno nájsť výrazné rozdiely v európskych a svetových regiónoch. Zatiaľ čo incidencia AKS bez elevácie ST segmentu (NSTEMI – Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction) zostala relatívne stabilná, výskyt AKS s eleváciami ST segmentu (STEMI – ST-Elevation Myocardial Infarction) zaznamenal v posledných rokoch výrazný pokles. Okrem toho väčšina európskych krajín zaznamenala v ostatných desaťročiach výrazné zníženie miery úmrtnosti na KVO a ICHS, najmä na infarkt myokardu (IM). Je to dôsledkom zlepšenia kardiovaskulárnej prevencie a liečby AKS, ale tento trend sa môže zvrátiť v dôsledku starnutia obyvateľstva a nárastu niektorých rizikových faktorov (2). Napriek tomuto trendu koronárna choroba srdca (KCHS) spôsobuje v Európe ročne takmer 20 % všetkých úmrtí, každý šiesty muž a každá siedma žena v Európe umierajú na akútny infarkt myokardu. Prevalencia angíny pectoris (AP) sa u oboch pohlaví zvyšuje vekom, častejšia je u žien stredného veku v dôsledku vyššej prevalence funkčnej koronárnej artériovej choroby ako je mikrovaskulárna AP, opačný trend je u seniorov. Ročná mortalita pri stabilnej ICHS je 1,2 – 2,4 % (3). Hospitalizačná mortalita neselektovaných pacientov so STEMI v národných registroch členských krajín ESC sa pohybuje medzi 4 – 12 % (4). V roku 2015 na Slovensku prebehol posledný periodický prieskum registra SLOVAKS (SLOVenský register Akútnych Koronárnych Syndrémov) venovaný manažmentu pacientov s AKS, v ktorom podiel STEMI predstavoval 32,5 %, nestabilná angína pectoris (NAP) 29,5 % a NSTEMI 36,4 %. Ďalších 1,6 % pacientov malo na EKG obraz bloku ľavého Tawarovho ramienka (BLTR), pričom títo pacienti vo väčšine prípadov boli manažovaní v režime STEMI. Celková letalita STEMI bola 5,77 % a v kategórii pacientov liečených primárnou PKI iba 3,57 %. Letalita STEMI do jedného mesiaca od hospitalizácie bola 10,7 %, do jedného roka 14,4 % a do dvoch rokov 17,6 %. Prežívanosť u žien bola o málo horšia, avšak rozdiel oproti mužom nedosiahol štatistickú významnosť ($p = 0,152$) (5).

Patofyziológia akútnych koronárnych syndrémov

U niektorých pacientov môže zostať koronárna ateroskleróza po celý život klinicky nemá. Naopak, u iných v určitom čase vzniká AKS, potom nasleduje obdobie stability, ktoré môže byť krátke alebo trvať roky alebo desaťročia. Tieto klinické pozorovania naznačujú, že mechanizmy zodpovedné za rast plaku a jeho nestabilitu sú rozdielne a že príčiny AKS sú mnohopočetné a nie celkom zrozumiteľné. V patogenéze AKS zohráva kľúčovú úlohu zápal. Vzplanutie zápalového procesu v aterosklerotickom plaku môže viesť k ruptúre plaku s trombózou, čo vedie k ischémií myokardu a nekróze, ktorá je ďalším zdrojom lokálnej a systémovej zápalovej reakcie.

Okrem toho perkutánna koronárna intervencia (PKI) môže spôsobiť iatrogénne poškodenie myokardu, čo je ďalší zdroj zápalu. Avšak táto predstava je v kontraste s pozorovaním, že asi 40 % pacientov s AKS má nízke alebo veľmi nízke hladiny vysoko senzitívneho C-reaktívneho proteínu (hs CRP), veľmi citlivého markeru zápalu. Okrem toho koronárna angiografia nedokáže preukázať obštrukčnú aterosklerózu až u jednej tretiny pacientov s príznakmi ukazujúcimi na AKS, čo naznačuje, že funkčné zmeny epikardiálnych tepien a/alebo koronárnej mikrocirkulácie majú dôležitú patogenetickú úlohu. Lepšie porozumenie mechanizmov zodpovedných za koronárnu nestabilitu by teda mohlo viesť k inovatívnym preventívnym a terapeutickým stratégiám (2).

Manažment pacientov po prekonanom infarkte myokardu

Intervencie v životospráve

Medzi zásadné intervencie v životospráve pacientov po prekonanom IM patrí zanechanie fajčenia, kontrola krvného tlaku, úprava stravovania, kontrola a prípadne úprava telesnej hmotnosti a väčšia fyzická aktivita.

Fajčenie pôsobí silno protromboticky, preto je jeho zanechanie potenciálne najúčinnnejšie (vzhľadom na náklady) zo všetkých opatrení sekundárnej prevencie. Zanechanie fajčenia u pacientov s ICHS je spojené s 36 % znížením mortality. **Podľa súčasných odporúčaní pre stravu, alkohol a úpravu telesnej hmotnosti** platia tieto odporúčania:

- **Strava má byť podobná stredomorskej diéte**, v ktorej maximálne 10 % celkového príjmu energie pochádza z nasýtených tukov, ktoré majú byť nahradené polynenasýtenými masťnými kyselinami a čo najmenším množstvom transmastných kyselín.
- **Príjem soli** má byť nižší ako 5 g denne, **príjem vlákniny** má byť 30 – 45 g denne, **ovocie** viac ako 200 g a **zeleniny** 200 g denne.
- **Konzumácia rýb** má byť jeden až dvakrát týždenne a denne je vhodné konzumovať 30 g nesolených orechov.
- Odporúča sa **obmedzená konzumácia alkoholu a zníženie konzumácie sladených nápojov**.
- Všetci pacienti po AIM by mali absolvovať **program kardiovaskulárnej rehabilitácie** formou cvičenia, pričom sa má brať do úvahy ich vek, miera aktivity pred IM a fyzické obmedzenia.
- Dôležitým odporúčaním je **obnovenie aktivít**, predovšetkým návrat do práce po AIM. Rozhodovanie v tomto smere musí byť individuálne na základe funkcie ľavej komory (LK), úplnosti revaskularizačného výkonu a úpravy rytmu a typu zamestnania.
- **Pohlavnú aktivitu** možno obnoviť včasne, pokiaľ je úmerná fyzickým schopnostiam.

- U pacientov prijatých do nemocnice so STEMI je prevládajúcim rizikovým faktorom **artériová hypertenzia**, preto je nevyhnutné krvný tlak vhodne upraviť (4).

Dlhodobé užívanie liekov po infarkte myokardu

V predchádzajúcich desaťročiach pacienti s KCHS užívali kardiovaskulárne lieky bez akýchkoľvek dôkazov z klinických štúdií, ktoré by odôvodňovali ich dlhodobé užívanie. V súčasnosti, na základe Odporúčaní, optimálny manažment pacientov po IM sa zameriava na včasnú implementáciu liečebných postupov za účelom prevencie rekurencie a komplikácií IM a rehospitalizácií. Antitrombotická liečba, inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) / blokátory receptorov angiotenzínu (ARB), betablokátory (BB) a statíny tvoria základ medikamentóznej liečby týchto pacientov (4, 6).

Antitrombotická liečba

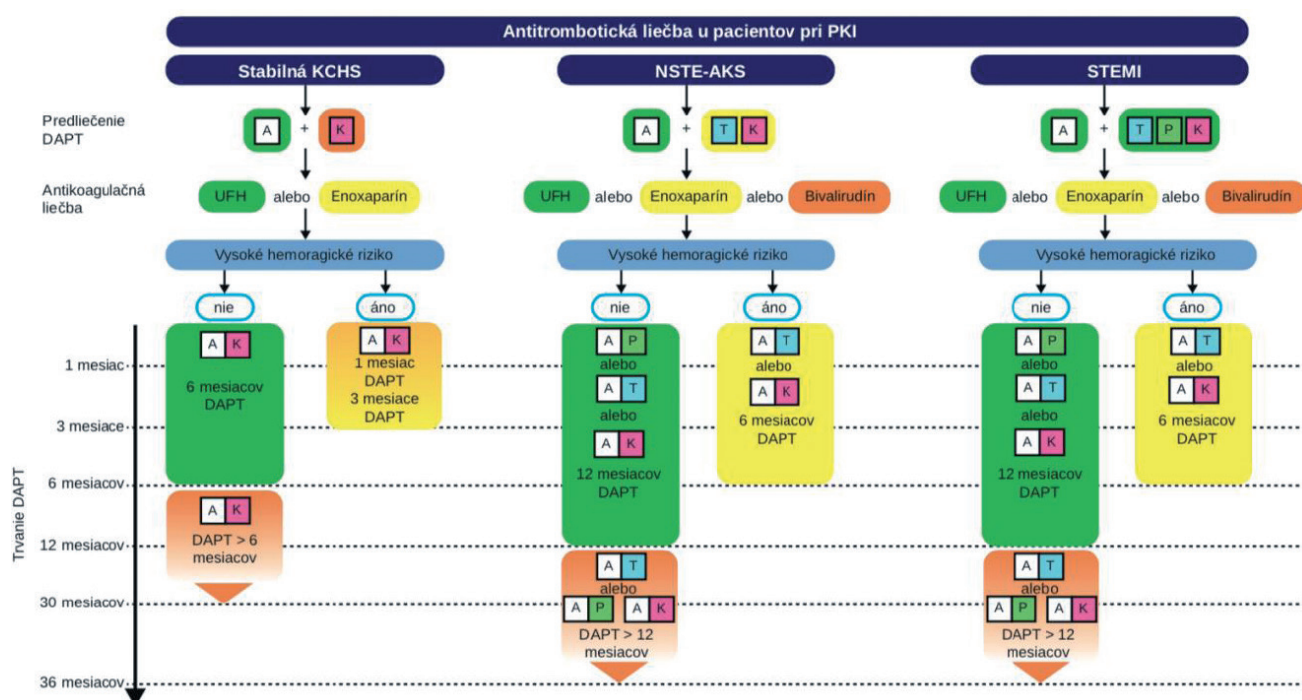
Všetkým pacientom so STEMI sa odporúča užívať **kyseľinu acetylsalicylovú (ASA)** bez časového obmedzenia. V dlhodobej prevencii je vzhľadom na podobné antiischemické účinky a nižšiu incidenciu nežiaducich účinkov indikovaná ASA v nízkych dávkach (75 – 100 mg). U pacientov so STEMI s indikáciou k primárnej PKI sa odporúča podávať **DAPT** [Dual Antiplatelet Therapy (duálna protidoštičková liečba)] v kombinácii ASA a inhibítora P2Y₁₂ (prasugrel, tikagrelor alebo klopidoogrel) počas až 12 mesiacov. Klopidoogrel sa odporúča podávať počas jedného mesiaca pacientom liečených fibrinolýzou bez následnej PKI. U pacientov s fibrinolýzou a následnou PKI sa odporúča podávať DAPT počas 12 mesiacov (4). DAPT sa spája s významne zvýšeným rizikom hemoragických komplikácií. Táto skutočnosť sa v modernej kardiológii „prehliada“ vzhľadom na priaznivý vplyv duálnej liečby na výskyt ischemických komplikácií a významný čistý klinický benefit. U pacientov s vyšším hemoragickým rizikom sa však môže klinický benefit ľahko zmeniť na nežiaduci. Žiaľ, zvýšené hemoragické riziko sa v klinickej praxi často ignoruje a liečba pacientov býva unifikovaná. Americké kardiologické spoločnosti (ACC – American College of Cardiology) / AHA – American Heart Association) aj ESC odporúčajú pri AKS rutinnú stratifikáciu individuálneho hemoragického rizika pomocou CRUSADE skóre. Tento skórovací systém bol vyvinutý analýzou údajov z registra CRUSADE (n = 71 277) (7). Nedávne Odporúčania ESC pre antiagregačnú liečbu odporúčajú iný validovaný nástroj na posúdenie miery hemoragického rizika, tzv. “PRECISE-DAPT score”, kde sa hemoragické riziko graficky kalkuluje podľa krvného obrazu, veku a funkcie obličiek. Skóre 25 a viac indikuje neprimerané riziko hemorágie a vhodnosť skrátenia DAPT (8). Podľa rôznych odporúčaní ESC, pokiaľ ide o mieru skrátenia duálnej liečby, stanovisko nie je kon-

zistentné a odporúčania ponechávajú priestor na klinický úsudok lekára. Miera skrátenia by teda mala byť individuálna (9). U pacientov s vyšším hemoragickým rizikom je vhodné duálnu liečbu skrátiť a u vybraných pacientov s nízkym rizikom krvácania a vysokým rizikom ischemických komplikácií možno naopak zvážiť predĺženie DAPT [kombinácia ASA a tikagrelor 60 mg dvakrát denne na dlhšie ako jeden rok (až na tri roky)]. U pacientov s anamnézou alebo rizikom krvácania do gastrointestinálneho traktu sa odporúča podávať PPI (Proton-pump inhibitor). Tento postup je vhodný u pacientov s niekoľkými rizikovými faktormi krvácania. U vybraných pacientov s nízkym rizikom krvácania, ktorí po STEMI užívajú ASA a klopidoogrel, možno zvážiť podávanie rivaroxabanu v dávke 2,5 mg (4).

Odporúčania ESC/EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) pre myokardiálnu revaskularizáciu poskytujú komplexný pohľad na antitrombotický manažment pacientov absolvujúcich revaskularizáciu myokardu pomocou PKI (obrázok 1) (9).

Betablokátory

Na základe dvoch randomizovaných kontrolovaných štúdií z polovice osemdesiatych rokov minulého storočia, štúdie BHAT (Blocker Heart Attack Trial) a nórskej multicentrickej štúdie, sú betablokátory (BB) indikované u pacientov po prekonanom IM. Freemantleho metaanalýza, ktorá zahrnula 31 dlhodobých kontrolovaných štúdií potvrdila prospešnosť užívania BB a dokázala 31 % redukciu úmrtnosti u pacientov po prekonanom IM užívajúcich betablokátory v porovnaní s pacientmi neužívajúcimi BB. Na základe týchto zistení Odporúčania uvádzali, že všetci pacienti po IM by mali užívať BB v sekundárnej prevencii počas troch rokov v neprítomnosti kontraindikácií. V nasledujúcich rokoch bolo zistených niekoľko ďalších liekových skupín pre optimalizáciu medikamentóznej liečby po IM – statíny, ACE inhibítory, antiagreganciá alebo antikoagulanciá. Okrem toho, pacienti zvyčajne podstupujú reperfúznú liečbu počas akútnej fázy IM a niektorí aj počas chronickej fázy, ak je napriek medikamentóznej liečbe prítomná reziduálna ischemia. Na základe tohto nového terapeutického postupu je aktuálna otázka, či sú BB stále indikované u všetkých pacientov po IM (10). Je teda možné, že pacienti, ktorí po IM majú dobrú funkciu ľavej komory (LK) a sú bez srdcového zlyhávania (SZ) alebo reziduálnej ischemie nemusia nevyhnutne potrebovať dlhodobú liečbu BB. V skutočnosti štúdia BHAT preukázala 30 % zníženie úmrtnosti s BB, ale najväčší prínos v prežívaní bol u pacientov so SZ. Na druhej strane BB neboli vyhodnotené vo veľkej klinickej štúdii u pacientov so srdcovou príhodou bez SZ a liečení inými liekmi užitočnými v sekundárnej prevencii, ako sú statíny a ACE inhibítory alebo ARB. Nedostatok údajov z randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií (RKŠ) viedol ku klinickej neistote a protichodným odporúčaniam



Obrázok 1 Algoritmus pre užívanie antitrombotických liekov u pacientov podstupujúcich perkutánnu koronárnu intervenciu (9)

Figure 1 Algorithm for the use of antithrombotic drugs in patients undergoing percutaneous coronary intervention (9)

vysoké riziko krvácania sa zvažuje ako zvýšené riziko spontánneho krvácania pri užívaní DAPT (napríklad PRECISE-DAPT skóre ≥ 25). Farebné kódovanie sa vzťahuje na ESC triedy odporúčania (zelená – trieda I, žltá – trieda IIa, oranžová – trieda IIb)

A – kyselina acetylsalicylová, K – klopidogrel, P – prasugrel, T – ticagrelor, DAPT – duálna protidoštičková liečba

High bleeding risk is considered as an increased risk of spontaneous bleeding during DAPT (e.g. PRECISE-DAPT score ≥ 25). Colour – coding refers to the ESC classes of recommendations (green – class I, yellow – class IIa, orange – class IIb)

A – acetylsalicylic acid, K – clopidogrel, P – prasugrel, T – ticagrelor, DAPT – dual antiplatelet therapy

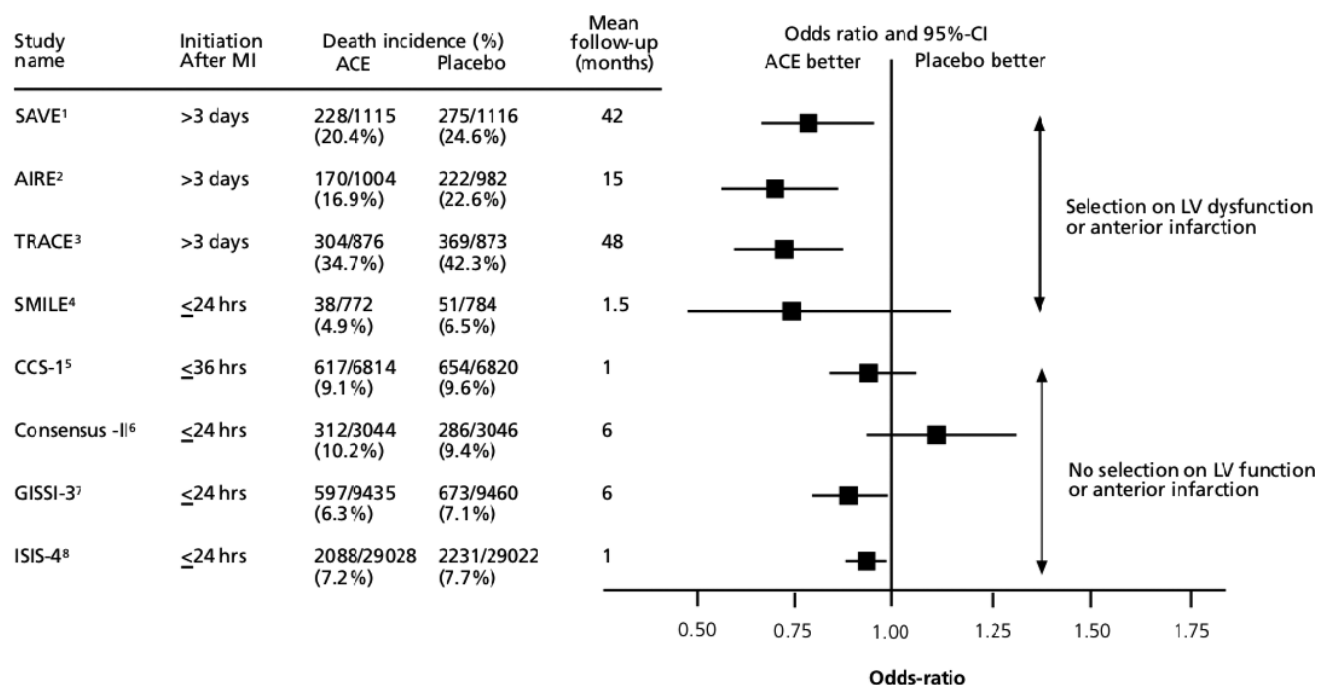
(11). Metaanalýza z roku 2015, ktorá zahrnila takmer 41 000 pacientov po IM, ktorí podstúpili PKI ukázala, že BB znížili riziko úmrtia len v špecifických podskupinách pacientov, vrátane tých so zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory (EFLK), srdcovým zlyháváním alebo nízkym užívaním iných profylaktických liekov (12). V tejto problematike by mohol poskytnúť dôležité údaje prebiehajúci švédsky národný register srdcových ochorení REDUCE-SWEDEHEART, v ktorom je zahrnutých 7 000 pacientov s normálnou EFLK, ktorí sú randomizovaní 1 – 7 dní po IM alebo na dlhodobú liečbu BB, alebo bez BB. Základným cieľom je určiť, či BB môžu znížiť výskyt re-infarktov a celkovú úmrtnosť v dlhodobom sledovaní (10).

Odporúčania ESC pre manažment STEMI z roku 2017 uvádzajú, že u hemodynamicky stabilných pacientov indikovaných k primárnej PKI je vhodné zvážiť včasnú i. v. aplikáciu BB pri prijíme do nemocnice, s ich následným perorálnym užívaním. Odporúčajú u všetkých pacientov po STEMI zvážiť rutinné užívanie BB. BB sa však odporúčajú najmä u pacientov so zníženou systolickou funkciou ľavej komory (EFLK ≤ 40 %) bez kontraindikácií typu akút-

neho srdcového zlyhávania, hemodynamickej nestability alebo atriioventrikulárneho (AV) bloku vyššieho stupňa. U hemodynamicky stabilizovaných pacientov je potrebné zvážiť začiatok perorálnej liečby BB v priebehu prvých 24 hodín (4).

Inhibitory enzýmu konvertujúceho angiotenzín a blokátory receptorov AT1 pre angiotenzín II

Účinky ACE inhibítorov na mortalitu v RKŠ po IM sú zhrnuté na obrázku 2. Štyri štúdie [Survival And Ventricular Enlargement (SAVE), Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE), TRandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) and Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE)] zahŕňali pacientov s dysfunkciou EK alebo predným IM, užívajúcich ACE inhibítor alebo placebo, s trvaním liečby 1,5 až 48 mesiacov. Tieto štúdie ukázali, že u pacientov po IM, ktorí užívali ACE inhibítor, sa dosiahla redukcia ročnej úmrtnosti približne o 5 %. Druhá skupina štyroch štúdií [Chinese Cardiac Study-1 (CCS-1), Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival study II (CONSENSUS II);



Obrázok 2 Prehľad mortalitných výsledkov veľkých štúdií s ACE inhibítormi u pacientov po infarkte myokardu (13)

Figure 2 Overview of the mortality results of the large ACE inhibitor trials after myocardial infarction (MI) (13)

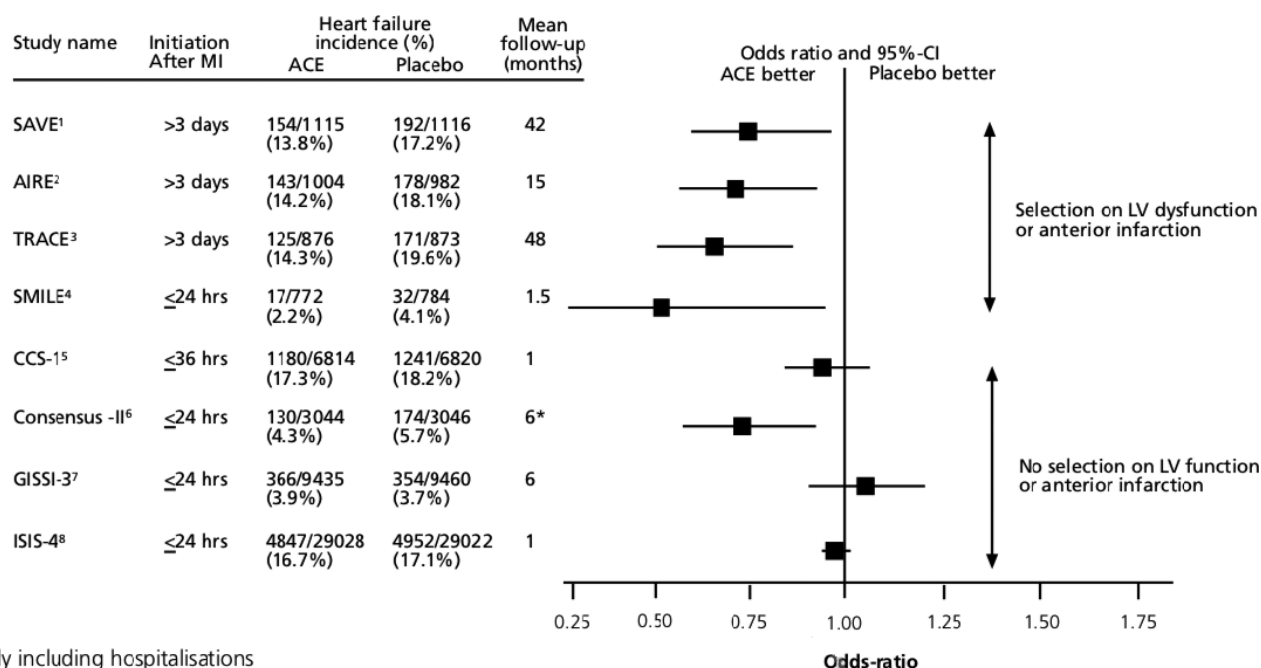
Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico-3 (GISSI-3); Fourth International Study of Infarct Survival (ISIS-4)] zahŕňala neselektovaných pacientov pridelených na krátkodobú liečbu (od jedného do šiestich mesiacov) s ACE inhibítorom alebo placebo – otvorená liečba (open label treatment). Tieto štúdie ukázali, že podávaním ACE inhibítorov bolo ročne zachránených menej ako 1 % životov. Len dve najväčšie štúdie (GISSI-3 a ISIS-4) dokázali štatisticky významný krátkodobý prínos tejto liečby na prežívanie. Liečba ACE inhibítormi sa ukázala ako účinná pri znižovaní incidence SZ, najmä u pacientov s dysfunkciou LK a predným IM (obrázok 3). Avšak, ACE inhibítorom sa nepodarilo znížiť krátkodobú incidencia SZ u neselektovaných pacientov po IM (13). Okrem toho ACE inhibítory môžu byť indikované v sekundárnej prevencii u pacientov s predchádzajúcim IM (10). Štúdia EUROPA (European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease) s perindoprilom, do ktorej bolo zaradených a randomizovaných 12 218 pacientov s potvrdenou ICHS, bez SZ, z toho bolo 7 910 (65 %) pacientov s prekonaným IM, dokázala v perindoprilovom ramene oproti placebovému ramenu významné zníženie primárneho kompozitného endpointu (KV mortalita, nefatálny IM a srdcová zástava) o 20 %, kardiovaskulárnej mortality a nefatálneho IM o 19 % a fatálneho a nefatálneho IM o 24 % (14). V RKŠ sa preukázalo, že ACE inhibítory znižujú fatálne a nefatálne kardiovaskulárne príhody u pacientov so STEMI.

Avšak, hoci sa klinický prínos dokázal pre vysokorizikové podskupiny, ako sú pacienti s predným IM, EFLK < 40 %, SZ, predchádzajúcim IM alebo tachykardiou, úloha rutinného dlhodobého užívania ACE inhibítora u nízkorizikových pacientov po STEMI je menej preskúmaná (6).

Odporúčania ESC pre manažment STEMI odporúčajú užívanie ACE inhibítorov s iniciáciou v priebehu prvých 24 hodín od vzniku STEMI u pacientov s dokázaným SZ, systolickou dysfunkciou LK, diabetes mellitus alebo IM prednej steny. Alternatívou ACE inhibítorov u pacientov so SZ a/alebo systolickou dysfunkciou LK, osobitne u pacientov netolerujúcich ACE inhibítory, sú ARB, ideálne valsartan. Použitie ACE inhibítora je potrebné zvážiť u všetkých pacientov bez kontraindikácií (4).

Antagonisty mineralokortikoidných receptorov/receptora pre aldosterón

Klinické štúdie dokázali, že antagonisty mineralokortikoidného receptora (MRA), spironolaktón a eplerenón, pridané k optimálnej medikamentóznej liečbe, redukovali morbiditu a mortalitu u pacientov s chronickým SZ so zníženou EFLK a pacientov s AIM komplikovaným systolickou dysfunkciou LK a akútnym SZ. Štúdia RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) a EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure), dokázali, že MRA zlepšujú prežívanie a morbiditu u pacientov



Obrázok 3 Prehľad výsledkov vplyvu ACE inhibítorov na srdcové zlyhávanie u pacientov po infarkte myokardu (13)

Figure 3 Overview of the results on heart failure of the large ACE inhibitor trials after myocardial infarction (MI) (13)

so SZ a redukovanou EF (EFLK < 30 % – 35 %) a štúdiu EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) dokázala podobné účinky u pacientov s AIM komplikovaným SZ a redukovanou EFLK (15, 16, 17). Nedávna štúdia potvrdila u neselektovanej populácie 19 % zníženie rizika úmrtnosti u pacientov liečených s MRA s EFLK < 40 % a trend k nižšej úmrtnosti u pacientov s EFLK 40 % – 49 % (4). V Lofmanovej štúdii u pacientov s IM a SZ bolo užívanie MRA združené s lepším dlhodobým prežívaním u pacientov s EFLK < 40 %, ale nie u pacientov s EFLK ≥ 50% (18).

Odporúčania ESC podávanie MRA odporúčajú u pacientov s EFLK ≤ 40 % a SZ alebo diabetes mellitus, ktorí už užívajú ACE inhibítor a BB a nebola u nich stanovená diagnóza renálneho zlyhávania alebo hyperkalémie (4).

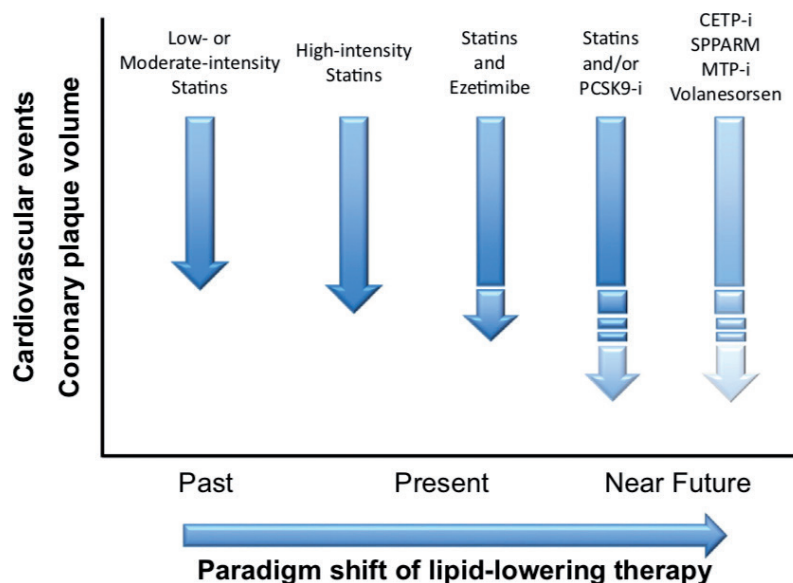
Hypolipidemická liečba

Pacienti s prekonaným AIM majú, v porovnaní so zdravými jedincami, alebo ktorí majú stabilné ochorenie koronárnych tepien, vysoké riziko recidívy kardiovaskulárnych príhod. Hoci koronárna revaskularizácia zlepšila včasné prežívanie po AKS, na zabránenie ďalším príhodám po AKS by sa mali redukovať koronárne riziká. Súčasný farmakologický manažment lipidov pri KVO je etablovaný najmä na základe štúdií so statínmi. Statíny okrem toho, že znižujú hladiny LDL cholesterolu (LDL-C), majú pleiotropné účinky na stabilizáciu koronárnych

plakov, protizápalové, antioxidantné, protidoštičkové účinky, zlepšujú endoteliálnu funkciu a zvyšujú hladinu adiponektínu. U pacientov s AKS sa potvrdila užitočnosť včasnej a intenzívnej hypolipidemickej liečby statínmi v redukcii výskytu kardiovaskulárnych príhod. Intenzívna hypolipidemická liečba bola zhodnotená v štúdiu PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis in Myocardial Infarction 22), ktorá randomizovala pacientov s AKS na intenzívnu (atorvastatín 80 mg/deň) alebo štandardnú (pravastatín 40 mg/deň) hypolipidemickú liečbu do 10 dní od začiatku AKS a porovnávala kardiovaskulárne výsledky po 24 mesiacoch sledovania. Štúdia dokázala, že intenzívna hypolipidemická liečba s atorvastatínom 80 mg/deň významne znížila výskyt kardiovaskulárnych príhod [celková mortalita, nefatálny IM, nestabilná angína pectoris, revaskularizácia a mozgová príhoda (MP)] v porovnaní so štandardnou hypolipidemickou liečbou (19). Užitočnosť včasnej statínovej liečby sa preukázala u pacientov s AKS v štúdiu MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering), ktorá preukázala, v porovnaní s placebo, krátkodobú účinnosť atorvastatínu 80 mg/deň na zníženie kardiovaskulárnych príhod u pacientov s AKS (zníženie úmrtí a ischemických príhod až do 16 týždňov od AKS o 16 %) (20). **Fáza Z štúdie A to Z** bola randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia u 4 497 pacientov s AKS, ktorá porovnávala včasnú intenzívnu liečbu s oneskorenou a menej intenzívnou liečbou simvastatínom u pacientov s AKS. Včasná

intenzívna liečba významne znížila o 25 % výskyt závažných kardiovaskulárnych príhod (21). Japonská štúdia **ESTABLISH** (Early Statin Treatment in Patients with Acute Coronary Syndrome) dokázala, že šesťmesačná liečba atorvastatínom 20 mg/deň znížila priemernú hladinu LDL-C na menej ako 70 mg/dL (1,8 mmol/l), čo viedlo k 13,1 % zníženiu objemu plaku hodnoteného intravaskulárnym ultrazvukom (IVUS). Štúdia **Extended-ESTABLISH** preukázala, že regresia koronárnych plakov bola atorvastatínom u pacientov s AKS spojená s lepšími kardiovaskulárnymi výsledkami (22). Liečba statínmi je široko akceptovaná ako liečba prvej línie na zníženie lipidov, čo dokazuje mnoho štúdií a metaanalýz. Hoci jestvujú rôzne koncepty “Fire-and-forget” a “target-to-treat”, včasné a intenzívne užívanie statínov prispieva k zníženiu kardiovaskulárnych príhod po IM (23). Štúdia **IMPROVE-IT** (The randomized Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), v ktorej bolo randomizovaných 18 144 pacientov s AKS v priebehu predchádzajúcich 10 dní na liečbu ezetimib 10 mg plus simvastatín 40 mg, alebo na simvastatín 40 mg. Pridanie ezetimibu ku simvastatínu znížilo, v porovnaní so samotným simvastatínom, priemernú hladinu LDL-C o 24 % ($p < 0,001$). Primárny endpoint (zložený z kardiovaskulárnej úmrtnosti, nefatálneho IM, hospitalizácie pre NAP, koronárna revaskularizácia alebo MP) bol počas siedmich rokov výrazne nižší v kombinovanom liečebnom ramene (32,7 % vs. 34,7 %, $p = 0,016$), nižší bol výskyt IM a potvrdená bola dobrá bezpečnosť a znášanlivosť

kombinovanej liečby. Štúdia dokázala, že intenzívna terapia znižujúca LDL-C s ezetimibom má prínos pre AKS (24). V rokoch 2017 a 2018 boli publikované výsledky dvoch veľkých kardiovaskulárnych štúdií s inhibítormi proprotein konvertázy subtilizín-kexín typu 9 (PCSK9i) – **FOURIER** (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) s evolokumabom a **ODYSSEY Outcomes** (Evaluation of Cardiovascular Outcomes after an Acute Coronary Syndrome during Treatment with Alirocumab) s alirokumabom, ktoré potvrdili klinické výhody ich použitia u pacientov s vysokým rizikom rozvoja KVO podmienených aterosklerózou (Atherosclerosis-related Cardio-Vascular Disease – ASCVD). V štúdiu **FOURIER** boli pacienti so stabilným KVO a LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l na maximálne tolerovanej dávke statínov randomizovaní na liečbu evolokumabom alebo placebo. Liečba evolokumabom viedla k významnej redukcii zloženého endpointu: kardiovaskulárne úmrtie, IM, cievna MP alebo hospitalizácie pre NAP alebo koronárna revaskularizácia (9,8 % vs 11,3 % pre placebo) s 15 % redukcii relatívneho rizika počas 2,2 rokov a 1,5 % redukcii absolútneho rizika (NNT – number needed to treat ~ 67). Nebol zistený signifikantný rozdiel v celkovej mortalite ani v nežiaducich udalostiach, s výnimkou malého nárastu reakcií v mieste vpichu (25). Štúdia **ODYSSEY Outcomes** sledovala 18 924 pacientov s mediánom sledovania 2,8 roka, štyri týždne až rok po AKS. Išlo o pacientov užívajúcich maximálne tolerovanú dávku statínov s „neadekvátnou kontrolou



Obrázok 4 Predchádzajúce a očakávané stratégie hypolipidemickej liečby (23)

Figure 4 The past and expected near future strategies of lipid-lowering therapy (23)

PCSK9-i – inhibitor proprotein konvertázy subtilizín/kexín typu 9; CETP-i – inhibítory cholesteryl ester transfer proteínu; SPPARM – selektívne modulatory peroxizómového proliferátora aktivovaného receptora; MTP-i – inhibítory mikrozomálnych triglyceridov transferproteinázy
PCSK9-i – proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors; CETP-i – cholesteryl ester transfer protein inhibitors; SPPARM – selective peroxisome proliferator-activated receptor modulators; MTP-i – microsomal triglyceride transfer protein inhibitors

lipidov“ (LDL-C $\geq$ 1,8 mmol/l, non-HDL-C $\geq$ 2,6 mmol/l a apoB $\geq$ 80 mg/dl), ktorí boli randomizovaní na podávanie 75 mg alirokumabu alebo placebo raz za dva týždne. Primárny zložený endpoint, čo bol čas do výskytu prvej veľkej kardiovaskulárnej príhody [MACE (Major adverse cardiovascular events)] – nefatálny IM, ischemická cievná MP, NAP a špecifická úmrtnosť na kardiovaskulárne ochorenia], bol po 34-mesačnom mediáne sledovania zaznamenaný u 9,5 % pacientov na alirokumabe a 11,1 % na placebe (štatisticky významná 15 % redukcia relatívneho rizika s NNT $\sim$ 63) (26). Výsledky štúdie ODYSSEY Outcomes v kombinácii s výsledkami štúdie FOURIER potvrdzujú, že ďalšie znižovanie LDL-C vedie k zníženiu reziduálneho rizika ASCVD u vysokorizikových pacientov (27). Očakáva sa, že v krátkom čase by sa mohol presunúť manažment hypolipidemickej liečby do ďalšej éry (obrázok 4) (23).

Odporúčania ESC odporúčajú u všetkých pacientov s AIM intenzívnu liečbu statínom. Táto liečba sa má začať čo najskôr. Cieľom je hodnota LDL-C < 1,8 mmol/l, alebo aspoň 50 % zníženie hodnoty LDL-C. Koncentrácia lipidov by sa mala znova vyšetriť o 4 – 6 týždňov po AKS za účelom zistenia, či sa dosiahli cieľové hodnoty LDL-C < 1,8 mmol/l alebo znížili aspoň o 50 % a či sa neobjavili nežiaduce účinky. U pacientov netolerujúcich statíny v žiadnej dávke

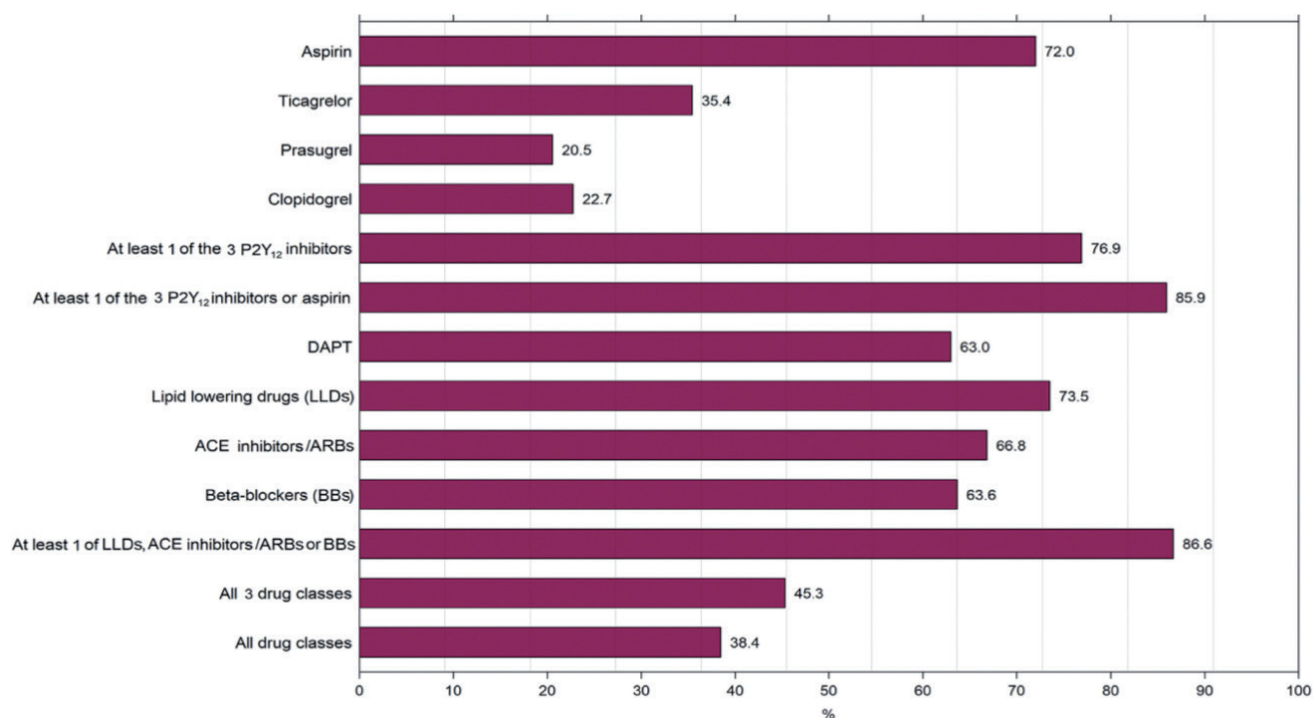
je nevyhnutné zvážiť podávanie ezetimibu. U pacientov s vysokým rizikom, ktorí po STEMI nedosiahli liečebné ciele napriek užívaniu statínu v maximálnej tolerovanej dávke, musí lekár zvážiť prídanie ďalšej hypolipidemickej liečby (ezetimib, inhibítor PCSK9) (4, 28).

Ďalšia medikamentózna liečba po infarkte myokardu

Odporúčania ESC neodporúčajú rutinné používanie nitrátov pri STEMI. Intravenózna aplikácia nitrátov môže byť užitočná v akútnej fáze u pacientov s artériovou hypertenziou alebo SZ. Po akútnej fáze zostávajú nitráty cennou liekovou skupinou na zmierňovanie reziduálnych symptómov angíny pectoris. Taktiež rutinné používanie blokátorov kalciových kanálov v akútnej fáze nie je indikované. V chronickej fáze u pacientov s kontraindikáciou k BB predstavujú blokátory kalciových kanálov u pacientov bez SZ alebo poruchou funkcie EK racionálnu alternatívu (4).

Adherencia k liečbe

Nízka adherencia k predpísanej liečbe predstavuje významnú prekážku na dosiahnutie cieľov optimálnej liečby a je spojená s nepriaznivými výsledkami. Oneskorené ambulantné



Obrázok 5 Užívanie medicíny u pacientov s infarktom myokardu 30 dní po prepustení z hospitalizácie (30)

Figure 5 Use of medication within 30 days after discharge in patients with myocardial infarction (30)

ACE – angiotenzín konvertujúci enzým, ARBs – blokátory angiotenzínového receptora, BBs – betablokátory, DAPT – duálna protidoštičková liečba, LLDs – hypolipidemiká

ACE – angiotensin-converting enzyme; ARBs – angiotensin receptor blockers; BBs – beta-blockers; DAPT – dual antiplatelet therapy; LLDs – lipid-lowering drugs

sledovanie pacientov po AIM spôsobuje horšiu krátkodobú, ako aj dlhodobú adhérenciu k liečbe. V metaanalýze 376 162 pacientov bola pri mediáne sledovania dvoch rokov adhérenca ku kardiovaskulárnej medikácii približne 57 % (4, 29). Nedávno publikovaná **Huberova štúdia** zhodnotila u pacientov s IM (4 349 pacientov) užívanie liekov odporúčaných v sekundárnej prevencii v prvom mesiaci po prepustení z hospitalizácie (**obrázok 5**). Do 30 dní po prepustení asi 86 % pacientov malo predpísaný aspoň jeden protidoštičkový liek, ale len 63 % dostávalo DAPT. Väčšina z pacientov mala predpísaný aspoň jeden liek z troch skupín liekov (hypolipidemiká, ACE inhibítory/ARB alebo BB). Liečba pozostávajúca zo všetkých troch skupín liekov bola zistená u 45,3 % pacientov. Podiel pacientov, ktorým boli predpisované všetky tri skupiny liekov, ako aj DAPT, bol 38,4 %. Vysoký podiel pacientov s nízkym MPR (medication possession rate – miera užívania liekov) (0 % – 79 %) sa pozoroval u všetkých liekových skupín (47,6 % pri DAPT, 23,5 % pre hypolipidemiká, 47,3 % pre ACE inhibítory/ARB a 88,1 % pre BB). Ženy a starší pacienti mali menšiu pravdepodobnosť, že dostanú hypolipidemiká. Pacienti s vysokou adhérenciou liečby DAPT, hypolipidemik a ACE inhibítory/ARB (MPR 80 %) mali významne znížené riziko celkovej úmrtnosti a MACE (30). Štúdia ukrajinských autorov z roku 2019 preukázala, že použitie fixnej kombinácie bisoprololu a perindoprilu u pacientov s ICHS a sprievodnou artériovou hypertenziou vrátane tých, ktorí boli po revaskularizácii myokardu a po IM, zlepšila účinnosť liečby, dosiahnutie odporúčaných hladín krvného tlaku, srdcovej frekvencie a compliance liečby (31).

Odporúčania ESC odporúčajú na zvýšenie adhérencie k liečbe zvážiť užívanie polypill a fixnej kombinácie (4).

Záver

Hospitalizačná mortalita neselektovaných pacientov so STEMI v národných registroch členských krajín ESC sa pohybuje medzi 4 až 12 %. Na Slovensku bola celková letalita STEMI, podľa posledného registra SLOVAKS 5,77 % a v kategórii pacientov liečených primárnou PKI 3,57 %.

Medzi zásadné intervencie v životospráve pacientov po prekonanom IM patrí zanechanie fajčenia, kontrola krvného tlaku, úprava stravovania, kontrola a prípadne úprava telesnej hmotnosti a väčšia fyzická aktivita.

U pacientov so STEMI s indikáciou k primárnej PKI sa odporúča podávať DAPT (ASA + DAPT – inhibítor P2Y12 (prasugrel, tikagrelor alebo klopidoogrel)) počas až 12 mesiacov. U pacientov s vyšším hemoragickým rizikom je vhodné duálnu liečbu skrátiť a u vybraných pacientov s nízkym rizikom krvácania a vysokým rizikom ischemických komplikácií možno naopak zvážiť predĺženie DAPT.

Napriek nejednoznačným výsledkom RKŠ a metaanalýz sa odporúča zvážiť rutinné užívanie BB u všetkých pacientov so

STEMI, predovšetkým však u pacientov so zníženou systolicou funkciou ľavej komory (EFLK $\leq$ 40 %) bez kontraindikácií typu akútneho srdcového zlyhávania, hemodynamickej nestability alebo atrioventrikulárneho bloku vyššieho stupňa. U hemodynamicky stabilizovaných pacientov je potrebné zvážiť začiatok perorálnej liečby BB v priebehu prvých 24 hodín.

Odporúča sa užívanie ACE inhibítory s iniciáciou v priebehu prvých 24 hodín od vzniku STEMI u pacientov s dokázaným SZ, systolicou dysfunkciou EK, diabetes mellitus alebo IM prednej stený. Alternatívou ACE inhibítory u pacientov netolerujúcich ACE inhibítory sú ARB. Použitie ACE inhibítora je potrebné zvážiť u všetkých pacientov bez kontraindikácií.

Podávanie MRA sa odporúča u pacientov s EFLK $\leq$ 40 % a SZ alebo diabetes mellitus, ktorí už užívajú ACE inhibítor a BB a nebola u nich stanovená diagnóza renálneho zlyhávania alebo hyperkalémie.

Na základe výsledkov RKŠ a odporúčaní je u všetkých pacientov s AIM indikovaná intenzívna liečba statínom. U pacientov s vysokým rizikom, ktorí po STEMI nedosiahli liečebné ciele (hodnota LDL-C $<$ 1,8 mmol/l alebo aspoň 50 % zníženie hodnoty LDL-C), napriek užívaniu statínu v maximálnej tolerovanej dávke, je potrebné zvážiť pridanie ďalšej hypolipidemickej liečby (ezetimib, inhibítor PCSK9).

Zvýšené užívanie liečby založenej na medicíne dôkazoch, ako sú antitrombotiká, hypolipidemiká, ACE inhibítory/ARB a BB, môže u pacientov s IM zlepšiť dlhodobé výsledky.

V reálnom živote adhérenca farmakoterapie u pacientov po IM v sekundárnej prevencii KVO je pomerne nízka. Nízka adhérenca k predpísanej liečbe predstavuje významnú prekážku v dosahovaní cieľov optimálnej liečby a je spojená s nepriaznivým výsledným stavom. Vhodnou stratégiou k zníženiu nedostatočnej adhérencie je užívanie fixných kombinácií (napríklad fixná kombinácia bisoprololu a perindoprilu).

Literatúra

1. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. European cardiovascular disease statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis 2012.
2. Camm AJ, Lüscher TF, Maurer G, et al. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Oxford University Press; 2018: DOI:10.1093/med/9780198784906.001.0001.
3. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe 2014: Epidemiological update. Eur Heart J 2014;35:2950-2959.
4. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation Eur Heart J 2018;39:119–177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
5. Studenčan M, Hricák V, Kovář F, et al. Manažment akútnych koronárnych syndrómov na Slovensku v roku 2015. Aktuálne analýzy registra SLOVAKS. Cardiology Lett. 2017;26:125-137.

6. Rossello X, Pocock SJ, Julian DG. Long-term use of cardiovascular drugs challenges for research and for patient care. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1273-1285.
7. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapidrisk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009;119:1873-1882.
8. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dualantiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39:213-260.
9. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.
10. Pedretti RFE. Beta-blockers after myocardial infarction: Are they useful to all patients? And how long should be the beta-blocker therapy? *Monaldi Archives for Chest Disease* 2018;88:971.
11. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;3:267-315.
12. Huang BT, Huang FY, Zuo ZL, et al. Meta-analysis of relation between oral β -blocker therapy and outcomes in patients with acute myocardial infarction who underwent percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2015;115:1529-1538.
13. de Kam PJ, Voors AA, Fici F, et al. The revised role of ACE-inhibition after myocardial infarction in the thrombolytic/primary PCI era. *JRAAS* 2004;5:161-168.
14. Fox KM. The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-788.
15. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709-717.
16. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309-1321.
17. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11-21.
18. Lofman I, Szummer K, Olsson H, et al. Association between mineralocorticoid receptor antagonist use and outcome in myocardial infarction patients with heart failure. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e009359. DOI: 10.1161/JAHA.118.009359.
19. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1405-1410.
20. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-1718.
21. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-1316.
22. Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, et al. Early intensive statin treatment for six months improves long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome (Extended-ESTABLISH trial): a follow-up study. *Atherosclerosis* 2010;210:497-502.
23. Fujisue K, Tsujita K. Current status of lipid management in acute coronary syndrome. *Journal of Cardiology* 2017;70:101-106.
24. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397.
25. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-1722. DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>>.
26. Steg PG, Schwartz GG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-2107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174.
27. Fábryová L. Otvorené otázky z kardiiovaskulárnych štúdií FOU-RIER a ODYSSEY Outcomes. *AtheroRev* 2018;3:209-212.
28. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2016;37:2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
29. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012;125:882-887.
30. Huber CA, Meyer MR, Steffel J, et al. Post-myocardial infarction (MI) care: medication adherence for secondary prevention after MI in a large real-world population. *Clinical Therapeutics* 2019;41:107-117.
31. Lutai MI, Golikova IP. The effectiveness of treatment of patients with stable coronary heart disease and concomitant arterial hypertension: the results of a multicenter study Prestol. *Ukrainian Cardiology Magazine* 2019;26:13-24.