

PHARMACOTHERAPEUTIC PROFILE OF PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN EARLY HOSPITALIZATION PHASE

JURKOVICOVA O, CAGAN S, WIMMEROVA S, TRNOVEC T

FARMAKOTERAPEUTICKÝ PROFIL CHORÝCH S AKÚTNYM INFARKTOM MYOKARDU VO VČASNOM OBDOBÍ HOSPITALIZÁCIE

Abstract

Jurkovicova O, Cagan S, Wimmerova S, Trnovec T:
Pharmacotherapeutic profile of patients with acute myocardial infarction in early hospitalization phase
Bratisl Lek Listy 1999; 100 (7): 358–370

Background: The early treatment efficacy of patients with acute myocardial infarction (AMI) with thrombolysis, antiplatelet drugs, betablockers and ACE inhibitors has been well documented in randomized mega trials. However, little is known about the fact to what extent the results of these mega trials have influenced the treatment practices. Moreover, in the view of a complete lack of data on management of patients with AMI in Slovak Republic a project of the Ministry of Health „Audit of diagnostic and therapeutic management in patients with acute coronary syndromes“ (AUDIT) has been conducted.

Objectives: To obtain preliminary information on the present state of pharmacotherapy of patients with AMI in Slovak Republic during the early hospitalization phase (EHP) from the Pilot Study (PS) of the project AUDIT.

Methods: Pharmacotherapy of AMI during EHP was analysed in 336 patients (232 males and 104 females, mean age 65.12 years, age range 30–93 years). Patients admitted with diagnosis of the first or repeated AMI or with suspect AMI were included. PS was done in prospective multicentric study between November 1, 1996 and December 31, 1996. 23 hospitals from various parts of Slovakia participated in this study. Data were compiled by means of questionnaires and were processed by ACCES 97 and EXCEL 97.

Results: Antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid (almost exclusively Anopyrin) received as much as 87,8 % of patients with AMI during EHP. Thrombolytic therapy

Abstrakt

Jurkovičová O., Cagaň S., Wimmerová S., Trnovec T.:
Farmakoterapeutický profil chorých s akútnym infarktom myokardu vo včasnom období hospitalizácie
Bratisl. lek. Listy, 100, 1999, č. 7, s. 358–370

Pozadie problému: Účinnosť včasnej liečby chorých s akútnym infarktom myokardu (AIM) trombolytickou liečbou (TLL), protidoštičkovými liekmi, betablokátormi a inhibítormi ACE je dobre dokázaná vo veľkých randomizovaných štúdiách. Málo sa však vie o tom, ako sa výsledky týchto megaštúdií akceptujú a realizujú v bežnej praxi. Z týchto dôvodov a preto, že v SR doteraz neboli dostupné žiadne komplexné údaje o manažmente chorých s AIM, sa na Slovensku celoplošne realizuje projekt MZ SR „Audit diagnostického a terapeutického postupu u chorých s akútnymi koronárnymi syndrómami“ (AUDIT).

Cieľ a východiská sledovania: Cieľom práce bolo na základe analýzy údajov z Pilotnej štúdie AUDIT získať predbežné poznatky o aktuálnom stave farmakoterapie chorých s AIM vo včasnom období hospitalizácie (VOH) v SR, analyzovať ich a navrhnuť prípadné možnosti ďalšieho zlepšenia v súlade s odporúčanými, všeobecne platnými postupmi.

Metódy: Analýzu farmakologickej liečby AIM vo VOH sme vykonali v súbore 336 chorých (232 mužov a 104 žien, priemerný vek 65±12 rokov, rozsah 30–93 rokov), zaradených do Pilotnej štúdie projektu Ministerstva zdravotníctva AUDIT. Išlo o chorých, ktorí boli do nemocnice prijatí s dg alebo podozrením na prvý alebo opakovaný AIM. Pilotná štúdia sa zrealizovala prospektívnym multicentrickým spôsobom v dobe od 1. novembra do 31. decembra 1996. Zúčastnilo sa na nej 23 pracovísk z celého Slovenska. Údaje o farmakologickej liečbe chorých s AIM vo VOH sme získali pomocou dotazníkov, ktoré sa spracovali v relačnej databáze ACCES 97 a v programe EXCEL 97.

IVth Dpt of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava, and Institute of Preventive and Clinical Medicine, Bratislava

Address for correspondence: O. Jurkovicova, MD, PhD, IVth Dpt of Internal Medicine, Antolská 11, SK-851 07 Bratislava, Slovakia.
Phone: +421.7.63873260, Fax: +421.7.63812196, Internet: int@npba.sk

IV. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave a Ústav preventívnej a klinickej medicíny v Bratislave

Adresa: MUDr. O. Jurkovičová, CSc., IV. interná klinika LFUK, Antolská 11, 851 07 Bratislava.

(TLT), almost exclusively with streptokinase, was performed in 105, i.e. in 31.8 % of patients with AMI. TLT was performed in a statistically significantly smaller proportion of patients older than 65 years compared to patients 65 years of age and younger (20.9 % vs 41.2 %, $p \leq 0.01$). Females were treated with TLT statistically significantly less frequently than males (24.5 % vs 35.1 %, $p \leq 0.05$). The major cause for not performing the TLT was late arrival to hospital (in 32.1 % patients). Betablockers were administered to a total of 42.9 % of patients during EHP. Betablockers received only 3.6 % of patients intravenously (!) and only 39.3 % of patients orally. Treatment with oral betablockers was performed in a statistically significantly smaller proportion of patients older than 65 years compared to patients 65 years of age and younger (27.4 % vs 49.7 %, $p \leq 0.01$). Up to 49.1 % of patients in EHP were treated with ACE inhibitors, however, left ventricular ejection fraction < 40 % warranting feasibility of this treatment was achieved only in 26.7 % of patients. Nitrates were administered to 62 % of patients in EHP, of this number intravenously to 37.4 % of patients. Calcium channel blockers were given only to 7.3 % of patients. Treatment with heparin was performed in 90.9 % of patients. 14.3 % of patients received during EHP antiarrhythmics of class I and 2.7 % of patients of class III. $MgSO_4$ was used in 26.4 % of patients in EHP.

Conclusions: The reported PS of AUDIT Project gives for the first time information on the state of the pharmacotherapy of patients with AMI in Slovak Republic. Some results are relatively encouraging, however, others can not be a reason for satisfaction. The fact, that in Slovakia, adequate number of patients with AMI receive acetylsalicylic acid (Anopyrin) and that Slovakia belongs to countries with the smallest proportion of patients with AMI treated with calcium channel blockers and antiarrhythmics during EHP is encouraging. On the other hand, the use of TLT and betablockers is dissatisfactory. Requirement to increase the proportion of thrombolysed patients with AMI and the necessity for substantially more frequent use of betablockers, especially intravenous, in EHP in these patients result from these findings. In Slovakia, inadequately large proportion of patients with AMI is treated with ACE inhibitors, heparin, and partially also nitrates administered per os during EHP. This knowledge should lead to reevaluation of our standpoint to the use of these drugs in patients with AMI in EHP because it is very probable that they are administered also in unjustified cases. (Tab. 6, Ref. 65.)

Key words: acute myocardial infarction, audit, pharmacotherapy.

Manažment akútneho infarktu myokardu (AIM) sa v ostatných rokoch podstatne zmenil. Na základe nových poznatkov, ktoré sa získali intenzívnym štúdiom patofyziologických mechanizmov AIM, sa do praxe zaviedli nové veľmi účinné liečebné opatrenia, ktoré znamenali zásadný zlom v liečbe AIM. Popri trombolytickej liečbe (TLL) sa identifikovali i ďalšie veľmi účinné podporné liečebné prostriedky, ako sú kyselina acetylsalicylová (KAS), betablokátory a inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE), ktoré významným spôsobom prispeli k zlepšeniu prognózy chorých s AIM.

Výsledky: Protidoštičkovú liečbu kyselinou acetylsalicylovou (takmer výlučne anopyrín) dostalo vo VOH až 87,8 % chorých s AIM. Trombolytická liečba, takmer výlučne streptokinázou, sa vykonala u 105, t.j. u 31,8 % chorých s AIM. TLL sa realizovala u štatisticky významne menšieho podielu chorých vo veku nad 65 rokov v porovnaní s chorými 65-ročnými a mladšími (20,9 % vs 41,2 %, $p \leq 0,01$). Podiel žien liečených TLL (24,5 %) bol štatisticky významne menší ako podiel mužov (35,1 %, $p \leq 0,05$). Najčastejšou príčinou nepodania TLL bol neskorý príchod u 32,1 % chorých. Liečba betablokátormi sa vo VOH realizovala celkovo u 42,9 % chorých. Betablokátory i. v. dostalo iba 3,6 % (!) a p. o tiež len 39,3 % chorých s AIM. Liečba betablokátormi p.o. sa realizovala u štatisticky významne menšieho počtu chorých vo veku nad 65 rokov v porovnaní s chorými 65-ročnými a mladšími (27,4 % vs 49,7 %, $p \leq 0,01$). Inhibítormi ACE bolo vo VOH liečených až 49,1 % chorých, pričom ejekčná frakcia (EF) ľavej komory (LK) < 40 %, ktorá oprávňuje túto liečbu, sa zistila len u 26,7 % chorých. Nitrátmi bolo vo VOH AIM liečených 62 % chorých, pričom i.v. nitráty dostávalo 37,4 % chorých. Blokátory kalciových kanálov sa vo VOH podávali iba 7,3 % chorým. Liečba heparínom sa realizovala u 90,9 % chorých. Antiarytmiká triedy I dostávalo 14,3 % chorých a triedy III 2,7 % chorých. $MgSO_4$ sa vo VOH použilo u 26,4 % chorých s AIM.

Záver: Pilotná štúdia AUDITU je vôbec prvou štúdiou, ktorá poskytuje informáciu o stave farmakoterapie chorých s AIM v SR. Analýza údajov získaných v tejto štúdiu priniesla viaceré poznatky, ktoré umožňujú vytvorenie si obrazu o farmakoterapii AIM vo VOH v súčasnosti u nás. Niektoré výsledky sú relatívne povzbudzujúce, iné však nemôžu byť dôvodom ku spokojnosti. K veľmi priaznivým zisteniam patrí najmä to, že kyselinu acetylsalicylovú (anopyrín) dostáva u nás vo VOH adekvátny počet chorých s AIM. Veľmi povzbudzivé sú i výsledky týkajúce sa liečby blokátormi kalciových kanálov a antiarytmikami, pretože patríme ku krajinám s najnižším podielom chorých s AIM liečených vo VOH týmito liekmi. K výsledkom, s ktorými nemôžeme byť spokojní, patrí relatívne nízky podiel chorých s AIM liečených u nás TLL a veľmi nízky počet chorých, u ktorých sa vo VOH realizuje liečba betablokátormi, a to najmä formou i.v. podania. Z týchto zistení vyplýva potreba zvýšenia podielu trombolyzovaných chorých s AIM a nevyhnutnosť podstatne častejšieho podávania betablokátorov, najmä i.v., vo VOH týmto chorým u nás. Inhibítormi ACE, heparínom a sčasti aj nitrátmi p.o. je na u nás vo VOH v súčasnosti liečený neprimerane vysoký podiel chorých s AIM. Tento poznatok by mal viesť k prehodnoteniu našich stanovísk k použitiu týchto liekov u chorých s AIM vo VOH, pretože je veľmi pravdepodobné, že sa u nás podávajú aj v neodôvodnených prípadoch. (Tab. 6, lit. 65.)

Kľúčové slová: akútny infarkt myokardu, audit, farmakoterapia.

Priaznivé účinky trombolytickej a ďalšej podpornej liečby AIM sa overili vo viacerých multicentrických, randomizovaných štúdiách (4, 19, 22, 29, 30, 31, 52, 55, 56), na základe ktorých potom americkí i európski odborníci vypracovali smernice liečby AIM (49, 57). Zatiaľ však nie je celkom presne známe, ako sa tieto smernice akceptujú a realizujú v bežnej praxi. V súčasnosti sa preto kardiológovia v mnohých krajinách snažia získať poznatky a zhodnotiť aktuálny stav v liečbe chorých s AIM v podmienkach bežnej klinickej praxe.

V SR doteraz neboli dostupné žiadne údaje o manažmente chorých s AIM. Získanie týchto dôležitých údajov a informácií

o liečbe chorých s AIM je preto jedným zo základných cieľov projektu Ministerstva zdravotníctva „Audit diagnostického a terapeutického postupu chorých s akútnymi koronárnymi syndrómami“ (AUDIT).

Cieľom našej práce bolo na základe analýzy údajov z Pilotnej štúdie AUDITU získať predbežné poznatky o aktuálnom stave farmakologickej liečby chorých s AIM vo včasnom období hospitalizácie (VOH) v SR, analyzovať ich a navrhnúť prípadné možnosti ďalšieho zlepšenia v súlade s odporúčanými, všeobecne platnými postupmi.

Súbor chorých a metódy

Analýzu farmakologickej liečby AIM vo VOH sme vykonali v súbore 336 chorých zaradených do Pilotnej štúdie projektu Ministerstva zdravotníctva AUDIT. Išlo o chorých, ktorí boli do nemocnice prijatí s dg alebo podozrením na prvý alebo opakovaný AIM. Pilotná štúdia sa zrealizovala prospektívne v dobe od 1. novembra do 31. decembra 1996. Zúčastnilo sa na nej 23 pracovísk z celého Slovenska. Diagnostické a terapeutické postupy sa robili podľa lokálnych nemocničných kritérií.

Podrobná informácia o projekte AUDIT, základné údaje o samotnej Pilotnej štúdiu a niektoré výsledky, ktoré sa získali základnou, prevažne deskriptívnou analýzou, vrátane štatistického spracovania, už boli uverejnené (6–9). Údaje sme vyjadrovali v percentách, ako aritmetický priemer ± smerodajná odchýlka alebo ako medián, ktorý sme doplnili o hodnoty pre 25. a 75. percentil. Za štatisticky významné sme považovali hodnoty $p \leq 0,05$.

Členenie súboru chorých podľa veku a podľa pohlavia a veku je v tabuľke 1.

Výsledky

Základná liečba vo včasnom období hospitalizácie

Údaje o základnej liečbe vo VOH, ku ktorej patria protidoštičková liečba KAS, TLL, betablokátory a inhibitory ACE, sú v tabuľke 2.

Protidoštičková liečba

Protidoštičkovú liečbu KAS, takmer výlučne anopyrín, dostalo vo VOH až 87,8 % chorých s AIM, pričom neboli významné rozdiely medzi chorými liečenými na KJ (91,1 %) a JIS (84,9 %), medzi chorými vo veku 65 rokov a menej (90,8 %) a chorými viac ako 65-ročnými (83,9 %), ani medzi mužmi (86,8 %) a ženami (90,1 %).

Trombolytická liečba

TLL, takmer výlučne streptokinázou, sa realizovala u 105 (31,8 % chorých s AIM) (tab. 3). TLL sa podala u vyššieho percenta chorých hospitalizovaných na KJ (38 %) v porovnaní s chorými liečenými na JIS (31,6 %), no rozdiel nebol štatisticky významný. Štatisticky významný rozdiel v počte trombolyzovaných sa zistil pri porovnaní chorých vo veku nad 65 rokov s chorými 65-ročnými a mladšími (20,9 vs 41,2 %, $p \leq 0,01$), ako aj pri porovnaní osôb ženského a mužského pohlavia (24,5 % vs 35,1 %, $p \leq 0,05$). Kým TLL dostalo 41,2 % osôb vo veku 65

Tab. 1. Distributions of patients according to age and according to gender and age.

Tab. 1. Členenie súboru podľa veku a podľa pohlavia a veku.

Mean age ± SD	
Priemerný vek ± SD	63,12±12,19 roka years
Age range	
Vekové rozpätie	30-93 rokov years
≤65 rokov years	179 (53,3 %)
>65 rokov years	157 (46,7 %)
Males	
Muži	232 (69,0 %)
Mean age ± SD	
Priemerný vek ±SD	61,22±12,04 roka years
Age range	
Vekové rozpätie	30-92 rokov years
≤65 rokov years	142 (61,2 %)
>65 rokov years	90 (38,8 %)
Females	
Ženy	104 (31,0 %)
Mean age ± SD	
Priemerný vek ±SD	67,4±11,5 roka years
Age range	
Vekové rozpätie	31-93 rokov years
≤65 rokov years	37 (35,6 %)
>65 rokov years	67 (64,4 %)
SD – standard deviation	
smerodajná odchýlka	

Tab. 2. The basic therapy in early hospitalization phase.

Tab. 2. Základná liečba vo včasnom období hospitalizácie.

	% of patients % chorých
Acetylsalicylic acid Kyselina acetylsalicylová	87,8
Thrombolytic therapy Trombolytická liečba	31,8
Betablockers Betablokátory	
i.v.	3,6
per os	39,3
ACE inhibitors Inhibitory ACE	49,1
from the 1st day of hospitalization od 1. dňa hospitalizácie	20,8
from the 2nd-4th day of hospitalization od 2.-4. dňa hospitalizácie	19,9
after the 4th day of hospitalization po 4. dni hospitalizácie	8,3

Tab. 3. Thrombolytic therapy.
Tab. 3. Trombolytická liečba.

	% of patients % chorých
Realized in 105 patients Realizovaná u 105 chorých	31,8
Nonrealized because of Nerealizovaná pre	
late arrival of patients neskorý príchod pacienta	32,1
nonunambiguous indication nejednoznačnú indikáciu	19,1
detected contraindications zistené kontraindikácie	8,8
other reasons iné dôvody	8,2
Probably successful Pravdepodobne úspešná	72,4
Probably unsuccessful Pravdepodobne neúspešná	27,6

rokov a menej, v skupine chorých nad 65 rokov sa realizovala iba u 20,9 % ($p \leq 0,01$). Rovnako podiel žien liečených TLL (24,5 %) bol štatisticky významne menší ako podiel mužov (35,1 %, $p \leq 0,05$).

Najčastejšou príčinou nepodania TLL bol neskorý príchod u 32,1 % chorých. Nejednoznačná indikácia bola príčinou nerealizovania TLL u 19,1 % chorých. Požadovaný súčasný výskyt pre AIM typických stenokardií a ekg zmien sa zistil len u 148 (44,0 %) chorých. Kontraindikácie sa zistili u 8,8 % chorých. 8,2 % chorých nedostalo TLL z iných dôvodov (tab. 3).

Medián celkového predhospitalizačného časového zdržania („pre-hospital delay“), t.j. časový interval medzi začiatkom ťažkosti a príchodom do nemocnice, bol 5 hodín a 5 minút — 305 minút (117,5, 1150 minút). Do 4 hodín od vzniku ťažkosti sa do nemocnice dostalo len 45,7 % chorých s AIM, do 12 hodín to bolo 67,2 % chorých. 32,3 % chorých prišlo do nemocnice až po 12 hodinách od vzniku ťažkosti, z toho po 24 hodinách 22,8 % chorých. Údaje o časovom zdržaní boli dostupné u 314 z 336 (93,5 %) zaradených chorých (7).

Časové údaje o realizácii TLL boli dostupné v 85 zo 105 dotazníkov, t.j. u 81 % chorých liečených TLL (tab. 4). Do 2 hodín od vzniku ťažkosti sa TLL realizovala u 35,3 % chorých, od 2 do 4 hodín u 32,9 % chorých a od 4 do 6 hodín u 17,6 % chorých. Do 4 hodín od vzniku ťažkosti sa TLL podala spolu u 68,2 % chorých a do 6 hodín od vzniku ťažkosti sa TLL realizovala spolu u 85,8 % chorých. V období od 6 do 12 hodín od vzniku ťažkosti bolo TLL liečených 7,1 % chorých a po 12 hodinách rovnako 7,1 % chorých.

Údaj o časovom zdržaní od príchodu do nemocnice po začiatok TLL bol dostupný v 76 dotazníkoch zo 105, t.j. u 72,4 % chorých

Tab. 4. Temporal data about realization of thrombolytic therapy.
Tab. 4. Časové údaje o realizácii trombolitickej liečby.

(data available in 85 from 105 questionnaires = 81 % of patients treated with TLT)

(dostupné údaje v 85 zo 105 dotazníkov = 81 % chorých liečených TLL)

Temporal date about TLT realization Časový údaj o realizácii TLL	% of patients % chorých
up to 2 hours of symptoms onset do 2 h od vzniku ťažkostí	– 35,3 %
from 2 up to 4 hours od 2 do 4 h	– 32,9 %
from 4 up to 6 hours od 4 do 6 h	– 17,6 %
from 6 up to 12 hours od 6 do 12 h	– 7,1 %
after 12 hours po 12 h	– 7,1 %

TLT – thrombolytic therapy

TLL – trombolitickej liečba

Tab. 5. Arrival in hospital and start of thrombolytic therapy.
Tab. 5. Príchod do nemocnice a začiatok trombolitickej liečby.

(data available in 76 from 105 questionnaire = 72,4 % of patients treated with TLT)

(údaje dostupné v 76 zo 105 dotazníkov = 72,4 % chorých liečených TLL)

Start of TLL from arrival in hospital Začiatok TLL od príchodu do nemocnice	% of patients % chorých
up to 30 minutes do 30 minút	64,4
up to 1 hour do 1 h	13,2
more than 1 hour nad 1 h	22,4

liečených TLL (tab. 5). Medián intervalu od príchodu do nemocnice po začiatok TLL bol 25 minút (5, 60 minút). Do 30 minút od príchodu do nemocnice sa TLL realizovala u 64,4 %, do 1 hodiny u 13,2 % a nad 1 hodinu u 22,4 % chorých. Podiel chorých vo veku nad 65 rokov, u ktorých sa TLL začala do 30 minút od príchodu do nemocnice, bol štatisticky významne nižší v porovnaní s chorými 65-ročnými a mladšími (71,4 % vs 45 %, $p \leq 0,05$).

Liečba betablokátormi

Liečba betablokátormi sa vo VOH realizovala celkovo u 42,9 % chorých. Betablokátory intravenózne (i.v.) dostalo iba

Tab. 6. Other therapy in early hospitalization phase.
Tab. 6. Iná liečba vo včasnóm hospitalizačnom období.

	% of patients % chorých
Nitrates Nitráty	62,0
Nitrates intravenously Nitráty i.v.	37,4
Calcium channel blockers Blokátory kalciových kanálov	7,3
Heparin Heparín 90,9 heparin contraindicated heparín kontraindikovaný	1,0
Antiarrhythmics Antiarytmiká of class I triedy I	14,3
of class III triedy III	2,7
MgSO ₄ 26,4	

3,6 % (!) a perorálne (p.o.) len 39,3 % chorých. Betablokátormi sa liečilo podstatne menej chorých vo veku nad 65 rokov v porovnaní s chorými 65-ročnými a mladšími. Kým v podskupine chorých vo veku 65 rokov a menej dostávalo betablokátory p.o. 49,7 %, v podskupine chorých starších ako 65 rokov to bolo iba 27,4 % ($p \leq 0,01$).

Liečba inhibítormi ACE

Liečba inhibítormi ACE sa vo VOH realizovala až u 49,1 % chorých, pričom ejekčná frakcia (EF) ľavej komory (LK) 40 %, ktorá predovšetkým oprávňuje túto liečbu, sa zistila len u 26,7 % chorých. Od prvého dňa hospitalizácie dostávalo inhibítory ACE 20,8 % chorých, od 2.—4. dňa hospitalizácie 19,9 % a po 4. dni hospitalizácie u 8,3 % chorých. Počet chorých liečených inhibítormi ACE od prvého dňa hospitalizácie bol na KJ štatisticky významne vyšší v porovnaní s chorými hospitalizovanými na JIS (31,7 % vs 14,6 %, $p \leq 0,01$).

Iná liečba vo včasnóm období hospitalizácie

Nitrátmi bolo vo VOH AIM liečených 62 % chorých, pričom i.v. nitráty dostávalo 37,4 % chorých. Blokátory kalciových kanálov sa vo VOH podávali 7,3 % chorým. Liečba heparinom sa realizovala u 90,9 % chorých. U 1 % chorých bolo podávanie heparínu kontraindikované. Antiarytmiká triedy I dostávalo 14,3 % chorých a triedy III 2,7 % chorých. MgSO₄ sa vo VOH použilo u 26,4 % chorých s AIM (tab. 6).

Diskusia

Základná liečba

Liečba acetylosalicylvou kyselinou (anopyrínom)

Protidoštičková liečba KAS predstavuje veľmi významné liečebné opatrenie pri AIM. V štúdiu ISIS-2 (29) viedlo použitie samej KAS v dávke 160 mg pri AIM ku zníženiu letality o 23 % a v kombinácii so streptokinázou ku zníženiu letality až o 42 %. KAS redukuje pri AIM výskyt fatálnych reinfarktov (o 49 %), ako aj výskyt nefatálnych cievnych mozgových príhod (o 46 %).

Vysoká účinnosť, všeobecná dostupnosť a cenová nenáročnosť robia z KAS liek, ktorý možno použiť v širokom rozsahu a čo najskôr u všetkých chorých s AIM bez kontraindikácií pre jej použitie.

V PŠ AUDIT bolo KAS (anopyrínom) vo VOH liečených takmer 88 % chorých s AIM. S týmto výsledkom možno vysloviť spokojnosť, pretože podiel chorých liečených KAS je adekvátny a úplne spĺňa požiadavky na percento chorých, ktorí majú dostať túto liečbu. Primerane vysoké percento chorých, u ktorých sa vo VOH realizovala protidoštičková liečba KAS, resp. anopyrínom, dokazuje to, že lekári v našich nemocniciach poznajú priaznivé účinky KAS u chorých s AIM a v praxi ich aj plne realizujú. Toto však stále neplatí pre predhospitalizačnú fázu, kde percento chorých, u ktorých sa začína s protidoštičkovou liečbou ešte pred prijatím do nemocnice, stále nedosahuje žiaducu úroveň, a to aj v prípade, že ich už videl lekár.

Percento chorých s AIM liečených KAS vo VOH je u nás približne na úrovni vyspelých európskych štátov, napr. Francúzska, kde protidoštičkovú liečbu KAS dostáva vo VOH 89 % chorých s AIM (11). V porovnaní s niektorými krajinami je podiel chorých s AIM liečených KAS u nás dokonca vyšší. V USA dostáva protidoštičkovú liečbu KAS 83 % „ideálnych kandidátov“ pre túto liečbu (13) a v SRN je vo VOH liečených KAS 81 % chorých s AIM (48). Existujú však štáty, kde je podiel chorých s AIM liečených KAS ešte vyšší ako u nás. Vo Švédsku dostáva v súčasnosti KAS vo VOH priemerne až 95 % chorých s AIM (64).

Trombolytická liečba

TLL vedie prostredníctvom reperfúzie ischemickej oblasti k zmenšeniu rozsahu ložiska infarktu, a tým k významnej redukcii včasnej i neskorej letality priemerne o 20—25 % (2, 15, 21, 29, 47). Pretože základným liečebným cieľom TLL je znovuoživenie koronárnej artérie príslúchajúcej AIM, TLL sa právom považuje za najdôležitejšie liečebné opatrenie pri AIM a mala by sa realizovať u všetkých chorých s AIM, ktorí pre túto liečbu nemajú kontraindikácie.

Zistený podiel chorých s AIM (31,8 %) liečených v PŠ AUDIT TLL nie je dôvodom k spokojnosti, a to i napriek tomu, že tak v Európe, ako aj v USA sa TLL realizuje priemerne iba u 1/3 (14, 37) alebo dokonca ešte v menšom počte chorých s AIM (28, 43, 63).

Podľa Európskej štúdie sekundárnej prevencie (14) v Európe pri priemernej realizácii TLL asi u 1/3 chorých s AIM je najnižší počet chorých liečených TLL v Litve (iba 13 %) a najvyšší v Grécku (52 %). Vo Finsku sa roku 1995 TLL realizovala priemerne u 40 % chorých s AIM (25). Také isté percento chorých bolo TLL liečených aj v štúdiu CHAMI (Confederation Helvetica Acute

Myocardial Infarction) (18), ktorá zahrňovala 520 chorých hospitalizovaných s AIM v rokoch 1994—1996 v 10 neakademických nemocniciach vo Švajčiarsku. Widimský a spol. (63) na základe analýzy prepúšťacích správ chorých liečených po AIM v kúpeľoch roku 1995 zistili, že v ČR dostáva TLL len 22,8 % chorých s AIM (28,7 % chorých s AIM s kmitom Q a 14,4 % chorých s non-Q AIM).

Robor situácie v TLL v USA roku 1994 (43) ukázal, že TLL sa realizuje v podstatne menšom počte chorých s AIM (iba u 18—19 % chorých), ako sa to predpokladalo.

Iné zdroje však uvádzajú podstatne vyššie percento chorých liečených TLL. Podľa najnovších údajov v SRN (48) dostáva TLL až 51,6 % chorých s AIM. V dvoch veľkých európskych štúdiách GISSI-3 (19) a ISIS-4 (31) sa TLL realizovala dokonca až u 70 % chorých s AIM. Približne rovnaký podiel trombolyzovaných chorých uvádzajú aj Ellerbeck a spol. (13), ktorí vo veľkom súbore viac ako 16 tisíc chorých zistili realizáciu TLL u 69 % „ideálnych kandidátov“ pre túto liečbu.

70 % podiel trombolyzovaných chorých s AIM nie je v našich podmienkach a zrejme ani v bežnej nemocničnej praxi ostatných európskych štátov v súčasnosti reálny. Podľa autorov Európskej štúdie sekundárnej prevencie (14) v Európe možno reálne dosiahnuť maximálne 55 % podiel chorých s AIM liečených TLL.

Nami zistený podstatne nižší podiel trombolyzovaných chorých starších ako 65-ročných v porovnaní s mladšími osobami (41,2 % vs 20,9 %) zodpovedá všeobecne zaznamenanému trendu naznačujúcemu, že starší ľudia sú podstatne menej často liečení TLL ako mladšie osoby. Na tejto skutočnosti je paradoxné to, že práve starší ľudia môžu z TLL profitovať podstatne viac ako chorí mladších vekových skupín.

Aj keď na začiatku trombolytickej éry indikáciu TLL limitoval vek, v súčasnosti by samotný vyšší vek už viac nemal byť dôvodom pre nepodanie TLL. Táto zásada sa však stále neakceptuje úplne, pretože ešte aj dnes sa možno stretnúť s prácami, v ktorých sa vek nad 70, resp. 75 rokov udáva ako kontraindikácia pre TLL (17).

Vekový gradient pri poskytovaní TLL chorým s AIM sa zistil i v mnohých ďalších štúdiách. Nepriamu závislosť percenta chorých liečených TLL a veku potvrdili Pashos a spol. (43), keď u chorých vo veku menej ako 55 rokov zistili 31 % podiel, kým u chorých vo veku nad 85 rokov iba 3 % podiel liečených TLL. Gurwitz a spol. (23) analyzovali vývoj TLL v rokoch 1990 až 1994 v doteraz najväčšom publikovanom súbore viac ako 350 000 osôb. Aj keď mohli potvrdiť určitý nárast percenta trombolyzovaných chorých aj vo vyšších vekových skupinách, podiel týchto chorých liečených TLL bol naďalej podstatne menší v porovnaní s mladšími pacientmi. Kým v skupine 55-ročných a mladších dostávalo TLL 51 %, vo vekovej skupine 65—74-ročných to už bolo iba 33 % a v skupine nad 85 rokov len 7,4 % chorých s AIM. Približne rovnaký podiel chorých liečených TLL v závislosti od veku sa zistil aj vo švajčiarskej štúdií CHAMI (18), kde sa TLL realizovala u 52,1 % chorých vo veku menej ako 70 rokov a len u 28,4 % chorých starších ako 70-ročných.

I keď starší pacienti majú isto viac kontraindikácií pre TLL ako mladšie osoby, uvedené výrazné vekové rozdiely v realizácii TLL sa nedajú vysvetliť iba kontraindikáciami pre túto liečbu. Zrejme stále pretrvávajú neodôvodnená obava z podávania TLL starším osobám, ktorá je asi viac ako kontraindikácie zodpovedná za

vekový gradient v počte chorých liečených TLL. Ďalšími možnými príčinami menšieho podielu starších chorých liečených TLL môžu byť netypický klinický obraz AIM vo vyššom veku a pri často prítomnej polymorbidite, ako aj chýbanie „klasického“ obrazu AIM na EKG spôsobené častejšou prítomnosťou iných ekg abnormalít, ako sú napr. poruchy vnútrokomorového vedenia, hypertrofia komôr alebo stavy po už prekonaných IM.

Nami zistený vplyv pohlavia, rovnako ako vplyv veku, na poskytovanie TLL je tiež iba potvrdením už všeobecne známej skutočnosti, že u žien sa TLL realizuje podstatne menej často ako u mužov, i keď ženy by mali mať z tejto liečby väčší profit vzhľadom na závažnejší priebeh a horšiu prognózu AIM než muži.

Priemerne o 10—15 % nižší podiel žien liečených TLL v porovnaní s mužmi sa, podobne ako v PŠ AUDIT, zistil i vo viacerých ďalších prácach (10, 18, 23, 28, 36, 42). Menší podiel žien liečených TLL v porovnaní s mužmi má zrejme viaceré príčiny. Ženy dostávajú AIM vo vyššom veku než muži (3, 10), takže sa u nich častejšie môžu uplatniť práve uvedené limitácie súvisiace s ich vyššou vekovou kategóriou, ako sú častejšie kontraindikácie (10), obava z podania TLL, polymorbidita a netypický klinický a ekg obraz. Navyše u žien nezávisle od veku býva klinický obraz AIM a ICHS vôbec oveľa častejšie netypický a údaje o subjektívnych ťažkostiach pomerne často dosť nejednoznačné. To prispieva k rozpakom pri indikácii TLL, ale aj k väčšiemu časovému zdržaniu medzi začiatkom ťažkostí a príchodom, resp. k premeškaniu vhodnej doby na podanie TLL.

Najčastejšou príčinou nepodania TLL je u nás, rovnako ako v iných krajinách, neskorý príchod chorého. V dotazníkoch však neskorý príchod chorého nebol bližšie časovo definovaný. Ak sa za neskorý považuje príchod po 6 hodinách od vzniku symptómov, podiel nami zistených chorých (približne 30 %), u ktorých sa TLL nerealizovala pre neskorý príchod chorého, je pritom približne rovnaký ako v iných štátoch (17, 40). Ak sa však za neskorý považuje príchod až po 12 hodinách od vzniku subjektívnych ťažkostí, potom je udávaný podiel chorých, u ktorých sa nerealizuje TLL pre neskorý príchod, podstatne menší a odhaduje sa asi na 10—15 % (62). Neskorý príchod bol o niečo častejšou príčinou nepodania TLL vo vekovej skupine nad 65 rokov a u žien v porovnaní s mladšími osobami, resp. s mužmi. Štatisticky významné rozdiely, zistené v niektorých prácach medzi staršími a mladšími osobami (23), ako aj medzi osobami ženského a mužského pohlavia (27), sme však potvrdiť nemohli. Je možné, že výsledky ovplyvňujú rozdielne veľkosti sledovaných súborov. Doba, ktorá uplynie od rozhodnutia pacienta riešiť situáciu po začiatok TLL, by podľa odborníkov Európskej kardiologickej spoločnosti (57) nemala trvať viac ako 90 minút a interval medzi príchodom chorého a začiatkom TLL by nemal presiahnuť 20 minút. V súlade s inými autormi (5, 39, 62) sme potvrdili už známu skutočnosť, že najväčšiu vinu na celkovom časovom zdržaní má sám pacient. „Time delay“ pacienta je u nás veľmi dlhý. Až 50 % našich chorých sa v najvhodnejšom časovom období pre aplikáciu TLL ešte len rozhoduje, čo má urobiť. Veľmi dlhý „time delay“ pacientov sa najväčšou mierou zúčastňuje na ich neskorom príchode do nemocnice, resp. na nežiaduco dlhom predhospitalizačnom časovom zdržaní.

Predpokladom pre najefektívnejší výsledok TLL je nielen včasný príchod chorého do nemocnice, ale aj skoré podanie TLL po jeho príchode do nemocnice (do 20, maximálne 30 minút). Me-

dián intervalu od príchodu do nemocnice po začiatok TLL (25 minút) bol u našich chorých na optimálnej úrovni. Pre nás je toto zistenie priaznivé, pretože v iných štátoch je tento interval väčšinou dlhší. Napr. v Nemecku (48) je medián intervalu medzi príchodom do nemocnice a začiatkom TLL („door-to-needle time“) 30 minút (20, 60 minút). Vo Fínsku (25) je medián tohto časového zdržania 40 minút (12, 96 minút). V USA (62) je interval medzi príchodom do nemocnice a začiatkom TLL 1–1,5 hodiny, čiže je až viac ako 3-násobne vyšší, ako by mal byť optimálne.

I keď medián intervalu od príchodu do nemocnice po začiatok TLL je v našich podmienkach optimálny, aj tak sa do 30 minút od príchodu do nemocnice TLL realizuje u menej ako 2/3 chorých s AIM. U viac ako 1/3 chorých sa teda TLL podáva s nežiaduco dlhým časovým omeškaním. Týka sa to predovšetkým starších osôb vo veku nad 65 rokov, kde podiel chorých, u ktorých sa TLL začala do 30 minút po príchode do nemocnice, bol podstatne nižší ako u mladších chorých. V porovnaní s mladšími chorými sa teda u starších pacientov TLL realizuje jednak významne menej často a jednak podstatne neskoršie po príchode do nemocnice.

Časový interval medzi príchodom chorého do nemocnice a začiatkom TLL odráža predovšetkým dobu, ktorá je potrebná na určenie diagnózy AIM, resp. zistenie kritérií pre podanie TLL. Nejednoznačnosť indikácií pre TLL, resp. rozpaky pri stanovovaní diagnózy AIM sú po neskorom príchode pacienta u nás druhou najčastejšou príčinou nepodania alebo neskorého podania TLL. Ostatné príčiny, ktoré majú významnú úlohu v niektorých iných krajinách, ako napr. zlá organizácia práce na prijímacích oddeleniach a oddeleniach urgentnej medicíny (napr. časové zdržanie, kým príde vyškolený personál urobiť EKG, zbytočne dlhé čakanie na kardiológa, ktorý jediný môže určiť diagnózu AIM a indikovať TLL ...) u nás až takú významnú úlohu zrejme nemajú.

Ako ukázala analýza nami zistených výsledkov, požadované kritériá pre podanie TLL, t.j. typická stenokardia v trvaní viac ako 20 minút sprevádzaná typickou eleváciou segmentu ST, sa vyskytli iba u 44 % chorých nášho súboru. To znamená, že aj za predpokladu včasného príchodu do nemocnice, na základe jednoznačnej indikácie by sa TLL mohla podať najviac u 44 % našich chorých, čo je stále nedostatočný podiel. Počet chorých indikovaných ku TLL sa môže zvýšiť tým, že sa bude prihliadať nielen na typické, ale aj na veľmi pravdepodobné stenokardie trvajúce viac ako 20 minút, ako aj na iné ekg zmeny naznačujúce možnosť AIM, napr. novovzniknuté ramienkové blokády.

V snahe zvýšiť podiel chorých liečených TLL je potrebné využiť aj všetky možnosti súčasnej včasnej biochemickej diagnostiky AIM (napr. vyšetrenie myoglobínu a troponínov), ktoré môžu pomôcť najmä v prípadoch netypických stenokardií a nejednoznačných ekg zmien. Predpokladom je však možnosť dostatočne rýchleho získania výsledkov. Na druhej strane pri typických stenokardiách sprevádzaných typickými eleváciami segmentov ST čakanie na výsledky biochemických markerov myokardiálnej nekrózy nie je pre spustenie TLL nevyhnutné, naopak v tomto prípade by znamenalo zbytočnú stratu času. U každého chorého s podozrením na AIM by sa mala vykonať veľmi dôsledná analýza anamnestických údajov o stenokardii a malo by sa dynamicky sledovať EKG. Sledovanie dynamiky EKG je dôležité aj preto, že na základe prvého EKG, vykonaného hneď po príchode do nemocnice, sa niekedy nedá jednoznačne určiť, či ide o AIM alebo nie.

Treba myslieť aj na možnosť výskytu variantnej angíny pektoris, pri ktorej pre AIM typické elevácie ST netrvajú dlhšie ako 30 minút a nedochádza k ďalšiemu vývoju ekg zmien typických pre AIM a ani k typickej pozitívite markerov myokardiálnej nekrózy. Snaha o čo najväčší počet trombolyzovaných chorých by nemala viesť k realizácii TLL aj v prípadoch, keď nie je indikovaná.

Liečba betablokátormi

Betablokátory patria k najvýznamnejším základným liekom pri AIM, pretože sa u nich jednoznačne a presvedčivo dokázal priaznivý vplyv na priebeh i prognózu. Ako to ukázali súhrnné výsledky takmer 30 randomizovaných štúdií v predtrombolytickej ére, včasné (do 12 hodín od vzniku príznakov AIM) i.v. s následným p.o. podávaním betablokátorov vedie ku významnému poklesu letality (o 13 %), výskytu reinfarktov (o 19 %) a výskytu fibrilácie komôr (o 16 %) vo VOH (59, 60). Použitie betablokátorov pri TLL síce nevedie k ďalšiemu poklesu letality v porovnaní s TLL, ale redukuje výskyt rekurentnej ischémie myokardu, reinfarktu, ruptúry myokardu a intrakraniálneho krvácania (26, 45).

Okrem včasných priaznivých účinkov na priebeh ochorenia a prognózu chorých s AIM preukazujú betablokátory aj dlhodobý benefit. Chronická dlhodobá p.o. liečba betablokátormi začatá vo včasných fázach AIM významne zlepšuje i dlhodobú prognózu týchto chorých (4, 56, 58). Znižuje letalitu, výskyt náhlej srdcovej smrti, ako aj riziko reinfarktu po AIM priemerne o 25–30 %.

Napriek týmto všeobecne známym a jednoznačne potvrdeným poznatkom trvalo pomerne dlho, kým sa betablokátory zaviedli do rutínnej liečby chorých s AIM. Situácia s ich používaním vo VOH ešte aj dnes nie je veľmi uspokojivá. Percento chorých s AIM liečených i.v. a následne p.o. betablokátormi je stále veľmi nízke. V štúdií ISIS-4 (31), ktorá nebola primárne zameraná na posudzovanie efektu betablokátorov, sa i.v. betablokátory použili priemerne iba u 9 % chorých s kolísaním rozsahu 2–3 % vo Veľkej Británii po 23 % v USA. V Európskej štúdií sekundárnej prevencie, ktorá bola publikovaná roku 1995, i.v. betablokátory dostávalo priemerne 13 % chorých s AIM pri pomerne vysokom rozptyle rozsahu 0,5–54 % (14). V neakademických nemocniciach vo Švajčiarsku sa v rokoch 1994–1996 liečba i.v. betablokátormi realizovala priemerne u 22 % a p.o. betablokátormi u 36 % chorých s AIM (18). V SRN dostáva betablokátory vo VOH v súčasnosti 16 % chorých s AIM (48). V USA, Číne a vo Francúzsku je podiel chorých s AIM liečených betablokátormi vo VOH podstatne vyšší (11, 13, 28). V USA dostáva betablokátory vo VOH 45 % „ideálnych kandidátov“ pre túto liečbu (13), v Číne približne 50 % chorých s AIM (28). Vo Francúzsku sa betablokátormi vo VOH lieči v súčasnosti až 64 % chorých s AIM (11). Počet chorých s AIM liečených vo VOH betablokátormi dosiahol vo Švédsku vrchol na začiatku 90. rokov, keď sa táto liečba realizovala u viac ako 85 % chorých mladších ako 65-ročných. V súčasnosti sa tu i.v. a následne p.o. betablokátormi vo VOH lieči asi 70 % chorých s AIM (64).

PŠ AUDIT ukázala, že vo VOH sa liečba betablokátormi realizuje u nás len vo veľmi malom počte chorých s AIM. Týka sa to tak ich i.v. podania, ako aj ich p.o. aplikácie. Veľmi nízky je najmä počet chorých liečených i.v. betablokátormi. 3,6 % podiel liečených i.v. betablokátormi v súčasnosti u nás je veľmi vzdialený žia-

ducim minimálne 40 % chorých, ktorí sú odhadovaní ako vhodní kandidáti pre túto liečbu (46). Príčinou tohto stavu u nás je zrejme pretrvávajúca prehnaná obava z i.v. podávania betablokátorov, neodvôvodnený strach z ich možných vedľajších účinkov, najmä z hypotenzie a bradykardie.

I keď percento chorých s AIM liečených vo VOH betablokátorami p.o. bolo v štúdií podstatne vyššie ako podiel chorých liečených betablokátorami i.v., nedosahuje žiaducu úroveň. Naši lekári majú zrejme obavu aj pred p.o. podaním betablokátorov chorým s AIM vo VOH, a to najmä starším osobám. Významne nižší podiel chorých s AIM vo vyššom veku liečených vo VOH betablokátorami však nie je špecifický iba pre SR. Je to všeobecný jav, ktorý sa pozoroval aj v iných štátoch. Aj analýza najväčšieho súboru viac ako 350 tisíc chorých s AIM hospitalizovaných v rokoch 1990—1994 v 1249 nemocniciach v USA (23) ukázala, že chorí vo vyššom veku dostávajú podstatne menej často i.v., ako aj p.o. betablokátorov. Kým vo vekovej skupine mladších ako 55-ročných chorých s AIM dostávalo vo VOH betablokátorov i.v. 16 % a p.o. 41 %, vo vekovej skupine 65—74-ročných to bolo 9 % a 33 % a vo vekovej skupine 85 rokov a viac už len 4 % a 22 % chorých. Vo švajčiarskej štúdií CHAMI (18) sa liečba betablokátorami p.o. realizovala vo VOH u 44 % chorých mladších ako 70-ročných, ale len u 29 % chorých vo veku nad 70 rokov.

Je zrejme, že u chorých vo veku nad 65 rokov treba počítať s častejším výskytom kontraindikácií pre liečbu betablokátorami. Samotnými kontraindikáciami voči betablokátorom sa však nedá úplne vysvetliť taký nízky podiel starších chorých s AIM liečených vo VOH touto liečbou. Je takmer isté, že na významne nižšom percente chorých vo veku nad 65 rokov liečených betablokátorami sa okrem kontraindikácií podpisuje veľkou mierou už uvedený neodvôvodnený strach z ich podania týmto chorým. Ďalšou pravdepodobnou príčinou veľmi nízkeho počtu chorých s AIM liečených betablokátorami u nás sú veľmi prísne, často neopodstatnené kontraindikácie pre túto liečbu. Lahké príznaky kardiálneho zlyhávania, resp. mierna asymptomatická systolická dysfunkcia LK a frekvencia akcie srdca okolo 60—70/min, rovnako ako vysoký vek chorého by sa nemali považovať za kontraindikácie pre použitie betablokátorov.

Vo viacerých štúdiách sa zistil štatisticky významne nižší podiel žien s AIM liečených betablokátorami v porovnaní s mužmi (18, 27, 28, 42). Môže to súvisieť s vyšším vekom žien pri AIM a s tým spojenými častejšími kontraindikáciami pre použitie betablokátorov a už uvedenými obavami z ich podania vo vyššom veku. My sme rozdiely v liečbe betablokátorami v závislosti od pohlavia nepozorovali.

Z nášho dotazníka nebolo možné zistiť, aké dávky betablokátorov sa použili. Otázka, či a akému percentu chorých sa betablokátor podávali v dostatočnej dávke, resp. v takej dávke, pri ktorej sa potvrdil benefit vo veľkých randomizovaných štúdiách, zostáva teda otvorená. Dávky betablokátorov odporúčané pri AIM sú totiž vzhľadom na naše zvyklosti pomerne dosť vysoké.

Liečba inhibítormi ACE

Inhibítory ACE sú zatiaľ poslednou skupinou liekov, pri ktorých sa jednoznačne preukázal priaznivý vplyv na priebeh a prognózu chorých s AIM. Liečba inhibítormi ACE vedie ku významnému poklesu krátkodobej i dlhodobej mortality a ku významnej redukcii výskytu zlyhávania srdca. (1, 19, 31, 33, 44, 52).

Najväčší benefit z liečby inhibítormi ACE majú predovšetkým chorí AIM a s manifestným zlyháváním LK a/alebo s jej závažnou, i asymptomatickou, systolickou dysfunkciou (EF LK 40 %). Súhrn výsledkov z doteraz publikovaných randomizovaných megaštúdií (16), ktoré zahrnuli takmer 100 000 chorých s AIM, ukázal, že za chorými so zlyháváním srdca (trieda II a III podľa Killipa a Kimballa) majú najväčší úžitok z liečby inhibítormi ACE chorí s frekvenciou akcie srdca nad 100/min a chorí s lokalizáciou AIM na prednej stene.

V našom súbore sa liečba inhibítormi ACE vo VOH realizovala u pomerne vysokého podielu chorých (takmer u 50 %) s AIM, ktorý nezodpovedal podielu chorých (26,7 %) s EF <40 %. S takým vysokým percentom chorých liečených inhibítormi ACE vo VOH AIM sme sa v literatúre nestretli. Podiel chorých s AIM liečených vo VOH týmito liekmi v iných krajinách je väčšinou podstatne menší v rozsahu 13—24 % (28, 37, 61). Približne rovnako vysoký podiel (46 %) chorých liečených vo VOH inhibítormi ACE ako u nás sa zistil iba v jednej štúdií (11), ktorá sa realizovala vo Francúzsku roku 1995. Aj tu však počet chorých liečených ACE-inhibítormi nekoreloval s výskytom významnej systolickej dysfunkcie LK (EF ≤35 % iba u 16 % chorých) a ani s výskytom klinických príznakov zlyhávania LK (trieda II a III podľa Killipa a Kimballa u 28 % chorých). V tejto práci rovnako ako v našej PŠ bol výskyt významnej systolickej dysfunkcie LK (EF <40 %, resp. EF ≤35 %) podstatne nižší v porovnaní s obvykle udávaným výskytom u 30—40 % chorých s AIM (19, 31, 33). Asymptomatickú systolickú dysfunkciu LK s EF LK <40 % má 20—25 % chorých s AIM (19, 31, 52). Manifestné príznaky zlyhávania LK sa vyskytujú približne u 20—30 % chorých s AIM (52), z nich sa však iba u polovice zistí EF LK <40 %. Ak by sme teda brali do úvahy ako kritérium iba EF <40 %, podiel chorých indikovaných na liečbu inhibítormi ACE by sa dal odhadnúť asi na 30—40 %. Ak však zahrnieme aj chorých s klinickými príznakmi zlyhávania LK ale s EF <40 %, potom sa odhadovaný podiel chorých, ktorí by mohli profitovať z inhibítorov ACE, zvýši asi na 40—50 %. Pri rešpektovaní výsledkov už uvedeného najnovšieho prehľadu randomizovaných megaštúdií (16) by bol počet chorých s AIM indikovaných na liečbu inhibítormi ACE ešte o niečo vyšší, čím by sa priblížil podielu chorých liečených inhibítormi ACE u nás.

Na jednej strane nás môže tešiť skutočnosť, že naši lekári sú dobre informovaní o priaznivých účinkoch inhibítorov ACE pri AIM a že najnovšie poznatky aplikujú v bežnej klinickej praxi. No na druhej strane by sa táto účinná liečba mala realizovať skutočne iba u indikovaných chorých s AIM. Zatiaľ totiž nie je dôvod na paušálne podávanie inhibítorov ACE vo VOH všetkým chorým s AIM (32). Treba mať na pamäti, že liečbu inhibítormi ACE môžu sprevádzať aj závažnejšie nepriaznivé účinky, ako sú hypotenzia a zhoršenie obličkových funkcií až zlyhanie obličiek. Za týchto situácií potom riziko podania inhibítorov ACE podstatne prevyšuje ich benefit.

Vysoký podiel chorých s AIM liečených vo VOH inhibítormi ACE súvisí zrejme so všeobecne častým používaním tejto skupiny liekov u nás, napr. u chorých s arteriálnou hypertenziou alebo zlyháváním srdca. Pravdepodobne je to podmienené i marketingovou politikou farmaceutických firiem, ale aj veľkou módnosťou týchto liekov v súčasnosti u nás. Pomerne vysoký podiel chorých s arteriálnou hypertenziou (59,6 %) zaradených do PŠ AUDIT

môže byť jednou z príčin takého vysokého počtu chorých s AIM liečených u nás vo VOH inhibítormi ACE.

Názory na to, kedy je najoptimálnejšia doba na začatie liečby inhibítormi ACE pri AIM, stále nie sú jednotné. Dôvodom na včasné začatie tejto liečby, t.j. v priebehu 1. dňa hospitalizácie, by malo byť manifestné zlyhávanie LK. Podiel chorých na KJ, liečených inhibítormi ACE od 1. dňa hospitalizácie (31,7 %), zodpovedá približne obvykle udávanému podielu chorých s AIM a manifestným zlyhávaním LK. Toto percento je významne vyššie v porovnaní s chorými liečenými na JIS (14,6 %) a môže svedčiť o tom, že chorým hospitalizovaným na KJ sa dostáva adekvátnejšia liečba než chorým liečeným na JIS.

Iná liečba

Nitráty

Účinnosť rutinného podávania nitrátov i.v. alebo p.o. všetkým chorým s AIM nebola preukázaná (20, 31). I napriek týmto poznatkom sa nitráty pri AIM používajú veľmi často, a to nielen v odôvodnených prípadoch u chorých so zlyhávaním LK, pretrvávajúcim algickým koronárnym syndrómom a artériovou hypertenziou. Celkové percento chorých s AIM liečených u nás vo VOH nitrátmi zodpovedá približne podielu chorých liečených touto skupinou liekov v iných štátoch. V USA sa vo VOH liečba nitrátmi realizuje u 60–74 % chorých s AIM (13, 23, 37). V niektorých európskych krajinách je však tento podiel ešte vyšší, napr. v Nemecku tvoria chorí s AIM liečení vo VOH nitrátmi 83 % (48) a vo Francúzsku až 87 % (11). Na rozdiel od nás sa však nitráty vo VOH používajú prevažne v parenterálnej forme (údaje z USA a Nemecka sa týkajú nitrátov i.v.). V porovnaní s podielom chorých (37,4 %) zisteným u nás sa teda v iných štátoch lieči i.v. nitrátmi podstatne vyššie percento chorých s AIM. Tento podiel je však neprimerane vysoký a je v protiklade s aktuálnymi poznatkami o chýbaní jednoznačne preukázaného všeobecne priaznivého účinku nitrátov pri AIM. Počet pacientov s AIM, ktorí u nás dostávajú vo VOH nitráty i.v. je vcelku primeraný predpokladanému podielu tých chorých, u ktorých je táto liečba oprávnená. S týmto zistením možno vysloviť spokojnosť. Používanie nitrátov p.o., a tým aj celkový podiel chorých liečených nitrátmi vo VOH, sú však aj u nás neprimerane vysoké.

Blokátory kalciových kanálov

Blokátory kalciových kanálov nepatria medzi základné rutinne používané lieky pri AIM. Pri ich podávaní chorým s AIM sa nezistil pozitívny vplyv na letalitu, za niektorých okolností sa letalita môže dokonca i zvýšiť (12, 20, 41, 50). Zvýšenie letality a rizika nefatálnych reinfarktov sa pozorovalo najmä u chorých liečených nifedipínom (41, 50). Zvýšený výskyt kardiálnych úmrtí a zlyhania LK sa však pozoroval aj pri liečbe diltiazemom a verapamilom, a to u chorých s AIM a obmedzením systolickej funkcie LK (12, 20).

PŠ AUDIT priniesla veľmi priaznivé poznatky o relatívne malom používaní blokátorov kalciových kanálov v SR u chorých s AIM. Ak porovnáme nám dostupné údaje z iných štátov, podiel chorých liečených u nás týmito liekmi vo VOH (7,3 %) je výrazne najnižší a v zahraničí nemá obdobu. V iných štátoch je počet chorých s AIM, ktorí dostávajú vo VOH blokátory kalciových kanálov, podstatne vyšší, i keď v ostatných rokoch i tu badať ten-

denciu k poklesu ich používania. V štúdiu, ktorá posudzovala situáciu vo farmakoterapii AIM v štáte Minnesota v USA v rokoch 1990–1991 (37), sa blokátory kalciových kanálov použili až u 60–63 % chorých s AIM. V novej práci hodnotiacej liečbu AIM v USA v rokoch 1990–1994 (23) sa týmito liekmi liečilo približne 35 % chorých s AIM. V štúdiu GUSTO (61) sa liečba blokátormi kalciových kanálov realizovala priemerne u 31 % chorých s AIM. V novších prácach sa už uvádzajú podstatne nižšie percentá chorých s AIM liečených vo VOH blokátormi kalciových kanálov. Vo Švédsku tvorí podiel chorých s AIM v súčasnosti liečených vo VOH týmito liekmi 17–18 % (37) a vo Francúzsku 17 % (11).

Zistenie, že sme krajina s najnižším podielom chorých s AIM liečených vo VOH blokátormi kalciových kanálov, je dôvodom k mimoriadnej spokojnosti. Poukazuje na to, že naši lekári v praxi plne rešpektujú aktuálne poznatky zo štúdií o chýbajúcom benefite, resp. až škodlivosti týchto liekov u chorých s AIM.

Heparín

PŠ „Audit“ ukázala, že u nás sa liečba heparínom vo VOH realizuje u vysokého podielu (90,9 %) chorých s AIM. Vysoké percento heparinizovaných chorých s AIM vo VOH však nie je špecifické len pre SR. Vysoký podiel chorých s AIM liečených heparínom je typický najmä pre európske štáty. V SRN dostáva heparín 90,6 % chorých liečených TLL a 75,5 % chorých, ktorí neboli liečení TLL (48). Vo Francúzsku je tento podiel dokonca ešte vyšší — až 96 % chorých (11). V USA sa heparín používa v podstatne menšom podiele chorých s AIM, ktorý obvykle neprevyšuje 65–70 % (13, 23, 37).

Veľmi časté používanie heparínu u chorých s AIM vo VOH však nekoreluje s výsledkami veľkých randomizovaných štúdií, v ktorých sa všeobecný úžitok rutinne podávaného heparínu všetkým, či už trombolyzovaným alebo aj netrombolyzovaným, chorým presvedčivo nedokázal (21, 30, 34, 53, 54). Naopak liečbu heparínom môže najmä u starších chorých sprevádzať zvýšené riziko väčšieho krvácania, vrátane intracerebrálneho (34, 53, 54).

Priaznivý aditívny účinok heparínu sa potvrdil iba u chorých, u ktorých sa na trombolýzu použil tPA (tissue plasminogen activator, tkanivový aktivátor plazminogénu) (53). Keďže tPA sa na TLL používa v USA (37) podstatne častejšie ako v európskych štátoch (48), mal by tu byť aj podiel chorých liečených heparínom vyšší ako v Európe. Ako sme však uviedli už vyššie, je to paradoxne práve naopak. V SR sa však takmer výlučne používa streptokináza, pri ktorej sa presvedčivý aditívny benefit heparínu nepreukázal. Je teda veľmi pravdepodobné, že sa u nás v mnohých prípadoch chorých liečených TLL používa heparín neodôvodnene.

Veľmi často sa u nás liečba heparínom realizuje u chorých, ktorým sa nepodala TLL. V týchto prípadoch sa heparín považuje za akúsi náhradu TLL. Jeho podanie paušálne všetkým netrombolyzovaným chorým však nie je oprávnené (32). Liečba heparínom u netrombolyzovaných chorých, podobne ako pri TLL streptokinázou, by sa mala realizovať iba pri zvýšenom riziku tromboembolických komplikácií, akým je napr. veľký rozsah infarktu na prednej stene s apikálnou akinézou alebo dyskinézou, anamnéza alebo aktuálna prítomnosť trombov v srdci, zlyhávanie srdca s dilatáciou srdcových oddielov, aneuryzma LK a anamnéza systémovej alebo pľúcnej embolizácie.

Antiarytmiká

Získané výsledky o používaní antiarytmickej liečby u chorých s AIM u nás sú rovnako povzbudzujúce ako poznatky o realizácii protidoštičkovej liečby a používaní blokátorov kalciových kanálov. Pomerne nízky podiel chorých s AIM, liečených u nás vo VOH antiarytmikami (trieda I a III spolu u 17 % chorých) je v súlade s aktuálnymi poznatkami, na základe ktorých sa dnes ustupuje od snahy liečiť všetky arytmie pri AIM antiarytmikami. Ani preventívne podávanie antiarytmik, najmä mekokaínu, ktoré sa v minulosti odporúčalo u všetkých chorých s AIM a neskôr iba u chorých s častými alebo komplexnými komorovými extrasystolami, sa v súčasnosti už nepovažuje za odôvodnené. Podkladom pre to je zistenie, že škodlivé účinky mekokaínu prejavujúce sa zvýšením letality prevyšujú jeho benefit spočívajúci v asi 33 % redukcii výskytu fibrilácie komôr (24, 35).

Výsledky PŠ AUDIT týkajúce sa antiarytmickej liečby vo VOH u chorých s AIM sú dôvodom k spokojnosti o to viac, že patríme ku krajinám s najnižším používaním tejto liečby pri AIM. S nižším podielom chorých s AIM liečených antiarytmikami vo VOH sme sa stretli iba v jednej štúdií (37), ktorá sa realizovala v roku 1990—1991 v Göteborgu a v ktorej dostalo antiarytmikum (lidokaín) priemerne asi 10 % chorých s AIM. Vo všetkých ďalších, nám dostupných prácach sme sa stretli s vyšším podielom chorých s AIM liečených antiarytmikami, pričom sú výrazné rozdiely medzi údajmi z európskych štátov a USA. Vo Francúzsku (11) tvoria chorí s AIM liečení vo VOH antiarytmikami v súčasnosti približne 20 % podiel. V štúdií GUSTO (61) ukončenej roku 1993 dostávalo antiarytmiká vo VOH priemerne až 46 % chorých s AIM, pričom podiel chorých liečených antiarytmikami v USA bol podstatne vyšší ako v ostatných štátoch mimo USA (61 % vs 27 %). Aj výsledky ďalšej štúdie (37), ktorá sa uskutočnila v rokoch 1990 v štáte Minnesota, svedčia o pomerne častom používaní antiarytmik u chorých s AIM v USA, pretože lidokaín tu vo VOH dostalo priemerne až 50 % chorých s AIM.

Magnézium

Súčasné názory na užitočnosť magnézia u chorých s AIM sú značne rozporné. Jeho paušálne podávanie všetkým chorých s AIM sa vzhľadom na protichodné výsledky veľkých randomizovaných štúdií (LIMIT, LIMIT-2, ISIS-4) (31, 51, 65) nepovažuje za oprávnené. Z podania magnézia môžu profitovať niektoré vybrané skupiny chorých s AIM, napr. so supraventrikulárnymi a komorovými arytmiami, artériovou hypertenziou, potvrdenou alebo predpokladanou hypomagnéziou (najmä u chorých liečených diuretikami), ako aj s kontraindikáciou pre TLL. V týchto prípadoch môže mať magnézium priaznivé účinky, no iba za predpokladu, že sa podá dostatočne zavčasu, ešte pred spontánnou, či arteficiálnou reperfúziou u nás zatiaľ takmer výlučne podmienenou iba TLL.

Nami zistený podiel chorých liečených vo VOH magnéziom (26,4 %) zodpovedá súčasným poznatkom o jeho použití pri AIM. Otázkou však zostáva, či bolo podanie magnézia správne načasované. Dotazníky použité v PŠ AUDIT totiž neumožnili zistiť dobu jeho aplikácie najmä vo vzťahu k TLL. Vlastná štúdia AUDIT už bude môcť priniesť aj túto informáciu.

Záver

Analýza údajov získaných v PŠ AUDIT priniesla viaceré cenné a veľmi zaujímavé poznatky, ktoré umožňujú vytvorenie si ob-

razu o farmakoterapii AIM vo VOH v súčasnosti u nás. Niektoré výsledky sú relatívne povzbudzujúce, iné však nemôžu byť dôvodom ku spokojnosti.

K veľmi priaznivým zisteniam patrí najmä to, že KAS (anopyrín) dostáva u nás vo VOH adekvátny počet chorých s AIM. Veľmi povzbudzivé sú i výsledky týkajúce sa liečby blokátormi kalciových kanálov a antiarytmikami. Podľa výsledkov PŠ AUDIT patríme ku krajinám s najnižším podielom chorých s AIM liečených vo VOH blokátormi kalciových kanálov i antiarytmikami. Tieto veľmi priaznivé zistenia sú dôkazom toho, že lekári u nás plne akceptujú a v bežnej praxi realizujú najnovšie poznatky o chýbajúcom priaznivom alebo dokonca o nepriaznivom účinku týchto liekov pri AIM.

K výsledkom, s ktorými nemôžeme byť spokojní, patrí relatívne nízky podiel chorých liečených TLL, predovšetkým z dôvodu neskorého príchodu a nejednoznačnej indikácie. I keď je chvályhodné, že v Európe nepatríme k štátom s najnižším percentom chorých liečených TLL, našou snahou by malo byť to, aby sa počet trombolyzovaných chorých s AIM podstatne zvýšil. Dosiahnutie 70 % podielu trombolyzovaných chorých s AIM, ktorý sa uvádza v niektorých veľkých štúdiách, sa nám v súčasnosti zrejme nepodarí. Našou snahou by malo byť to, aby sme sa aspoň priblížili k reálnej 50 % hranici.

Zvýšenie počtu trombolyzovaných chorých s AIM možno dosiahnuť tak, že sa TLL bude realizovať u všetkých chorých s AIM, ktorí pre túto liečbu nemajú kontraindikácie. Treba zvýšiť počet trombolyzovaných chorých vo vyšších vekových skupinách a podiel žien liečených TLL. Je nevyhnutné znížiť časové oneskorenie medzi začiatkom ťažkostí a podaním TLL. Časové oneskorenie pacienta možno znížiť intenzívnou edukáciou rizikovej populácie so zameraním sa na potrebu čo najskoršieho príchodu do nemocnice po vzniku AIM. Časové oneskorenie medzi príchodom pacienta do nemocnice a podaním TLL sa dá redukovať intenzívnou výučbou personálu pohotovostnej služby a všetkých lekárov (nielen internistov a kardiológov) v správnej interpretácii anamnézy bolesti na hrudníku s jednoznačným rozpoznaním stenokardie. Za účelom čo najväčšieho skrátenia intervalu pred TLL navrhujú Michelson a spol. (37) vytvorenie „trombolytického tímu“.

Veľmi nepriaznivá je u nás situácia s používaním betablokátorov u chorých s AIM vo VOH. Podiel chorých liečených betablokátormi vo VOH je u nás veľmi nízky. Ich používanie pri AIM sa musí výrazne zvýšiť. Mali by sa aplikovať i.v., čo najskôr po vzniku AIM všetkým chorým, ktorí pre ne nemajú kontraindikácie. Predovšetkým je potrebné sa zbaviť neopodstatnenej obavy pred i.v. aplikáciou betablokátorov, ako aj strachu pred ich podaním starším pacientom. Pri výskyte kontraindikácií pre i.v. liečbu betablokátormi vo VOH ich možno podávať neskôr, po úprave stavu, v p.o. forme. Tým sa môže dosiahnuť ďalšie zvýšenie percenta chorých s AIM liečených betablokátormi.

Inhibitory ACE pri AIM sú na rozdiel od betablokátorov u nás veľmi obľúbené. Kým v použití betablokátorov u chorých s AIM vo VOH výrazne zaostávame za inými krajinami, vysoký počet chorých s AIM liečených u nás inhibítormi ACE nemá obdobu v zahraničí. Zrejme bude potrebné starostlivejšie zvažovať indikáciu ich podania. Väčší podiel chorých s artériovou hypertenziou v našom súbore samotný totiž nemôže byť príčinou takého vysokého počtu chorých liečených týmito liekmi.

Aj nitráty a heparín sa u nás vo VOH podávajú v neprimerane vysokom podiele chorých s AIM. Ich paušálne podávanie všetkým chorým s AIM nie je opodstatnené. Tieto lieky majú špecifické indikácie a majú benefit len vo vybraných skupinách chorých s AIM. Na to by sa malo u nás viac prihliadať a podiel chorých liečených nitrátmi a heparínom by sa mal adekvátne tomu znížiť.

PŠ AUDIT je úplne prvou štúdiou, ktorá poskytuje informáciu o stave farmakoterapie chorých s AIM v SR. Priniesla predbežné poznatky o tom, ako sa výsledky veľkých klinických štúdií a na základe nich vypracované smernice uplatňujú v našej klinickej praxi. Podrobnejšie a presnejšie výsledky poskytne samozrejme až vlastný projekt AUDIT. Už z jeho PŠ sme však získali určité informácie o tom, kde sa u nás robia najväčšie chyby pri farmakologickej liečbe chorých s AIM vo VOH, ale aj o tom, čo sa robí dobre a správne. Veríme, že kritickou analýzou získaných výsledkov prispejeme k ďalšiemu zlepšeniu manažmentu chorých s AIM u nás.

Literatúra

- Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B.:** The effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *New Engl. J. Med.*, 332, 1995, č. 2, s. 80–85.
- Baigent C., Collins R., Appleby P. et al.:** ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomized comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. *Brit. med. J.*, 316, 1998, č. 7141, s. 1337–1343.
- Becker R.C.:** Coronary thrombolysis in the treatment of women with acute myocardial infarction. *Cardiology*, 86, 1995, č. 4, s. 299–303.
- Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group:** A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *J. Amer. med. Ass.*, 247, 1982, s. 1707–1714.
- Blohm M., Herlitz J., Hartford M. et al.:** Consequences of a media campaign focusing on delay in acute myocardial infarction. *Amer. J. Cardiol.*, 69, 1992, č. 4, s. 411–413.
- Cagán S., Trnovec T.:** Audit kardiovaskulárnych chorôb. *Bratisl. lek. Listy*, 99, 1998, č. 3–4, s. 131–137.
- Cagán S., Wimmerová S., Jurkovičová O., Trnovec T., Mokáč M., Juhás P. et al.:** Manažment chorých s akútnym infarktom myokardu v Slovenskej republike. Predbežné poznatky z Pilotnej štúdie projektu Ministerstva zdravotníctva „Audit diagnostického a terapeutického postupu chorých s akútnymi koronárnymi syndrómami“. *Med. Monitor*, 1998, č. 1, s. 43–47.
- Cagán S., Wimmerová S., Trnovec T. a spol.:** Informácia o niektorých výsledkoch z Pilotnej štúdie projektu Ministerstva zdravotníctva SR. Audit diagnostického a terapeutického postupu u chorých s akútnymi koronárnymi syndrómami. *Bratisl. lek. Listy*, 99, 1998, č. 3–4, s. 202–205.
- Cagán S., Wimmerová S., Trnovec T. et al.:** Niektoré poznatky z Pilotnej štúdie projektu Ministerstva zdravotníctva „Audit diagnostického a terapeutického postupu u chorých s akútnymi koronárnymi syndrómami“. *Kardiológia/Cardiology*, 7, 1998, č. 3, s. 132–139.
- Cariou A., Himbert D., Golmard J.L. et al.:** Sex-related differences on eligibility for reperfusion therapy and in-hospital outcome after acute myocardial infarction. *Europ. Heart J.*, 18, 1997, č. 10, s. 1583–1589.
- Danchin N., Vaur L., Genés et al.:** Management of acute myocardial infarction in intensive care units in 1995: A Nationwide French Survey of Practice and Early Hospital Results. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 30, 1997, č. 7, s. 1598–1605.
- Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction:** Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction. (The Danish Verapamil Infarction Trial II — DAVITII). *Amer. J. Cardiol.*, 66, 1990, č. 10, s. 779–785.
- Ellerbeck E.F., Jencks S.F., Radford M. et al.:** Quality of care for medicine patients with acute myocardial infarction. *J. amer. Med. Ass.*, 273, 1995, č. 19, s. 1509–1514.
- European Secondary Prevention Study Group:** Translation of clinical trials into practice: a European population-based study of the use of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Lancet*, 347, 1996, č. 9010, s. 1203–1207.
- Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group:** Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet*, 343, 1994, č. 8893, s. 311–322.
- Franzosi M.G., Santoro E., Zuanetti G.:** Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: Systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomized trials. *Circulation*, 97, 1998, č. 22, s. 2202–2212.
- Gaillet R., Saner H., Pfister R., Pirovino:** Determining the adequate thrombolysis rate in acute myocardial infarction: results of the Heart Emergency Study, Olte, Switzerland. *Schweiz. med. Wschr.*, 128, 1998, č. 20, s. 775–783.
- Genoni M., Malacrida R., Siegrist P. et al.:** Therapy of acute myocardial infarction (1994–1996) in non-academic Swiss hospitals. *Schweiz. med. Wschr.*, 128, 1998, č. 31–32, s. 1163–1170.
- GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarcto Miocardico):** GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet*, 343, 1994, s. 1115–1122.
- Goldstein R.E., Boccuzzi S.J., Cruess D. et al. (The Adverse Experience Committee and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group):** Diltiazem increases late onset congestive heart failure in post-infarction patients with early reduction ejection fraction. *Circulation*, 83, 1991, č. 1, s. 52–60.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarcto Miocardico (GISSI):** Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*, i, 1986, s. 397–401.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarcto Miocardico:** GISSI-2: a factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet*, 336, 1990, s. 65–71.
- Gurwitz J.H., Gore J.M., Goldberg R.J. et al.:** Recent age-related trends in the use of thrombolytic therapy in patients who have had acute myocardial infarction. *Ann. intern. Med.*, 124, 1996, č. 3, s. 283–291.
- Hine L.K., Laird N.M., Chalmers T.C.:** Meta-analysis of empirical long-term antiarrhythmic therapy after myocardial infarction. *J. Amer. med. Ass.*, 262, 1989, s. 3037–3040.
- Hirvonen T.P.J., Halinen M.O., Kala R.A., Olkinuora J.T.:** Delays in thrombolytic therapy for acute myocardial infarction in Finland —

Results of a national thrombolytic therapy delay study. *Europ. Heart J.*, 19, 1998, č. 6, s. 885—892.

26. Honan M.B., Harrell F.E., Reimer K.A. et al.: Cardiac rupture, mortality, and timing of thrombolytic therapy: a meta-analysis. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 16, 1990, č. 6, s. 359—367.

27. Chandra N.C., Ziegelstein R.C., Rogers W.J. et al.: Observations of the treatment of women in the United States with myocardial infarction: a report from the National Registry of Myocardial Infarction-I. *Arch. intern. Med.*, 158, 1998, č. 9, s. 981—988.

28. Chu P.H., Chiang C.W., Cheng N.J.: Gender differences in baseline variables, therapies and outcomes in Chinese patients with acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.*, 65, 1998, č. 1, s. 75—80.

29. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*, 2, 1988, s. 349—360.

30. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: ISIS-3: a randomized comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet*, 339, 1993, č. 8796, s. 753—770.

31. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*, 345, 1995, č. 8951, s. 669—685.

32. Jurkovičová O., Cagaň S.: Podporná liečba u chorých s akútnym infarktomyokardu. *Bratisl. lek. Listy*, 97, 1996, č. 7, s. 413—428.

33. Kober L., Torp-Pedersen C., Carlsen J.E. et al. for The Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group: A clinical trial of the angiotensin converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *New Engl. Med. J.*, 333, 1995, č. 25, s. 1670—1676.

34. Krumholz H.M., Hennen J., Ridker P.M. et al.: Use and effectiveness of intravenous heparin therapy for treatment of acute myocardial infarction in elderly. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 31, 1998, č. 5, s. 973—979.

35. MacMahon S., Collins R., Peto R. et al.: Effects of prophylactic lidocaine in suspected acute myocardial infarction: An overview of results from the randomized, controlled trials. *J. Amer. med. Ass.*, 260, 1988, s. 1910—1916.

36. Maynard Ch., Althouse R., Cerqueira M. et al.: Underutilization of thrombolytic therapy in eligible women with acute myocardial infarction. *Amer. J. Cardiol.*, 68, 1991, č. 5, s. 529—530.

37. McGovern P.G., Herlitz J., Pankow J.S. et al.: Comparison of medical care and one- and 12-month mortality of hospitalized patients with acute myocardial infarction in Minneapolis-St. Paul, Minnesota, United States of America and Goteborg, Sweden. *Amer. J. Cardiol.*, 80, 1997, č. 5, s. 557—562.

38. Mickelson J.K., Blum C.M., Geraci J.M.: Acute myocardial infarction: Clinical characteristics, management and outcome in a metropolitan Veterans Affairs Medical Center teaching hospital. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 29, 1997, č. 5, s. 915—925.

39. Mikla F., Murin J., Kasper Jr. J. et al.: Predhospitalizačná fáza akútneho infarktu myokardu. *Bratisl. lek. Listy*, 99, 1998, č. 3—4, s. 146—148.

40. Muller D.W.M., Topol E.J.: Selection of patients with acute myocardial infarction for thrombolytic therapy. *Ann. intern. Med.*, 113, 1990, č. 12, s. 949—960.

41. Muller J.E., Morrison J., Stone P.H.J. et al.: Nifedipine therapy for patient with threatened and acute myocardial infarction: a randomized double-blind, placebo-controlled comparison. *Circulation*, 69, 1984, s. 740—747.

42. Naegeli B., Bertel O., Urban P. et al.: Acute myocardial infarction in Switzerland: results from the PIMICS myocardial infarction registry. *Schweiz. med. Wschr.*, 128, 1998, č. 19, s. 729—736.

43. Pashos Ch.I.L., Normand S.L.T., Garfinkle J.B. et al.: Trends in the use of drug therapies in patients with acute myocardial infarction: 1988 to 1992. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 23, 1994, č. 5, s. 1023—1230.

44. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moyé L.A. et al. on behalf of the SAVE investigators: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *New Engl. J. Med.*, 327, 1992, č. 10, s. 669—677.

45. Robert R., Rogers W.J., Mueller H.S. et al. for TIMI investigators: Immediate versus deferred betablockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation*, 83, 1991, č. 2, s. 422—437.

46. Rogers W.J.: Contemporary management of acute myocardial infarction. *Amer. J. Med.*, 99, 1995, č. 2, s. 195—206.

47. Ross A.M., Coyne K.S., Moreyra E., Reiner J.S., Greenhouse S.W., Walker P.L., Simoons M.L., Draoui Y.C., Califf R.M., Topol E.J., Vandewerf F.: Extended mortality benefit of early postinfarction reperfusion. *Circulation*, 97, 1998, č. 16, s. 1549—1556.

48. Rustige J., Schiele R., Burczyk U. et al.: The 60 Minutes Myocardial Infarction Project. *Europ. Heart J.*, 18, 1997, č. 9, s. 1438—1446.

49. Ryan T.J., Anderson J.L., Antman E.M. et al.: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *Circulation*, 94, 1996, č. 9, s. 2341—2350.

50. Sirnes P.A., Overskeid K., Pedersen T.R. et al.: Evolution of infarct size during early use nifedipine in patients with acute myocardial infarction: the Norwegian Nifedipine Multicenter Trial. *Circulation*, 70, 1984, s. 638—644.

51. Smith L.F., Heagerty A.M., Bing R.F. et al.: Intravenous infusion of magnesium sulphate after acute myocardial infarction: effects on arrhythmias and mortality. *Int. J. Cardiol.*, 12, 1986, s. 175—180.

52. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Investigators: Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*, 342, 1993, č. 8875, s. 821—828.

53. The GUSTO Investigators: An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *New Engl. J. Med.*, 329, 1993, s. 673—682.

54. The International Study Group: In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet*, 336, 1990, s. 71—75.

- 55. The Miami Trial Research Group:** Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI): a randomized placebo-controlled international trial. *Europ. Heart J.*, 6, 1985, s. 199–2261.
- 56. The Norwegian Multicenter Study Group:** Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *New Engl. J. Med.*, 304, 1981, s. 801–807.
- 57. The Task Force on the management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology:** Acute myocardial infarction: pre-hospital and in-hospital management. *Europ. Heart J.*, 17, 1996, č. 1, s. 43–63.
- 58. Yusuf S., Peto R., Lewis J. et al.:** Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog. cardiovasc. Dis.*, 17, 1985, s. 335–371.
- 59. Yusuf S., Wittes J., Friedman L.:** Overview of results of randomized clinical trials in heart disease I. Treatment following myocardial infarction. *J. Amer. med. Ass.*, 260, 1988, s. 2088–2093.
- 60. Yusuf S., Sleight P., Held P. et al.:** Routine medical management of acute myocardial infarction: lessons from overviews of recent randomized controlled trials. *Circulation*, 82, 1990, č. 3, Suppl. II, s. II-117–II-134.
- 61. Van de Werf F., Topol E.J., Lee K.L. et al.:** Variations in patient management and outcomes for acute myocardial infarction in the United States and other countries. *J. Amer. med. Ass.*, 273, 1995, č. 20, s. 1586–1591.
- 62. Weaver W.D.:** Time to thrombolytic treatment: factors affecting delay and their influence on outcome. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 25, 1995, č. 7, Suppl., s. 3S–9S.
- 63. Widimský J., Juráň F., Leisser J. et al.:** Stav farmakoterapie nemocných po infarktu myokardu v roce 1995 v České republice. Analýza více než 1000 nemocných. *Cor Vasa*, 38, 1996, č. 4, s. 183–191.
- 64. Wilhelmsen L., Rosengren A., Johansson S. et al.:** Coronary heart disease attack rate, incidence, and mortality 1975–1994 in Gteborg, Sweden. *Europ. Heart J.*, 18, 1997, č. 4, s. 572–581.
- 65. Woods K.I., Fletcher S., Roffe C. et al.:** Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester intravenous magnesium intervention trial (LIMIT-2). *Lancet*, 339, 1992, č. 8809, s. 1553–1558.

Received January 10, 1999.

Accepted May 4, 1999.